



T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ ERİŞKİN HASTANESİNDE
KAFA TABANI OSTEOMYELITİ TANISI ALMIŞ OLAN
HASTALARIN KLİNİK VE RADYOLOJİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ VE BUNLARIN PROGNOZ ÜZERİNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Furkan ÖZER

UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

ANKARA
2018



T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ ERİŞKİN HASTANESİNDE
KAFA TABANI OSTEOMYELITİ TANISI ALMIŞ OLAN
HASTALARIN KLİNİK VE RADYOLOJİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ VE BUNLARIN PROGNOZ ÜZERİNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ö. Taşkın YÜCEL

UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

ANKARA
2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, mesleki ve bilimsel becerilerimi kazanmamı sağlayan, başta Anabilim Dalı başkanı Prof.Dr. Taner Yılmaz olmak üzere tüm Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı öğretim üyelerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Değerli fikirleri ve bilimsel katkılarıyla her zaman bana destek olan sorumlu tez danışmanım Prof.Dr.Ö.Taşkın Yücel'e ve süreç boyunca destek ve katkılarını esirgemeyen Doç.Dr.Gamze Atay'a şükranlarımı sunarım.

Tez çalışma hastalarının Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim dalı öğretim üyeleri Doç.Dr.Burçe Özgen Mocan, Dr.Elif Uğurlu ve Dr.Şafak Parlak'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmasının Nükleer Tıp görüntüleme yöntemlerinin değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim görevlisi Doç.Dr.Murat Tuncel'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmasının istatistik analizinde yardımlarını esirgemeyen Dr.Erim Pamuk ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Araştırma görevlisi Dr.Ebru Öztürk'e teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışması sürecinde beraber çalışmaktan keyif duyduğum Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda çalışan tüm asistan arkadaşlarıma ve diğer görevli personele destekleri ve yardımları için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KAFA TABANI OSTEOMYELITİ.....	2
3. HASTALAR VE YÖNTEM	8
3.1. MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMELERİ İÇİN DERECELENDİRME SİSTEMİ.....	8
3.2. SPECT GÖRÜNTÜLEMELERİ İÇİN DERECELENDİRME SİSTEMİ... ..	10
3.3. KAFA TABANI OSTEOMYELITİ KLİNİK EVRELEME SİSTEMİ.....	10
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	11
4. BULGULAR.....	12
4.1. KOMORBİD HASTALIKLAR	12
4.2. SEMPTOMLAR ve LABORATUVAR BULGULARI	13
4.3. MİKROBİYOLOJİ.....	19
4.4. İYİLEŞME	20
4.5. RADYOLOJİK SONUÇLAR	20
4.6. TEDAVİ.....	26
4.7. TABURCULUKTA DURUM	31
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇLAR	48
7. KAYNAKLAR	50

ÖZET

Özer, F., Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde Kafa Tabanı Osteomyeliti tanısı almış olan hastaların klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmesi ve bunların prognoz üzerine etkisinin araştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Tezi, Ankara 2018. Kafa tabanı osteomyeliti (KTO) nadir görülmesine rağmen yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili bir hastalıktır. Hastalarda sıklıkla şiddetli zonklayıcı vasıfta derin ve aralıksız baş ağrısı, otalji ve tek taraflı kulak akıntısı ile kendisini gösterir. Çalışmamıza kafa tabanı osteomyeliti tanısı konulmuş olan toplamda 32 hasta dahil edilmiştir. Cinsiyet dağılımına bakıldığında hastaların 27'sini erkek (%84.4), 5'ini ise kadın (%15.6) hastalar oluşturmaktadır. Çalışmamızda KTO hastalarının ilk tanı anında hastalık yaygınlığını belirlemek ve hastalığın prognozunu önceden tahmin etmek amacı ile yeni Magnetik Rezonans görüntüleme (MRG) derecelendirme sistemi ve bu derecelendirmenin kranial sinir disfonksiyon durumu ile birlikte değerlendirilmesi ile oluşturulan KTO'ne özgü yeni klinik evreleme sistemi geliştirilmiştir. İlk çekilen MRG derecesi ile hastaların hospitalizasyon süreleri arasındaki ilişki karşılaştırıldığında MRG derecesi arttıkça hastaların hospitalizasyon sürelerinin arttığı görülmüş ve bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p = 0,022$). Hastalarımızın MRG dereceleri arttıkça taburculuktaki iyileşme oranlarının azaldığı görülmüş; ve MRG derecesi arttıkça hastaların taburculuklarındaki progresif hastalık ve exitus durumlarının daha sık görüldüğü izlenmiştir ($p = 0.039$). Hastaların klinik evreleri ile yatış süreleri birlikte değerlendirildiğinde klinik evre arttıkça hospitalizasyon sürelerinin arttığı, ($p = 0,047$) ve taburculuktaki iyileşme oranlarının azaldığı görülmüştür ($p = 0,029$). Bu sonuçlar ile bakıldığında KTO için yapmış olduğumuz MRG derecelendirme ve klinik evreleme sistemlerinin hastalık takibi ve prognoz tahmini için uygun değerlendirme yöntemleri oldukları anlaşılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kafa tabanı, Osteomyelit, Magnetik rezonans görüntüleme, Cerrahi, Mastoidektomi

ABSTRACT

Özer, F., Clinical and radiological evaluation of patients with Skull base osteomyelitis and evaluation of disease prognosis at Adult Hospital of Hacettepe University, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Ankara 2018. Skull base osteomyelitis is a rare disease with a high mortality and morbidity rate. Disease often manifests deep and continuous headache with severe and pulsatile character, otalgia and unilateral ear discharge in patients. A total of 32 patients with a diagnosis of the skull base osteomyelitis were included in our study. According to gender distribution, 27 patients were male (84.4%) and 5 patients were female (15.6%). Our study aimed to determine disease spread at the first diagnosis of skull base osteomyelitis patients and to predict the prognosis of the disease with a new clinical staging system based on the new MRI grading system and the evaluation of this grading with cranial nerve dysfunction status has been developed. When the relation between the initial magnetic resonance imaging (MRI) grade and the hospitalization times of the patients was compared, it was found hospitalization times increase when the MRI grade was increased and this was statistically significant ($p = 0.022$). As the MRI grades of our patients increased, the recovery rates at discharge decreased and the progressive disease and death cases were observed more frequent ($p = 0.039$). When the duration of hospitalization with the clinical stages of the patients were evaluated together, it was seen that as the clinical stage increased, the hospitalization times increased ($p = 0,047$) and the recovery rates at discharge diminished ($p = 0,029$). Based on these results, it is understood that MRI grading and clinical staging systems for SBO are appropriate evaluation methods for disease follow-up and prognosis estimation.

Keywords: Skull base, Osteomyelitis, Magnetic resonance imaging, Surgery, Mastoidectomy

SİMGELER VE KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı tomografi
CRP	: C – reaktif protein
dB	: Desibel
DKY	: Dış kulak yolu
ESC	: Endoskopik sinüs cerrahisi
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
IV	: İntravenöz
İKA	: İnternal karotid arter
KBB	: Kulak burun boğaz
KTO	: Kafa tabanı osteomyeliti
MDP	: Metilendifosfonat
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
PET	: Positron Emission Tomography
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
PPF	: Pterigopalatin fossa
SD	: Standart deviasyon
SNİK	: Sensörinöral işitme kaybı
SPECT	: Single photon emission computerized tomography

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Aksiyal SPECT-BT görüntüsü. Sfenoid kemik sağ gövde kesimi ve sağ petröz apekte artmış tutulum.	4
Şekil 2.2: Aksiyal BT’de Sol temporal kemik timpanik segmenti, dış kulak yolu anterior duvarı ve temporomandibuler eklem etrafı ile sol petröz apekteki kemik rezorbsiyon alanları.	5
Şekil 2.3: Aksiyal BT’de klivus anterior kesimindeki kemik rezorbsiyon alanları.	5
Şekil 2.4: Koronal MRG’de Sol DKY’dan klivus sol yarısına ve parotis lojuna ulaşan T1 hipointens sinyal değişiklikleri.	6
Şekil 2.5: Aksiyal MRG’de Sol DKY’dan petröz apekse ulaşan klivus sol yarımını tutan ve mastoid hava hücrelerinde izlenen T2 hiperintens sinyal değişiklikleri.	6
Şekil 4.1: Hastaların yatış anında ve taburculuk anında bakılan ilk ve son C-Reaktif protein değerlerindeki ortalama değişim (Wilcoxon Signed Ranks Test, $p = 0.56$).	16
Şekil 4.2: Hastaların yatış anında ve taburculuk anında bakılan ilk ve son ESH değerlerindeki ortalama değişim (Wilcoxon Signed Ranks Test, $p = 0.014$).	17
Şekil 4.3: Hastaların yatış anında ve taburculuk anında bakılan ilk ve son Lökosit değerlerindeki ortalama değişim (Wilcoxon Signed Ranks Test, $p = 0.001$).	18
Şekil 4.4: Hastaneye yatışta çekilen ilk MRG derecesi ile hospitalizasyon süresi arasındaki ilişki (Kruskal-Wallis Test, $p = 0.022$).	23
Şekil 4.5: Klinik evre ile hospitalizasyon süresi arasındaki ilişki. (Kruskal-Wallis Test, $p = 0.047$)	25
Şekil 4.6: Cerrahi yapılan ve yapılmayan hastaların ortalama yatış sürelerindeki değişim (Mann – Whitney U Test, $p = 0.026$).	29
Şekil 4.7: Hiperbarik oksijen tedavisi alan ve almayan hastaların yatış sürelerindeki değişim ($p = 0,004$).	30

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 2.1: Kafa Tabanı Foramenleri	7
Tablo 3.1: Kafa tabanı osteomyeliti MRG derecelendirme sistemi	9
Tablo 3.2: Kafa tabanı osteomyeliti SPECT derecelendirme sistemi	10
Tablo 3.3: Kafa tabanı osteomyeliti Klinik Evreleme sistemi	11
Tablo 4.1: Hasta Karakteristikleri	13
Tablo 4.2: Muayene Bulguları	15
Tablo 4.3: Kranial Sinir Disfonksiyonları.....	15
Tablo 4.4: Klinik Semptomlar.....	16
Tablo 4.5: Mikrobiyolojik	19
Tablo 4.6: Yatış ve Taburculuktaki MRG dereceleri ve KTO Klinik Evreleri.....	21
Tablo 4.7: Klinik Evre ve BT'de Kemik rezorbsiyon varlığı çapraz tablosu	21
Tablo 4.8: MRG derecesi ve Taburculuktaki durum çapraz tablosu.....	23

1. GİRİŞ

Kafa tabanı osteomyeliti (KTO) ilk olarak 1959 yılında Meltzer ve Kelemen tarafından önemli derecede morbidite ve mortaliteye yol açan, nadir görülen bir hastalık olarak tanımlanmıştır.¹ Hastalığa neden olarak en sık gösterilen durum *Pseudomonas Aeruginosa* enfeksiyonu nedeniyle gelişen malign otitis externa'nın ileri bir komplikasyonu olarak meydana geldiği önerilmiştir.^{2,3} Daha az sıklıkla olsa da sinonazal enfeksiyonların da kafa tabanı osteomyeliti gelişimi için kaynak olabileceği literatürde bildirilmiştir.^{4,5}

KTO için bilinen risk faktörü olabilecek ek hastalıklar; diabetes mellitus, kronik otitis media, kronik otitis externa, kronik sinüzit, immünsupresyon, hiperlipidemi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, geçirilmiş travma ve cerrahi hikayesi olarak belirtilmiştir.^{3,6,7} KTO tutulum gösterdiği anatomik bölgeler sebebiyle kranial sinir disfonksiyonu, işitme kaybı, kemik yapılarında rezorbsiyon, venöz sinüslerde tromboz ve bu durumlar gibi birçok farklı komplikasyon oluşturarak çeşitli semptomlar oluşturmaktadır. KTO göz ardı edildiğinde veya uygun tedavi uygulanmadığında ölümcül seyredebilecek bir hastalıktır.

Bu çalışma ile Hacettepe Üniversitesi Kulak Burun Boğaz kliniğindeki 2006 ve 2017 yılları arasında Kafa tabanı osteomyeliti tanısı ile hastaneye yatırılarak tedavi edilmiş olan hastaların sonuçları sunulacaktır. Çalışmanın amacı; Kafa tabanı osteomyeliti ile ilgili bilgileri güncellemek, tanı yöntemleri ile ilgili kanıta dayalı çalışmalar sunmak; Magnetik rezonans ve Kemik sintigrafisi – SPECT/BT görüntüleme yöntemleri üzerinden ilgili tetkiklerin derecelendirmesi ve hastalığın evrelendirmesini yapabileceğimiz yeni, objektif bir sistem geliştirmek, bunlar üzerinden hasta bazında prognoz tahmini yapabilmek; antibiyoterapi, cerrahi ve diğer tedavi yöntemleri ile ilgili kliniğimizin sonuçlarını literatür ile karşılaştırarak sonraki çalışmalara yardımcı olmak ve literatüre katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KAFA TABANI OSTEOMYELITİ

Pseudomonas kondriti ve temporal kemik ile dış kulak yolunun osteomyeliti'nin tanımlanması 1959 yılında Meltzer ve Kelemen tarafınca yapılmıştır.¹ 1968 yılında ilgili dış kulak yolu enfeksiyonunun ciddi ve morbid seyrettiğini vurgulamak amacı ile malign kelimesi Chandler tarafından kullanılmış ve ilk olarak malign external otit terimi belirtilmiştir.² KTO nadir görülmesine rağmen yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili bir hastalıktır.^{8,9} İmmün sistemi baskılanmış kişilerde, özellikle yaşlı diyabetik hastalarda sıklıkla şiddetli zonklayıcı vasıfta derin ve aralıksız baş ağrısı, otalji ve tek taraflı kulak akıntısı ile kendini gösterir.¹⁰

KTO tipik olarak orta yaşlı, diabetes mellitus tanısı olan ve immünsupresyona neden olan predispozan faktörlere sahip erkek hastaları etkilemektedir.⁸ KTO'nin prevalans ve insidansını belirlemek için yapılmış olan yeterli veriye sahip epidemiyolojik bir çalışma bulunmamaktadır.⁷ Bunun nedeni ise daha önce yayınlanmış olan vaka serilerinin az sayıda hasta içermesi ve daha önceki çalışmalarda sıklıkla KTO tanısı tam olarak konfirme edilmeden malign otitis externa'lı hastalarında çalışma gruplarına KTO tanısı ile birlikte dahil edilmesi nedeniyle sağlıklı oran ve yüzdelerin belirlenememiş olmasıdır.^{3,11}

Kafa tabanı osteomyeliti temporal kemik ve kemik labirint, petröz kemik, sfenoid kemik, oksipital kemik ve klivus'u içeren kafa tabanı kemik yapılarının osteiti olarak tanımlanabilir. Hatta bu enfeksiyöz, inflamatuvar süreç infratemporal fossa, mastikatör alan, parafaringeal alan ve pterigopalatin fossaya uzanım gösterip bu bölgelerde tutulumu neden olabilir. Hastalık seyrinde enfeksiyöz süreç kafa tabanındaki foramenlerin etrafındaki yumuşak dokulara yayılarak alt kranial sinir disfonksiyonlarına yol açabilir.⁹ Ayrıca petrooksipital ve petroklival synkondrozis'ten olan uzanım sonrası menejit, serebrit, abse formasyonu ve venöz sinüs trombozlarına neden olabilir.¹⁰

Hastalık tipik olarak dış kulak yolu inferior kemik duvardaki santorini fissürleri aracılığı ve timpanomastoid sutür hattı aracılığı ile kafa tabanına yayılım

gösterir.¹² Enfeksiyon sıklıkla orta ve posterior kraniyal fossadaki dural sinüs yüzeyleri ile temporal kemik arasındaki venöz kanallar ve fasya planları arasında granülom ve abse formasyonları şeklinde, ve kompakt kemiğin haversian sisteminde ilerleyerek subtemporal bölgede fasiit'e ve kemikte osteomyelite neden olmaktadır.¹³

Dış kulak yolu tabanında ve sıklıkla da kemik kartilaj bileşkesinde denk gelen bölgede görülebilen granülasyon dokuları ve granülamatöz inflamatuvar polipler bu hastalık seyrinde sıklıkla görülebilmektedirler ve bu muayene bulgusunun hastalık için patognomonik olduğu söylenmektedir.¹⁰

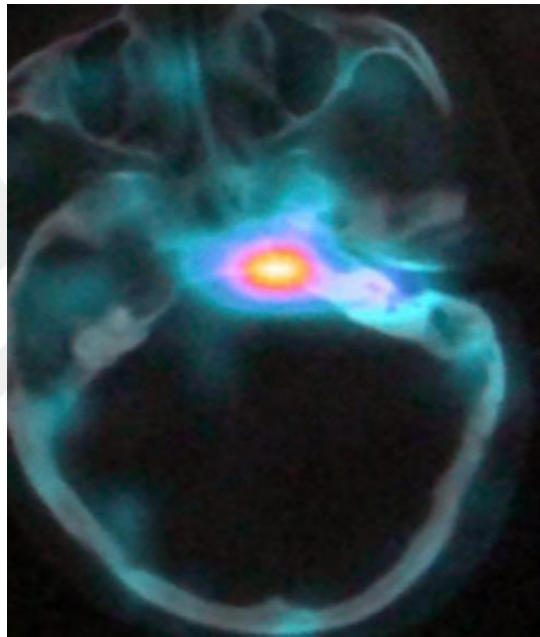
Enfeksiyon yayılımının sadece otojenik kaynaklı olmadığı, altta yatan kronik sinüzit gibi sinojenik kaynaklı enfeksiyon yayılımının da KTO'ne neden olabildiği belirtilmektedir.¹⁴ External otit olmadan genellikle sfenoidal veya ethmoidal sinüzit gibi paranazal enfeksiyonlardan kaynaklanmaktadır.¹⁵

Kafa tabanı osteomyelitine predispozisyon oluşturan en bilinen hastalık ise diabetes mellitus olarak bilinmektedir.¹⁶

Kafa tabanı osteomyelitine en sık sebep olan mikroorganizma *Pseudomonas Aeruginosa*'dır.^{9,17,18} Daha az sıklıkla fungal ve mikst tipte (fungal – bakteriyel) enfeksiyöz mikroorganizmalar KTO'ne sebep olmaktadır. Fungal mikroorganizmalar içerisinde bilinen en sık sebep olan enfeksiyöz ajan *Aspergillus Fumigatus*'tur.^{9,18} Kafa tabanı osteomyelitinde bu mikroorganizmalar haricinde hastalığa sebep olanlar; diğer *Aspergillus* türleri, *Fusobacterium necroforum*, *Zygomycetes* türleri, *Salmonella*, *Streptokokus* ve *Stafilokokus* türleri şeklinde bildirilmiştir.^{15,19}

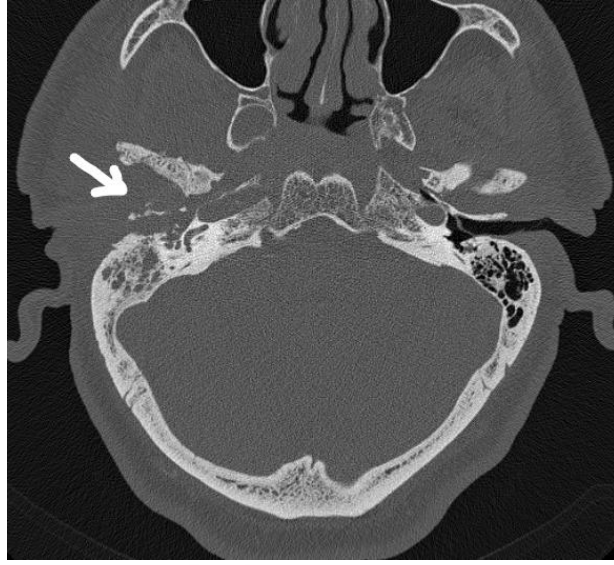
Kafa tabanı osteomyeliti'nin tanısı sıklıkla Bilgisayarlı tomografi (BT), Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve Kemik sintigrafisi / SPECT gibi nükleer tıp görüntüleme yöntemlerinin yardımı ile konulmaktadır. Bu sebeple de hastalığın ayırıcı tanısında bu görüntüleme yöntemlerinde KTO'ne benzer görünüm veren nazofaringeal karsinom, dış kulak yolu skuamoz hücreli karsinomu, kafa tabanını tutan metastatik lezyonlar ve multiple myeloma bulunmaktadır. Bu gibi kafa tabanı tutulumu ile giden lezyonların görüntüleme yöntemlerinde vermiş olduğu bulgular yanıltıcı olabileceğinden dolayı tüm vakalarda KTO tanısını histopatolojik ve mikrobiyolojik incelemeler ile kesinleştirmek için tutulum bölgelerinden biyopsi alınması gereklidir.^{20,21}

Ayrıca KTO tanı ve takibinde Nükleer Tıp görüntüleme modalitelerinden Teknesyum 99 m Metilen difosfanat, Galyum – 67 ve İndium -111 ile işaretlenmiş lökositler izotop olarak kullanılan Kemik sintigrafileri, SPECT / BT ve PET-BT’de kullanılmaktadır. Sensiviteyi yüksek olmasına rağmen Nükleer tıp radyoizotop görüntüleme yöntemlerinin anatomik resolüsyonları kısıtlıdır ve enfeksiyon uzanımı olan alanları belirlemek ve lokalize etmekte oldukça kısıtlıdır.²² Bu nedenle üç fazlı kemik sintigrafisi planar görüntülemesi yanında SPECT-BT’inde birlikte kullanılmasının hastalığın lokalizasyonu ve anatomik uzanımları belirlemede oldukça artan bir katkı sağladığı ve tanı koymada olumlu etkileri olduğu bilinmektedir.²³

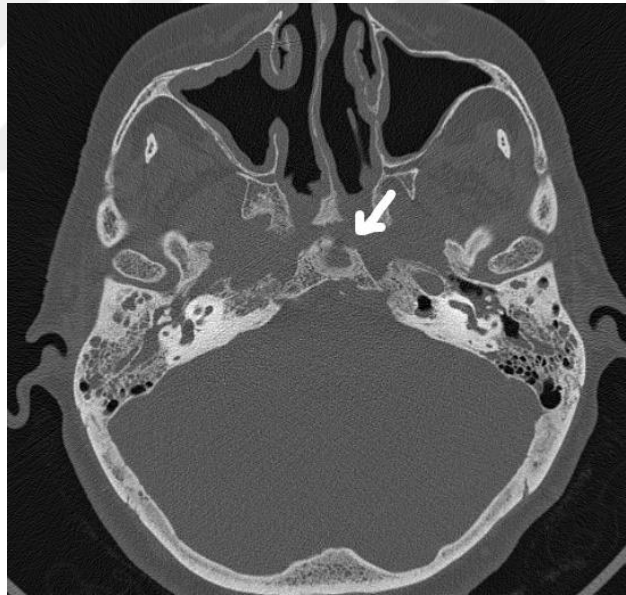


Şekil 2.1: Aksiyal SPECT-BT görüntüsü. Sfenoit kemik sağ gövde kesimi ve sağ petröz apekte artmış tutulum.

KTO’nin bilgisayarlı tomografi’deki erken dönem bulguları kafa tabanındaki yumuşak doku planlarında kalınlaşma ve inflamasyon, subtemporal bölgedeki yağ planlarının silinmesi ve eğer mevcut ise abse formasyonlarının görüntülenmesidir. Hastalığın daha ileri evrelerinde ve geç dönemde kemik rezorpsiyonu BT’de izlenmektedir.



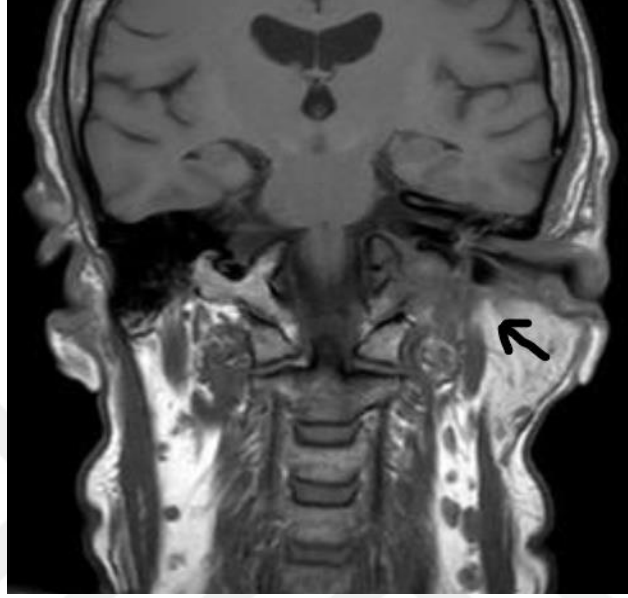
Şekil 2.2: Aksiyal BT'de Sol temporal kemik timpanik segmenti, dış kulak yolu anterior duvarı ve temporomandibuler eklem etrafı ile sol petröz apekteki kemik rezorbsiyon alanları.



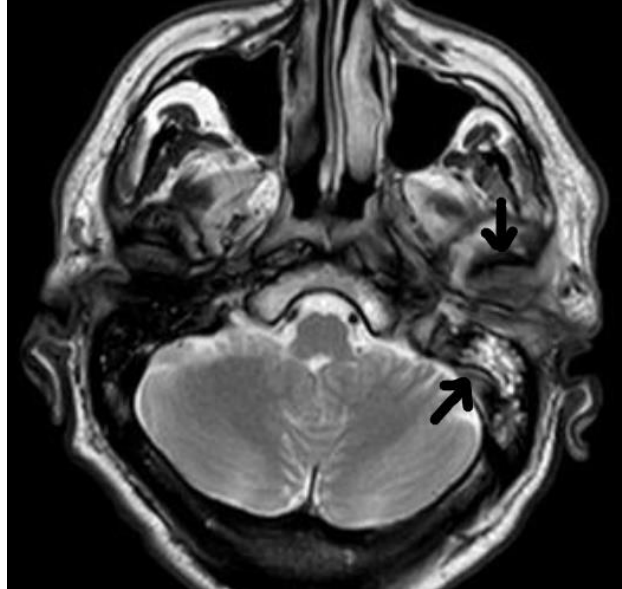
Şekil 2.3: Aksiyal BT'de klivus anterior kesimindeki kemik rezorbsiyon alanları.

Kafa tabanındaki yumuşak doku yapılarının daha iyi değerlendirilebilmesi açısından MRG gerekli bir görüntüleme yöntemidir.^{15,24,25} Özellikle kafa tabanı etrafındaki yumuşak doku yapılarının ve kemik meduller kavitesindeki anormalliklerin görüntülenmesinde en iyi yöntem olarak belirtilmektedir. Kafa tabanı

osteomyelitinde sensitivitesi yüksek fakat spesifik olmayan MRG bulguları; T1 kesitli serilerde diffüz kemik iliği hipointensitesi ve T2 serilerde hiperintensite, kontrast madde sonrası serilerde ise kafa tabanında normal yağlı kemik iliği sinyaline göre relatif artmış tutulumdur.



Şekil 2.4: Koronal MRG'de Sol DKY'dan klivus sol yarısına ve parotis lojuna ulaşan T1 hipointens sinyal değişiklikleri.



Şekil 2.5: Aksiyal MRG'de Sol DKY'dan petröz apekse ulaşan klivus sol yarımını tutan ve mastoid hava hücrelerinde izlenen T2 hiperintens sinyal değişiklikleri.

Tablo 2.1: Kafa Tabanı Foramenleri

İçinden Geçen Yapılar (KS, Kranial sinir)	
Kribriform tabaka	Olfaktör sinir (KS I)
Foramen cecum	Bazen küçük bir ven; sagittal sinüs başlangıcı
Optik kanal	Optik sinir (KS II); oftalmik arter
Superior orbital fissür	Kraniyal sinirler III ve IV ; trigeminal sinirin oftalmik dalı (KS V1), Superior oftalmik ven
İnferior orbital fissür	Trigeminal sinirin maksiller dalı (KS V2); trigeminal sinirin zigomatik dalı; maksiller sinirin pterigopalatin dalının filamanları; infraorbital damarlar; inferior oftalmik ven ile pterigoid venöz pleksus arasındaki anastomozlar
Foramen rotundum	Trigeminal sinirin maksiller dalı (KS V2)
Foramen ovale	Trigeminal sinirin mandibuler dalı (KS V3)
Foramen spinosum	Orta meningeal arter
Sulkus tubae auditivae	Östaki tüpünün kartilaj parçaları
Foramen lacerum	İnferior kısmı östaki tüpünü içeren fibrokartilajinöz tabakayla kapatılmıştır; internal karotis arter üst kısmını çaprazlar
Karotis kanalı	İnternal karotis arter
Stilomastoid foramen	Fasiyal sinir (KS VII); stilomastoid arter
Juguler foramen	İnternal juguler venin başlangıç kısmı; IX,X,XI kraniyal sinirler
İnternal akustik meatus	Fasiyal sinir (KS VII); vestibulokoklear sinir (KS VIII)
Hipoglossal kanal	Hipoglossal sinir (KS XII)
Foramen magnum	Spinal kord (Medulla oblongata); spinal aksesuar sinirler (KS XI) Vertebral arterler; anterior ve posterior spinal arterler; oksipitoaksial ligaman

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Retrospektif olarak yapılan bu çalışma 2006-2017 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında Kafa tabanı osteomyeliti (KTO) tanısı ile hastaneye yatışı sağlanarak tedavilerine başlanmış ve arşiv taraması ile tüm bilgilerine ulaşılabilmiş hastaları içermektedir. Tüm hastaların demografik özellikleri, hastalığa predispozisyon oluşturabilecek olan ek hastalıkları, kranial sinir tutulumları, Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) – Bilgisayarlı tomografi (BT) – Nükleer tıp görüntüleme yöntemleri, cerrahi hikayeleri ve yapılan cerrahi operasyonların yöntemleri, verilen antibiyoterapilerin çeşit ve süreleri, hospitalizasyon ve takip süreleri, taburculuktaki iyileşme oranları belirlenerek kaydedilmiştir. Ayrıca hastane sistemindeki kayıtlı telefonlarından aranarak hastaların güncel sağlık durumu bilgileri kendileri veya 1. derece akrabalarından öğrenilmiştir.

Tüm hastalarımızın hastaneye yatışlarında tanı amaçlı çekilmiş olan ilk MRG tetkikleri ve taburculukları öncesinde takip amaçlı çekilmiş olan son MRG tetkikleri; Radyoloji Anabilim dalı ile yapılan ortak çalışma ile hastalığın uzanım ve tutulum gösterdiği anatomik bölgeler değerlendirilerek KTO hastalığı için MRG derecelendirme sistemi geliştirilmiş ve anatomik tutulum bölgelerine göre santral ve temporal (lateral) KTO ayrımı yapılmıştır.

Toplamda 17 hastamıza hastaneye yatışlarında tanı amaçlı çekilmiş olan ilk Teknesyum 99m – MDP kemik sintigrafileri ve SPECT görüntüleme yöntemleri Nükleer Tıp Anabilim dalı ile yapılan ortak çalışma ile SPECT derecelendirme sistemi geliştirilmiştir.

Hastalarımızın ilk MRG tetkik dereceleri ile kranial sinir tutulum durumları birlikte değerlendirilerek KTO hastalığı için tanı anında hastalık şiddetini bize gösterecek olan klinik evreleme sistemi geliştirilmiştir.

3.1. MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMELERİ İÇİN DERECELENDİRME SİSTEMİ

MRG derecelendirme sistemi Radyoloji Anabilim dalı ile olan ortak çalışma sonucunda kafa tabanı osteomyeliti'nin MRG'de uzanım ve tutulum göstermiş

olduğu kafa tabanındaki anatomik yapıların lokalizasyonları belirlenerek puanlanması üzerine oluşturulmuştur. Kafa tabanı anatomik yapıları lateral bölgede kalan ve santral bölgede kalanlar olmak üzere iki bölüme ayrılarak puanlama yapılmıştır. Böylece hastalığın santral bölge veya lateral (temporal) bölge ağırlıklı tutulum yaptığı da belirlenmiş olup; literatürde de sıkça belirtilen hastalık sınıflaması olan santral KTO ve lateral (temporal) KTO ayrımı da yapılmıştır. Ayrıca intrakraniyal bölgedeki yapılardan sigmoid, transvers ve kavernoöz dural sinüslerin tutulumları, dura mater ve intraparakranial beyin dokusu tutulumları da puanlanarak derecelendirme sistemi içerisine dahil edilmişlerdir.

MRG tetkiklerinin yeniden değerlendirilmesi Radyoloji Anabilim dalı öğretim üyeleri Doç.Dr.Burçe Özgen Mocan ve Dr.Şafak Parlak tarafından yapılmıştır.

Tablo 3.1: Kafa tabanı osteomyeliti MRG derecelendirme sistemi

Lateral Anatomik Bölge	Puan	Santral Anatomik Bölge	Puan	İntrakranial Yapılar	Puan
Dış Kulak Yolu	1	Klivus	1	Transvers Sinüs	1
Mastoid	1	Korpus Sfenoidalis	1	Sigmoid Sinüs	1
Orta Kulak	1	Sfenoid Ala Major	1	Kavernöz Sinüs	1
Koklea	1	Pterigoid çıkıntı	1	Dura Mater	2
Kemik Labirent	1	Pterigopalatin Fossa	1	Serebral Parankim	2
Petröz Apeks	1	Oksipital Kondil	1		
İnternal Akustik Kanal	1	Hipoglossal Kanal	1		
Foramen Stilomastoideum	1	Karotid Kanal	1		
Fossa Glenoidalis	1	Foramen Jugulare	1		
Mandibuler Kondil	1	Foramen Ovale	1		
Parotid alan	1	Parafaringeal alan	1		
Mastikatör alan	1	Servikal Vertebra	1		
İnfratemporal Fossa	1	Prevertebral Kaslar	1		
TOPLAM	13		13		7
<p>Toplam 33 anatomik bölge üzerinden puanlama yapılmıştır. Bilateral tutulumu olan anatomik bölgeler için puanlama iki ile çarpılarak hesaplanmıştır. Grade 1 ≤ 11 11 < Grade 2 ≤ 22 Grade 3 > 22</p>					

3.2. SPECT GÖRÜNTÜLEMELERİ İÇİN DERECELENDİRME SİSTEMİ

SPECT özel bir patofizyolojik süreci görüntülemek üzere vücuda verilen radyofarmasötiklerden yayılan tek-foton emisyonlarının bilgisayar destekli gama kamera sistemleri tarafından tomografik görüntülenmesini sağlayan kesitsel bir sintigrafi yöntemidir. SPECT/BT hibrid görüntüleme cihazları aynı sistem içinde aynı hasta yatağını kullanarak hem SPECT hem de BT görüntüleme yapılmasına olanak tanıyan görüntüleme sistemleridir. Bu sayede nükleer amaçlı görüntülemelerde hem SPECT görüntülemeden patofizyolojik bilgi hem de BT görüntülemeden morfolojik bilgi aynı anda elde edilebilmektedir. Lezyonların anatomik lokalizasyonları daha doğru ve kolay şekilde yapılabilmektedir.

Toplamda 17 hastamıza hastaneye yatış sonrası tanı amaçlı yapılmış olan ilk SPECT tetkiklerinin Nükleer Tıp Anabilim dalı ile birlikte yapılan değerlendirilmesi sonucunda tetkiklerdeki patolojik aktivite dağılımları belirlenmiş ve kafa tabanındaki artmış radyoaktif madde tutulumu izlenen anatomik bölgeler kaydedilmiştir. Artmış patolojik aktivite yoğunluk düzeyi belirlenen bölgeler normal tutulum aktivitesi izlenen pariyetal kemik referans bölgesi ile karşılaştırılarak yapılan oranlama sonuçlarına göre derecelendirme sistemi geliştirilmiştir.

Kemik sintigrafileri ve SPECT tetkiklerinin değerlendirilmesi Nükleer Tıp Anabilim dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Murat Tuncel tarafından yapılmıştır.

Tablo 3.2: Kafa tabanı osteomyeliti SPECT derecelendirme sistemi

SPECT Grade	Parietal kemikteki Fizyolojik tutulumla Patolojik artmış aktivitenin tutulum oranı
Grade 0 – Normal tutulum	Grade 0 ≤ 1
Grade 1 – Hafif artmış tutulum	1 < Grade 1 ≤ 2
Grade 2 – Artmış tutulum	2 < Grade 2 ≤ 4
Grade 3 – İleri derece artmış tutulum	Grade 3 > 4

3.3. KAFA TABANI OSTEOMYELITİ KLİNİK EVRELEME SİSTEMİ

Tanı anında hastalık şiddetini ölçmek için ve sonrasında belirlenen hastalık evresi ile birlikte hastalığın prognozunu belirlemek için; hastalarımızda çeşitli semptom ve morbiditelere neden olan kranial sinir tutulumları ile tanı anında çekilen ilk MRG'nin derecesi birlikte değerlendirilerek KTO için yeni bir hastalık evrelendirme sistemi geliştirilmiştir.

Tablo 3.3: Kafa tabanı osteomyeliti Klinik Evreleme sistemi

EVRE 1	EVRE 2	EVRE 3
MRG Grade 1	MRG Grade 3	MR Grade 3 + KS Tutulumu
MRG Grade 2	MRG Grade 2 + Tek KS Tutulumu	MR Grade 2 + Multiple KS Tutulumu
MRG Grade 1 + Tek KS Tutulumu	MRG Grade 1 + Multiple KS Tutulumu	

*MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

*KS : Kraniyal sinir

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm veriler SPSS Statistics Version 25 (IBM, Armonk, New York-ABD) ile analiz edilmiştir. Çalışmada normal dağılmayan sayısal değişkenlerin olduğu bağımlı veri gruplarını karşılaştırmak için Wilcoxon Signed Rank test, normal dağılan sayısal değişkenlerin olduğu bağımlı veri gruplarını karşılaştırmak için Student's T test for paired samples kullanılmıştır. İki veya daha fazla değişken grubu arasında ilişki bulunup bulunmadığını değerlendirmek için Fisher's Exact Chi-Square test kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin dağılımı için normal dağılım parametreleri, bağımsız değişkenlerin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde ise istatistiksel yöntem olarak Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Karşılaştırılacak gruplarda veri sayısının az olması nedeniyle nonparametrik tek yönlü varyans analizi yöntemi olan Kruskal-Wallis test kullanılmıştır. Tüm testlerde 0,05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'nun 17.01.2017 tarihli GO 17/48 – 18 sayılı izniyle yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza kafa tabanı osteomyeliti (KTO) tanısı ayrıntılı anamnez, karakteristik klinik bulgular, histopatolojik ve mikrobiyolojik incelemeler ve görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirildikten sonra konulmuş olan toplamda 32 hasta dahil edilmiştir. Cinsiyet dağılımına bakıldığında hastaların 27'sini erkek (%84.4), 5'ini ise kadın (%15.6) hastalar oluşturmaktadır. Hastalığın ortalama görülme yaşı 64 (min. 37 - maks. 85) olarak bulunmuştur.

4.1. KOMORBİD HASTALIKLAR

Hastalarımızın %87.5'inde kemik vaskülarizasyonunu ve dolayısıyla kemik mikrostrüktürünü bozan ve KTO'ne predispozisyon oluşturan faktörlerden bir veya birkaçı tespit edilmiştir.¹⁴ Hastaların 25'inde (%78.1) Tip 2 insülin bağımlı diabetes mellitus tespit edilmiş olup bu hastaların 16'sında (%50) diabetes mellitus ile birlikte mikrovasküler yatakta hasara yol açan hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve hiperlipidemi hastalıklarında bir veya birkaçı birlikte bulunmaktadır. Hastalarımızdan 9'unda (%28.1) ise diabetes mellitus tek başına ek hastalık olarak bulunmaktadır. Ayrıca sistemik immüsupresyona neden olan kronik böbrek yetmezliği tek başına üç hastamızda (%9.4), myelodisplastik sendrom ise tek başına bir hastamızda (%3.1) tespit edilmiştir. İki hastamızda ise nazofarinks karsinomu (%6.3) nedeniyle kafa tabanı bölgesini de içerecek sahaya yönelik radyoterapi hikayesi mevcuttur.

Diabetes mellitus'un mikroanjyopati ile vaskülarizasyon bozukluğunun yanı sıra sistemik immüsupresyona da neden olarak KTO'ne predispozisyon oluşturduğu bilinmektedir.²⁶ Diabetes mellitus tanısı olan 25 hastamızın 23'ünde (%71.8) tanı anında bakılan HbA1c değeri normalin üzerinde tespit edilmiştir. Hastalarımızın HbA1c değerleri %4.8 ile %10.3 arasında değişmektedir ve ortalama değer %7.94 olarak HbA1c için normal değer aralıklarının (%3,5 - %5,7) üzerinde bulunmuştur. Hospitalizasyon sırasında Tip 2 diabetes mellitus'u bulunan ve ilk bakılan HbA1c değeri normalin değer aralığının üzerinde bulunan 23 hastamızın 21'inde (%91,3) bu

değer tedavi ve takip sürecindeki sıkı glisemik kontrol ve uygun insülin dozları düzenlenmesi nedeniyle takip eden süreçte normal aralıkta izlenmiştir.

Ortalama hastanede yatış süresi 102 gün (SD +/- 64) (min. 22 – maks. 258) olarak tespit edilmiştir. Hastaneye yatış öncesinde hastalık ile ilgili şikayetlerin başlangıç süresi değerlendirildiğinde median değer 12 hafta (min. 6 – max. 24) olarak tespit edilmiştir.

Tablo 4.1: Hasta Karakteristikleri

Hasta Sayısı / Cinsiyet (E, K)	32 (27 E, 5 K)
Tanı Anında Ortalama yaş (Yaş aralığı)	64 (37 – 85)
Tanı öncesi semptomların median başlangıç süresi (Süre aralığı, hafta)	12 hf (6 – 24)
Başvuru öncesi tedavi alan hasta sayısı (%)	20 (62. 5)
KOMORBİD HASTALIKLAR	No. (%)
Tip 2 Diabetes Mellitus (İnsülin bağımlı)	25 (78.1)
Hipertansiyon	13 (40.6)
Hiperlipidemi	8 (25)
Koroner Arter Hastalığı	7 (21.8)
Kronik Böbrek Yetmezliği	3 (9.4)
Radyoterapi hikayesi	2 (6.3)
Myelodisplastik Sendrom	1 (3.1)

Daha önce geçirilmiş cerrahi hikayesi olan 5 (%15.6) hastamız mevcuttur. Bu hastaların üçünün kronik otitis media ve kolesteatom tanıları ile dış merkezde mastoidektomi hikayeleri mevcut iken diğer iki hastamızın inverted papilloma ve nazal polipozis tanıları ile kendi merkezimizde olmak üzere endoskopik sinüs cerrahisi hikayeleri mevcuttur. İverted papilloma endikasyonu ile ESC hikayesi olan hasta haricindeki hastalarımızın cerrahi operasyonları kliniğimize başvuru tarihinden önceki 6 ay içerisinde yapılmıştır.

4.2 SEMPTOMLAR ve LABORATUVAR BULGULARI

Hastaların kliniğimize ilk başvurularında belirtmiş oldukları şikayetler arasında en sık görülenler; hastaların tümünde izlenen zonklayıcı vasıfta aralıksız

devam eden baş ağrısı (%100), hastaların %81.2'sinin belirttiği otalji ve %56.3'ünün belirtmiş olduğu işitme kaybı şikayetleridir.

Yüksek ateş literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında başlangıç semptomları arasında %17 ile %25 arasında değişen oranlarda ve nispeten nadir bir semptom olarak belirtilmiştir.^{9,25,27} Bizim hasta grubumuzdan 4 hastamızda (%12.5) başlangıç semptomları arasında 38.3 dereceyi geçen yüksek ateş yer almakta, 8 hastamızda ise (%25) 37.7 dereceyi geçen subfebril değerlerde ateş mevcudiyeti tespit edilmiştir.

Çalışmamızda 29 hastamızın odyogram sonuçlarına ulaşılmıştır. İlk başvuruda yapılmış olan bu odyogram sonuçlarına bakıldığında ve tüm bu sonuçlar tek kulak bazında değerlendirildiklerinde hastalarımızda en sık görülen işitme kayıpları; %27.5 orta dereceli mikst tip işitme kaybı, %22.4'ünde hafif dereceli sensörinöral işitme kaybı ve %17.2'sinde ileri dereceli mikst tip işitme kaybı olarak tespit edilmiştir. Hasta dosyalarından edinilen ve aralarındaki geçen süre en az 6 hafta ile en çok 28 hafta olan; hastaların ilk ve son odyogram sonuçları karşılaştırıldığında toplam 6 hastada (%20.6) 30 desibel'e ulaşmayan işitmede hafif derecede düzelme, 8 hastada (%27.5) 30 dB'i geçmeyen işitme kaybında hafif dereceli artış, 3 hastada (%10.3) ise 30 dB'i geçecek şekilde işitme kayıplarında artış olduğu tespit edilmiştir. Odyogramları karşılaştırıldığında 29 hastadan 12'sinin (%41.3) ise işitme kaybı stabil olarak seyretmiştir. Hospitalizasyonları sürecinde toplamda üç hastamızda bilateral total işitme kaybı varlığı tespit edilmiş olup bu hastalardan bir tanesi hospitalizasyonu sürecinde ex olmuş, bir tanesi verilen tedavileri reddederek kendi isteği ile taburcu olmuş, diğer hastamıza ise KTO tedavisi bittikten sonraki süreçte tam iyileşme sağlandığında başarılı bir şekilde koklear implantasyon ameliyatı yapılmıştır.

Hastaların muayene bulgularına bakıldığında en sık olarak %53.1 ile DKY'da granülasyon dokusu ile birlikte kulak akıntısı tespit edilmiştir. Kulak muayeneleri normal olan 9 hastamızın (%28.1) tamamında ise yapılan nazofarinks muayenelerinde düzgün yüzeyli kitle görünümü veren submukozal dolgunluk tespit edilmiştir.

Tablo 4.2: Muayene Bulguları

	No. (%)
Dış kulak yolunda granülasyon dokusu	17 (53.1)
Zar perforasyonu	11 (34.3)
Dış kulak yolunda polip	7 (21.8)
Orta kulakta efüzyon (Mat zar)	5 (15.6)
Nazofarinkste submukozal dolgunluk	9 (28.1)

Hastalarımızın %62.5'ünde kranial sinir disfonksiyonu tespit edilmiş olup, en sık görülenler %31.3 ile fasiyal sinir, %28.1 ile vestibulokoklear sinir ve %25 ile glossofaringeal sinir disfonksiyonudur. Hastalarımızın 14'ünde (%43.8) ise birden fazla kranial sinirde disfonksiyon olduğu tespit edilmiştir. Vestibulokoklear sinir disfonksiyonunun varlığı; ilk MRG'de internal akustik kanal tutulum bulguları ile birlikte odyogramlarında orta veya ileri derecede mikst tip işitme kaybı, orta veya ileri sensörinöral işitme kaybı, odyogram takiplerinde 30 dB'den fazla işitme kaybı ve baş dönmesi semptomlarından biri veya birkaçı mevcut olan hastalarda kabul edilmiştir. Toplamda 5 (%15.6) hastamızda ise başvuru sırasında yapılan muayenede House-Brackmann evre 6 total fasiyal paralizi mevcudiyeti tespit edilmiştir. Total fasiyal sinir paralizi ile prezentasyon hastalığın yaygın tutulumuna yol açığının ve kötü prognoz ile gideceğinin göstergesi olarak belirtilmektedir.^{3,28}

Tablo 4.3: Kranial Sinir Disfonksiyonları

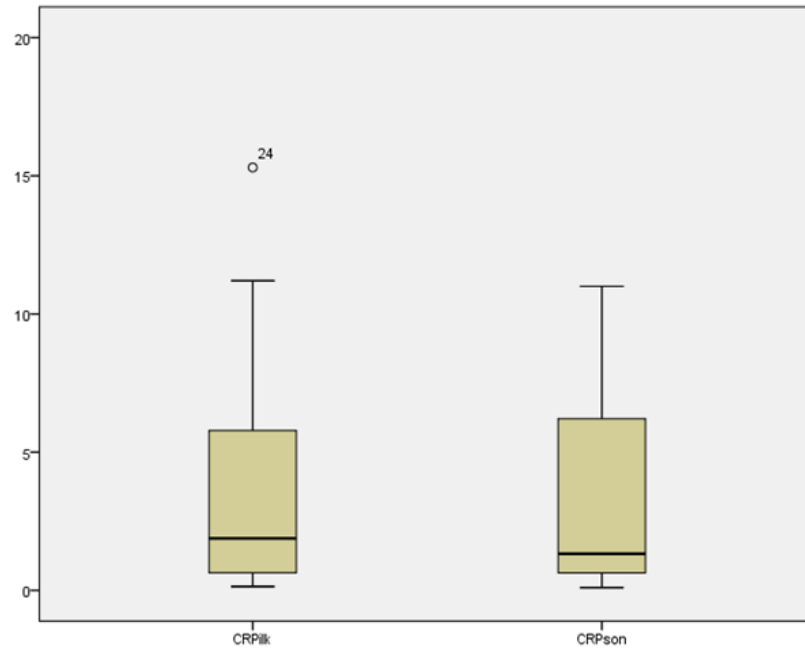
	No. (%)
Nervus Fasialis	10 (31.3)
Nervus Vestibulokoklearis	9 (28.1)
Nervus Glossofaringeus	8 (25.0)
Nervus Abducens	6 (18.8)
Nervus Hypoglossus	5 (15.6)
Nervus Vagus	3 (9.4)
Nervus Oculomotorius	1 (3.1)
Nervus Aksesuarius	1 (3.1)

Tablo 4.4: Klinik Semptomlar

	No. (%)
Baş ağrısı	32 (100)
Otalji	26 (81.2)
İşitme azlığı	18 (56.2)
Kulak akıntısı	13 (40.6)
Boyun ağrısı	3 (9.3)
Diplopi	2 (6.2)
Ptozis	2 (6.2)
Yutma güçlüğü	2 (6.2)
Vertigo	2 (6.2)

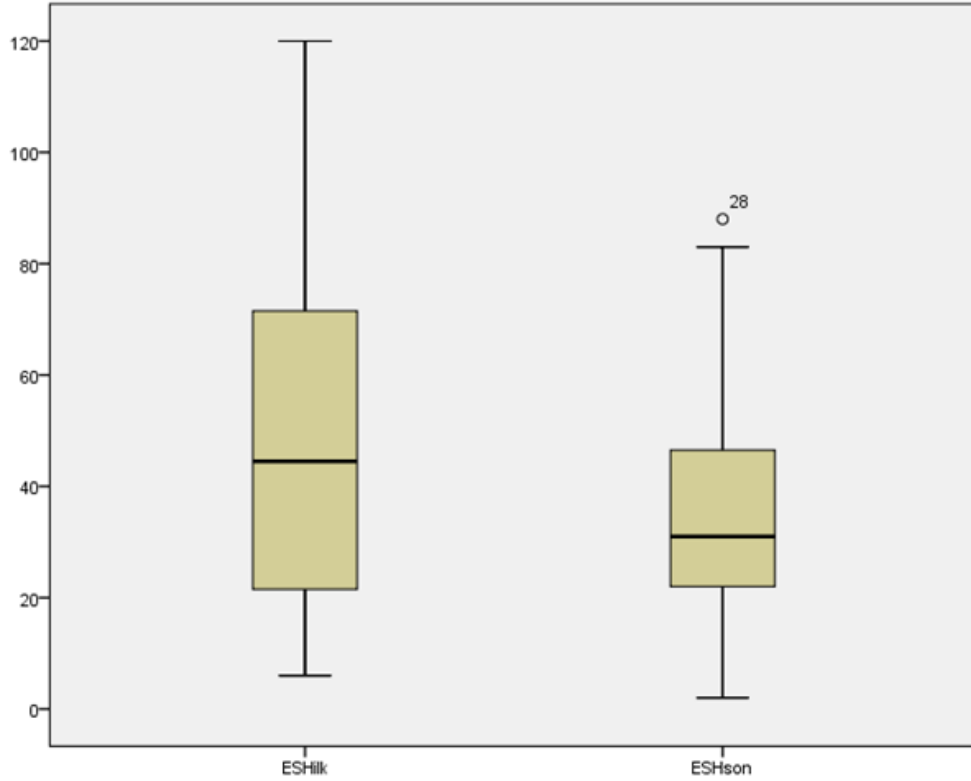
Bir hastamızda fasiyal sinir disfonksiyonu hastanedeki yatış süresi içerisinde gelişmiştir. Taburlukta ise sadece iki hastamızda; birinde nervus abducens diğerinde nervus okulomotorius olmak üzere; kranial sinir disfonksiyonlarında düzelme izlenmiştir.

Tanı anında hastalarımızda bakılmış olan serum inflamatuvar belirteçlerinden olan C-reaktif protein hastalarımızın %71.8'inde, eritrosit sedimentasyon hızı hastalarımızın %71.8'inde, lökosit değerleri ise hastalarımızın %21.8'inde normal değer aralıklarının üzerinde izlenmiştir.



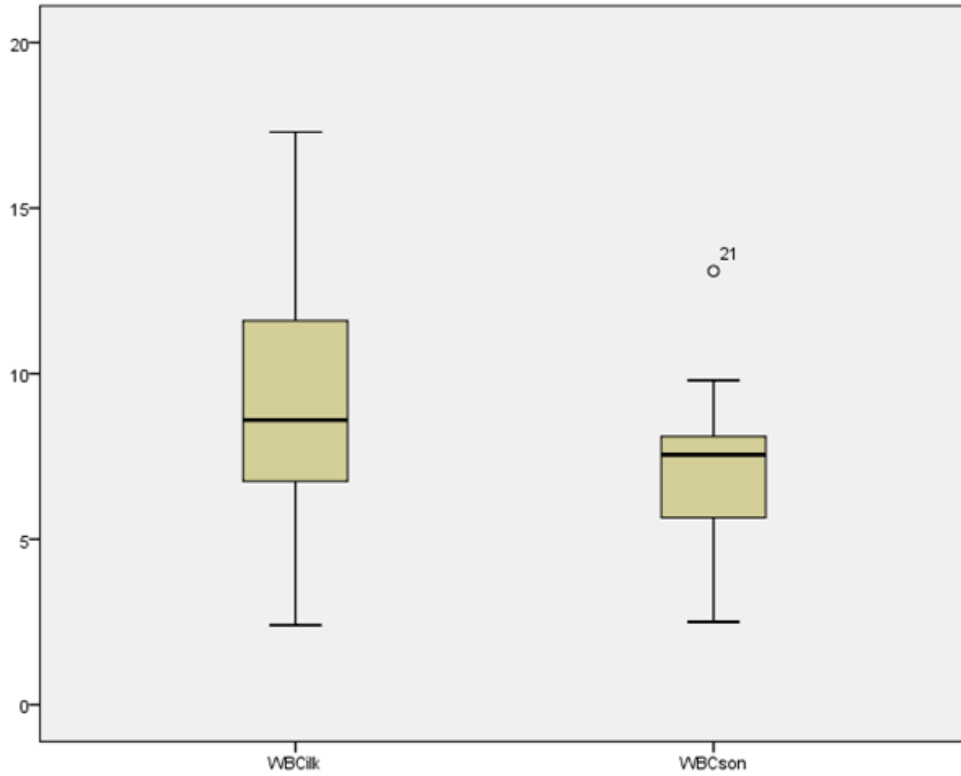
Şekil 4.1: Hastaların yatış anında ve taburculuk anında bakılan ilk ve son C- Reaktif protein değerlerindeki ortalama değişim (Wilcoxon Signed Ranks Test, $p = 0.56$).

Hastalarımızın tanı anında bakılan CRP değerlerinin ortalama değeri 1.88 mg/L (min. 0.62 – maks. 5.82) olarak, taburculukta bakılan CRP değerlerinin ortalama değeri ise 1.32 mg/L (min. 0.60 – maks. 6.37) olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar ile birlikte değerlendirildiğinde tedavi bitiminde bakılan CRP değerleri yatışta bakılan ilk CRP değerlerine göre düşüş göstermiştir fakat bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Wilcoxon Signed Ranks Test, $p = 0.56$).



Şekil 4.2: Hastaların yatış anında ve taburculuk anında bakılan ilk ve son ESH değerlerindeki ortalama değişim (Wilcoxon Signed Ranks Test, $p = 0.014$).

Hastalarımızın tanı anında bakılan ESH değerlerinin ortalama değeri 47.6 mm/saat (SD +/- 31,1), taburculukta bakılan ESH değerlerinin ortalama değeri ise 36.2 mm/saat (SD +/- 21,3) olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar ile birlikte değerlendirildiğinde tedavi bitiminde bakılan ESH değerleri yatışta bakılan ilk ESH değerlerine göre düşüş göstermiştir ve bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Wilcoxon Signed Ranks Test, $p = 0.014$).



Şekil 4.3: Hastaların yatış anında ve taburculuk anında bakılan ilk ve son Lökosit değerlerindeki ortalama değişim (Wilcoxon Signed Ranks Test, $p = 0.001$).

Hastalarımızın tanı anında bakılan lökosit (beyaz küre) değerlerinin ortalama değeri $9.13 \times 1000/\mu\text{l}$ (SD ± 3.2) olarak, taburculukta bakılan lökosit değerlerinin ortalama değeri ise $7.08 \times 1000/\mu\text{l}$ (SD ± 2.24) olarak bulunmuş ve bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Wilcoxon Signed Ranks Test, $p = 0.001$). Hastalarımızın lökosit değerlerindeki bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuş olmasına rağmen ortalama değerlerdeki değişimin klinik olarak anlamlılığı yoktur. Çünkü hasta grubumuzda ilk yatışta bakılan lökosit değerleri hastalarımızın sadece 7'sinde (%21.8) normal değer aralıklarının üzerinde bulunmuştur ve taburculukta bakılan son lökosit değerlerinde ise sadece bir hastanın normal değer aralıklarının üzerinde değere sahip olduğu tespit edilmiştir; sonuç olarak istatistiksel olarak anlamlı olan bu lökosit düşüşü klinik olarak normal değer aralıkları içerisindeki değerlerde izlenmiştir. Diabetes mellitus hastalarının mevcut olan polimorfonükleer lökosit fonksiyon bozukluğu nedeniyle özellikle diabetik KTO hastalarında hastalık seyrinde lökosit yüksekliği sık beklenen bir bulgu değildir.

4.3. MİKROBİYOLOJİ

Mikrobiyolojik incelemeler hastalardan alınan dış kulak yolu (DKY) sürüntü örneği, DKY'daki granülasyon dokusu ve poliplerden alınan biyopsiler, nazofarinkste submukozal dolgunluk olan hastalardan alınan nazofarinks biyopsisi, cerrahi tedavi uygulanan hastalardan alınan intraoperatif sürüntü ve doku örnekleri üzerinde aerob, anaerob bakteri ve mantar kültürleri çalışılarak yapılmıştır. Biyopsiler ve intraoperatif alınan doku örneklerinin hepsi histopatolojik olarak da incelenmişlerdir. Histopatolojik inceleme yapılan hastaların tamamında patoloji spesimenlerinde görülen aktif kronik inflamasyon ve iltahabi granülasyon dokusu olmuştur.

Yapılan mikrobiyolojik incelemeler sonucunda hastalarımızın 13 (%40.6) tanesinde kültür pozitif sonuç elde edilmiştir. Sekiz hastamızda (%25) olmak üzere en sık hastalığa neden olan enfektif ajan olarak *Pseudomonas Aeruginosa* tespit edilmiştir. Antibiyotik duyarlılıklarına antibiyogram'lar ile bakıldığında ise 4 (%12.5) hastamızda Siprofloksasin dirençli *Pseudomonas Aeruginosa* suşları tespit edilmiştir. Diğer neden olan bakteriyel ajanlara bakıldığında bir hastamızda *Stafilokokus Hominis* ve bir hastamızda da *Proteus Mirabilis* enfeksiyöz ajan olarak tespit edilmiştir.

Fungal patojenlere bakıldığında ise bir hastamızda *Candida Parapsilosis* ve diğer bir hastamızda da *Aspergillus Fumigatus* olmak üzere toplamda 2 (%6.2) hastamızda fungal ajanlar tespit edilmiştir.

Tablo 4.5: Mikrobiyolojik

Mikroorganizma (No., %)	İnceleme		Sonuçları	
	DKY sürüntü örneği (No., %)	İntraoperatif sürüntü örneği (No., %)	İntraoperatif biyopsi örneği (No., %)	İntraoperatif biyopsi örneği (No., %)
<i>Bakteriyel Ajanlar</i>				
<i>P. Aeruginosa</i> (8, %25)	4 (12.5)	2 (6.2)	2 (6.2)	2 (6.2)
<i>Stafilokokus Hominis</i> (1, %3.1)	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)
Koagülaz negatif <i>Stafilokok</i> (1, %3.1)	1 (3.1)	0		
<i>Proteus Mirabilis</i> (1, %3.1)	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)
<i>Fungal Ajanlar</i>				
<i>Candida Parapsilosis</i> (1, %3.1)	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)
<i>Aspergillus Fumigatus</i> (1, %3.1)	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)

Kültür pozitif olarak değerlendirilmiş olan hastalarımızdan sadece 2 tanesinin daha önce dış merkezde hospitalize edilerek intravenöz, oral ve topikal antibiyotik tedavilerinden bir veya birkaçını kullanma hikayeleri mevcutken geri kalan 11 hastanın kliniğimize başvurmadan önce almış oldukları herhangi bir tedavi hikayeleri yoktur. Tüm hastalarımızdan 21 'inin (%65,6) kliniğimize başvurmadan önce intravenöz, oral ve topikal antibiyotik tedavilerinden bir veya birkaçını kullandığı tespit edilmiş ve alınan mikrobiyolojik örneklemelede bu hastalardan sadece iki tanesinde kültür pozitif sonuç elde edilebilmiştir.

4.4. İYİLEŞME

Taburculuktaki durumları açısından hastalarımız değerlendirildiklerinde iyileşme olan grup ve iyileşme olmayan grup olarak ikiye ayrılmışlardır. İyileşme durumu tanımlanırken; MRG derecelerinde düzelme görülen ve MRG derecelerinde değişme olmamasına rağmen klinik semptomları ve muayene bulgularında belirgin düzelme izlenen hastalar bu gruba dahil edilmişlerdir. İyileşme olmayan hasta grubu tanımlanırken; MRG derecelerinde progresyon izlenen, hospitalizasyon sürecinde exitus olan ve MRG derecelerinde değişme olmamasına rağmen klinik semptomları ve muayene bulgularında düzelme olmayan hastalar bu gruba dahil edilmişlerdir.

4.5. RADYOLOJİK SONUÇLAR

Hastalarımızın hepsine ilk başvurularında ve sonraki takiplerinde düzenli olarak en az iki aylık aralıklar ile Magnetik Rezonans görüntülemesi (MRG) uygulanmıştır. Hastaların hastaneye yatış sonrası ilk çekilen MRG'lerinin derecelendirme sonuçlarına göre hastalarımızın 7'si (%21.9) derece 1, 17'si (%53.1) derece 2,8'i (%25) derece 3 olarak belirlenmiştir. Hastaların taburculukları öncesi çekilen son MRG görüntülemeleri derecelendirildiğinde hastalarımızın 12'si (%37,5) derece 1, 12'si (%37,5) derece 2, ve 8'i (%25) derece 3 olarak değerlendirilmiştir. İlk ve son MRG dereceleri kendi aralarında değerlendirildiğinde ise hastalarımızın 10'unda (%31,2) MRG derecelerinde azalma, 5'inde (%15,6) MRG derecelerinde artış ve 17'sinde (%53,2) MRG derecelerinde değişme izlenmemiştir.

KTO için MRG dereceleri ve kranial sinir tutulumları birlikte değerlendirilerek yapılan klinik hastalık evreleme sistemine göre ise hastalarımızın 11'inde (%34.4) Evre 1, 9'unda (%28.1) Evre 2 ve 12'sinde (%37.5) Evre 3 hastalık mevcudiyeti tespit edilmiştir.

Tablo 4.6: Yatış ve Taburculuktaki MRG dereceleri ve KTO Klinik Evreleri

MRG DERECELERİ (Grade)	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3
Yatışta çekilen İlk MRG	7 (%21.9)	17 (%53.1)	8 (%25)
Taburculuktaki Son MRG	12 (%37.5)	12 (%37.5)	8 (%25)
KLİNİK EVRE	EVRE 1	EVRE 2	EVRE 3
No., %	11 (%34.4)	9 (%28.1)	12 (%37.5)

Hastalarımızdan 24'üne Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntüleme yöntemi tatbik edilmiş olup bunların 20'sinde (%62.5) kafa tabanındaki kemik yapılarında rezorbsiyon varlığı izlenmiştir. Kemik rezorbsiyonu'nun en sık görüldüğü anatomik bölgeler petröz kemik (%25), klivus (%25), baziooksiput (%20.8), juguler foramen etrafı kemik yapılar (%16.6), mastoid kemik (%16.6) ve dış kulak yolu kemik duvarları (%16.6) olarak tespit edilmiştir. Ayrıca sfenoid kemik, tegmen timpani, epitimpanium ve hipotimpanium kemik duvarları, foramen ovale çevresi kemik yapılar, mandibula kondili ve zigomatik arkus kemik rezorbsiyonu'nun görüldüğü diğer anatomik bölgelerdir.

Tablo 4.7: Klinik Evre ve BT'de Kemik rezorbsiyon varlığı çapraz tablosu

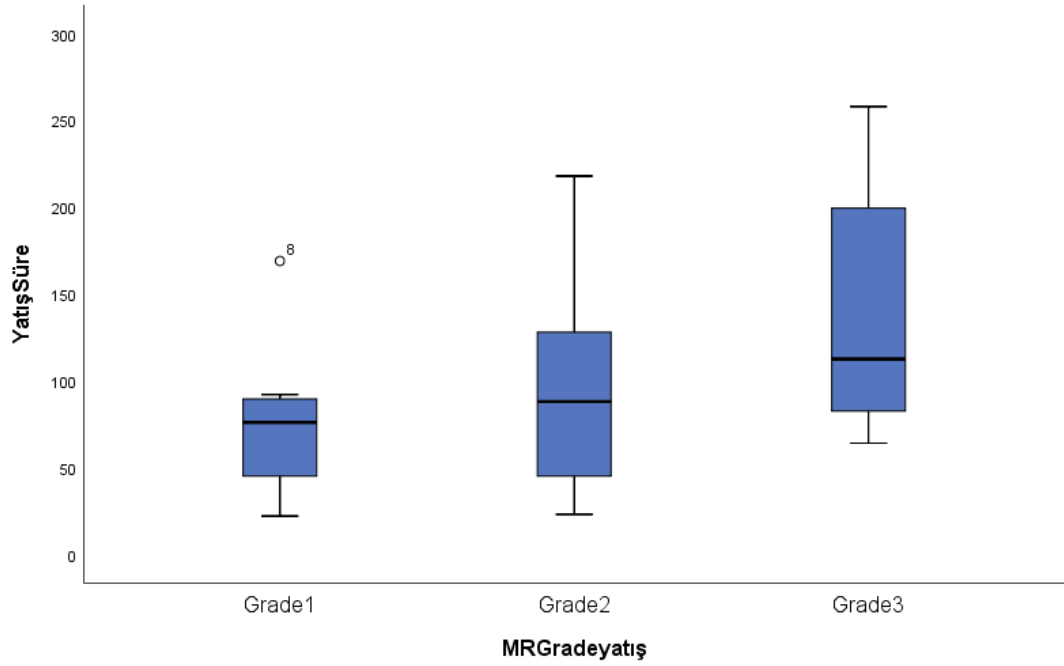
		Klinik Evre			Toplam	
		Evre 1	Evre 2	Evre 3		
BT Kemik Rezorbsiyonu	Yok	Sayı	7	3	2	12
		%	63,7%	33,3%	16,7%	37,5%
	Var	Sayı	4	6	10	20
		%	36,3%	66,7%	83,3%	62,5%
Klinik Evre Toplam		Sayı	11	9	12	32

Hastaların klinik evre'leri ile BT'de kemik rezorbsiyon bulgusu birlikte değerlendirildiğinde klinik evre 1 hasta grubunun %63.7'sinde BT'de kemik rezorbsiyonu bulunmazken, klinik evre 2 hasta grubundaki hastaların %66.7'sinde, klinik evre 3 grubundaki hastaların ise %83.3'ünde BT'de kemik rezorbsiyonu mevcuttur. Gruplar arasındaki oranlar karşılaştırıldığında klinik evre arttıkça BT'de kemik rezorbsiyonu varlığının izlenmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Pearson Chi-Square Test, $x^2 = 4.917$, $p = 0.039$).

Hastaneye yatışta çekilen ilk MRG dereceleri ile karşılaştırıldığında ise MRG derecesi 1 olan hastaların %85.7'sinde BT'de kemik rezorbsiyonu izlenmezken, MRG derecesi 2 ve 3 olan hastaların sırasıyla %76.5 'i ve %75'inde BT'de kemik rezorbsiyonu izlenmiştir. Gruplar arasındaki oranlar karşılaştırıldığında ise MRG derecesi arttıkça BT'de kemik rezorbsiyonu varlığının izlenmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (Pearson Chi-Square Test, $x^2 = 3.824$, $p = 0.047$) Bu sonuçlar ile BT'de kemik rezorbsiyon varlığının KTO'de ileri hastalık evrelerinde ve ileri MRG derecelerinde daha sık görüldüğü tespit edilmiştir.

BT'de kemik rezorbsiyon bulgusu tespit edilen hastaların %60'ında taburculukta iyileşme bulguları izlenirken BT'de kemik rezorbsiyonu izlenmeyen hastalarımızın %91.7'sinde iyileşme bulguları izlenmiş olup iki grup arasındaki oranlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Fisher's Exact Test, $p = 0.046$).

Çekilmiş olan ilk MRG derecesi 1 olan hastalarımızın ortalama hastanede yatış süresi 74.5 gün (SD +/- 48), MRG derecesi 2 olan hastalarımızın 96 gün (SD +/- 60.1) ve MRG derecesi 3 olan hastalarımızın 138.8 gün (SD +/- 73.5) olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 4.4: Hastaneye yatışta çekilen ilk MRG derecesi ile hospitalizasyon süresi arasındaki ilişki (Kruskal-Wallis Test, $p = 0.022$).

Hastaneye yatışta çekilen ilk MRG derecesi ile hastaların hospitalizasyon süreleri arasındaki ilişki karşılaştırıldığında MRG derecesi arttıkça hastaların hospitalizasyon sürelerinin arttığı görülmüş ve bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Kruskal-Wallis Test, $p = 0.022$).

Tablo 4.8: MRG derecesi ve Taburculuktaki durum çapraz tablosu

		MRG Grade yatış			
		Grade1	Grade2	Grade3	
Taburculuk Durum	İyileşme Yok	Sayı	0	5	3
		%	0,0%	29,4%	37,5%
	İyileşme Var	Sayı	7	12	5
		%	100,0%	70,6%	62,5%
MRG Grade Toplam		Sayı	7	17	8

Hastalarımızın yatışlarında çekilmiş olan ilk MRG dereceleri ile hastaların taburculuktaki iyileşme durumları arasındaki ilişkiye bakıldığında ile MRG derecesi 1 olan hasta grubunun tamamının iyileşme bulguları ile taburcu olduğu, MRG

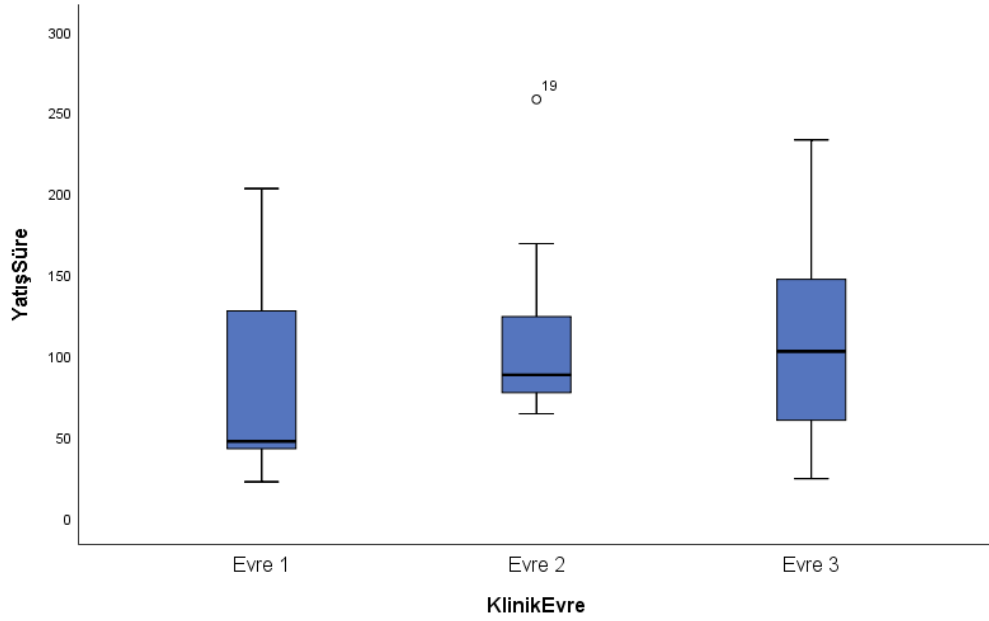
derecesi 2 olan hasta hastalarımızın iyileşme yüzdesinin %70.6, MRG derecesi 3 olan hastalarımızın iyileşme yüzdesi %62.5 olarak bulunmuştur. Bakıldığında hastalarımızın MRG dereceleri arttıkça taburculuktaki iyileşme oranlarının azaldığı görülmüş ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Pearson Chi-Square Test, $x^2 = 4.223$, $p = 0.039$).

MRG derecelendirmesinde anatomik bölgelerin tutulumunun yoğunlaştığı bölgeler sonucunda santral ve lateral (temporal) KTO olarak ayırım yapılmıştır. Bunun sonucunda %37.5 oranında santral KTO, %62,5 oranında lateral (temporal) KTO varlığı izlenmiştir. Santral KTO olarak değerlendirilmiş olan 12 hastamızın 9'unda muayene bulgusu olarak nazofarinkste submukozal kitle görünümü veren dolgunluk tespit edilmiş olup sadece 2 hastamızda kulak zarında perforasyon ve dış kulak yolunda granülasyon dokusu mevcudiyeti saptanmıştır. Temporal (lateral) KTO olarak değerlendirilmiş olan 20 hastamızın tamamında ise kulak zarında perforasyon, DKY'da pürülan mayi, DKY'da granülasyon dokusu, DKY'da polip gibi muayene bulgularında bir veya birkaçı birlikte izlenmiştir. Santral KTO olarak değerlendirilen 12 hastamızın 7'sinde 6.,8.,9.,10.,11. ve 12. kranial sinirlerden bir veya birkaçının disfonksiyonu izlenirken hastaların hiçbirinde 7. kranial sinir disfonksiyonu izlenmemiştir. Fasiyal sinir disfonksiyonu izlenen 10 hastamızın MRG'leri değerlendirildiğinde tamamının temporal (lateral) KTO grubuna dahil oldukları belirlenmiştir.

Tablo 4.9: Hastalığın Anatomik bölge lokalizasyonu

	No.	%
Santral KTO	12	37,5
Temporal KTO	20	62,5
Total	32	100

Hastalarımızın klinik evreleri ile hastanede yatış süreleri birlikte değerlendirildiğinde Evre 1 grubuna dahil olan hastaların ortalama yatış süreleri 83.3 gün (SD +/- 61.7), Evre 2 grubundaki hastaların 107.6 gün (SD +/- 67.2) ve Evre 3 grubundaki hastaların 119.3 gün (SD +/- 62.8) olarak bulunmuştur. Hastaların klinik evresi arttıkça hastanedeki yatış sürelerinin artış göstermesi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Kruskal-Wallis Test, $p = 0,047$).



Şekil 4.5: Klinik evre ile hospitalizasyon süresi arasındaki ilişki (Kruskal-Wallis Test, $p = 0.047$).

Hastalarımızın klinik evreleri ile taburculuklarındaki iyileşme oranları birlikte değerlendirildiğinde klinik evre 1 grubundaki hastaların %90.9'unun, klinik evre 2 grubundaki hastaların %88.9'unun ve klinik evre 3 grubundaki hastaların ise %50'sinin iyileşme bulguları ile taburcu edildikleri saptanmıştır. Bakıldığında hastalarımızın klinik evreleri arttıkça taburculuktaki iyileşme oranlarının azaldığı görülmüş ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Pearson Chi-Square Test, $\chi^2 = 4.514$, $p = 0.029$).

Tablo 4.10: Klinik Evre ve Taburculuktaki durum çapraz tablosu

		Klinik Evre			
		Evre 1	Evre 2	Evre 3	
Taburculuk Durum	İyileşme Yok	Sayı	1	1	6
		%	9,1%	11,1%	50,0%
	İyileşme Var	Sayı	10	8	6
		%	90,9%	88,9%	50,0%
Klinik Evre Toplam		Sayı	11	9	12

Hastalarımızdan 18 tanesine tanı anında ve takipte Teknesyum 99m Metilendifosfonat kemik sintigrafisi yapılmış olup bunların 17'sinde anatomik resolüsyonu arttırmak ve kafa tabanı anatomik yapılarını daha ayrıntılı değerlendirmek amacı ile SPECT görüntülemesi uygulanmıştır. Bu derecelendirme sistemine göre yatışları sonrası yapılmış olan ilk SPECT görüntüleme yöntemlerinde 8 (%47.1) hastamızda derece 3, 5 (%29.4) hastamızda derece 2 ve 4 (%23.5) hastamızda da derece 1 seviyesinde radyoaktif madde tutulumu izlenmiştir. Kontrol SPECT görüntüleme yöntemi ise sadece 7 hastamıza uygulanmış olup bu tetkiklerin dereceleri hastalarımızın ilk SPECT görüntülemelerinin dereceleri ile karşılaştırıldığında radyoaktif madde tutulumlarında 1 hastamızda azalma, 2 hastamızda artış izlenmişken, 4 hastamızda radyoaktif madde tutulumunun derecesi değişmemiştir.

Tablo 4.11: Yatış ve Taburculuktaki SPECT dereceleri

SPECT DERECELERİ (Grade)	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3
İlk SPECT (18 Hasta)	4 (%23.5)	5 (%29.4)	8 (%47.1)
Kontrol SPECT (7 Hasta)	1 (%14.2)	3 (%42.9)	3 (%42.9)

Toplamda üç hastamızın hospitalizasyon süresince takipleri ise PET-BT görüntülemeleri ile yapılmıştır. Bu üç hastamızda tanı anında görülen Florodeoksiglukoz (FDG) tutulumu ve ortalama SUV maks değeri 17.5 iken, 3 ay sonra çekilmiş olan PET-BT'deki ortalama SUV maks değeri 6 olarak bulunmuş ve üç hastamızda da FDG tutulumlarında belirgin regresyon izlenmiştir.

4.6. TEDAVİ

Tüm hastalarımıza tek veya kombine intravenöz antibiyoterapi üniversitemiz Enfeksiyon hastalıkları Anabilim dalı gözetimi ve takibi altında uygulanmıştır. Kulak akıntısı ve dış kulak yolunda granülasyon dokusu bulgusu olan hastalarımız olmak üzere 18 (%56.2) hastamıza topikal alkol borik, siprofloksasin veya gentamisin tedavilerinden bir veya ikisi birlikte olmak üzere hospitalizasyon süresince uygulanmıştır. Sadece altı hastada tek çeşit antibiyotik ile monoterapi şeklinde intravenöz antibiyoterapi uygulanmışken diğer 26 hastamızda çeşitli antibiyotiklerin

çeşitli kombinasyonları kullanılmıştır. Ayrıca bu 26 hastamızın 8'ine (%25) de hospitalizasyon süreçlerinde intravenöz antifungal tedavi olarak Amfoterisin B uygulanmıştır.

Hastalarımızın tümü intravenöz antibiyotik tedavisi almış olup ortalama 11 hafta (min. 3 – max. 24) süre ile IV antibakteriyel antibiyoterapi almışlardır. Hastalarımızın sekiz tanesi IV antifungal antibiyoterapi almış olup ortalama süresi 13 hafta (min. 4 – max. 22) olarak bulunmuştur. Toplam IV antibiyoterapi süreleri değerlendirildiğinde hastalarımız ortalama 14 hafta (min. 4 – max. 37) IV antibiyoterapi almışlardır.

Hastalarımızda yoğun ve uzun süreli intravenöz antibiyoterapi altındaki hospitalizasyon süreçlerinde çeşitli komplikasyonlar izlenmiştir. En sık görülen komplikasyon intravenöz antibiyoterapiye bağlı nefrotoksisite olup toplamda 6 (%18.7) hastamızda izlenmiştir. İki hastamızda hepatotoksisite, iki hastamızda piperasilin + tazobaktam'ın uzun süreli kullanımı nedeniyle gelişen nötropeni, bir hastamızda da ilk dozda izlenmiş olan vankomisin alerjisi komplikasyonları görülmüştür. Antibiyoterapi değişimi sonrası takiplerinde kısa süre içerisinde tüm hastalarımızın komplikasyonlarının ortadan kalktığı izlenmiştir.

Kliniğimizde KTO nedeniyle 18 (%56.3) hastamıza hem tedaviye yönelik hastalıklı dokuların debridmanı hem de histopatolojik ve mikrobiyolojik incelemeler için biyopsi spesimeni elde etmek amacı ile çeşitli cerrahi tedaviler uygulanmıştır.

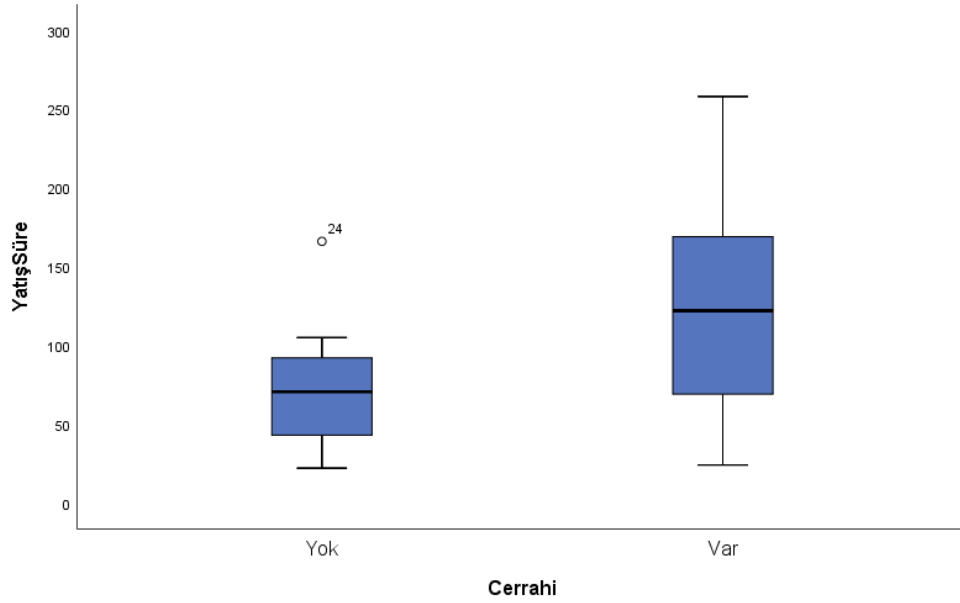
On hastamıza basit mastoidektomi, altı hastamıza timpanomastoidektomi, daha önce dış merkezde mastoidektomi hikayesi olan iki hastamıza revizyon mastoidektomi ve bir hastamıza da parsiyel petrozektomi ameliyatları uygulanmıştır. Kliniğimizde %31.2 ile KTO'de en çok tercih edilen cerrahi tedavi yöntemi basit mastoidektomi olarak bulunmuştur. Bu hastalarımızdan revizyon mastoidektomi yapılmış olan bir hastamıza, basit mastoidektomi yapılmış olan bir hastamıza ve parsiyel petrozektomi yapılmış olan bir hastamıza olmak üzere toplamda üç hastamıza aynı ameliyat seansında fasiyal sinir dekompresyonu ameliyatı yapılmıştır. Bu üç hastamız da House Brackmann Evre 6 total fasiyal paralizi ile ameliyata alınmışlardır ve dekompresyon sonrası uzun dönem takiplerinde hastalarımızın hiçbirinde fasiyal sinir fonksiyonlarında düzelme izlenmemiştir.

Tablo 4.12: Yapılan Cerrahi Müdahaleler

	No. (%)
Basit mastoidektomi	10 (31.2)
Timpanomastoidektomi	6 (18.8)
Revizyon mastoidektomi	2 (6.1)
Parsiyel Petrozektomi	1 (3.1)
Fasiyal sinir dekompresyonu	3 (9.3)
Dış kulak yolu polip eksizyonu	3 (9.3)
Ventilasyon tüp tatbiki	3 (9.3)
Nazofarinks biyopsi	7 (21.8)

Cerrahi yapılan ve yapılmayan hastaların yatış süreleri karşılaştırıldığında cerrahi yapılmayan hasta grubunun ortalama yatış süresi 72,8 gün (SD +/-, 38,2), cerrahi yapılan hastaların ortalama yatış süresi ise 125,5 gün (SD +/-, 70,6) olarak bulunmuş; cerrahi yapılan hastaların yatış sürelerinin daha uzun olduğu istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulunmuştur (Mann - Whitney U Test, $p = 0.026$). Ayrıca KTO tedavisi amacı cerrahi yapılan ve yapılmayan hastalar arasında taburculuktaki iyileşme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Fisher Exact Test, $p = 0.412$).

Bu sonuçlar değerlendirildiğinde cerrahi tedavinin KTO tedavi sürecinde hasta iyileşmesi üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı anlaşılmaktadır. Ayrıca cerrahi tedavi gören hastaların hospitalizasyon sürelerinin daha uzun olmasının sebebi; özellikle klinik evresi yüksek olan yani ileri hastalık mevcudiyeti olan antibiyoterapiye cevapsız ağır hastalarda hastanede yatışlarının ilerleyen dönemlerinde cerrahi tedavi seçeneğinin tercih edilmesine bağlanmıştır.



Şekil 4.6: Cerrahi yapılan ve yapılmayan hastaların ortalama yatış sürelerindeki değişim (Mann – Whitney U Test, $p = 0.026$).

Hastalarımızın ameliyat notları geriye yönelik incelendiğinde; ameliyat esnasında bakılmış olan mastoidektomi kavitelerinde hastaların çoğunda yaygın avital , nekrotik kemik dokuları ve granülasyon dokuları izlenmiştir. Alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemelerinde ise tümünde aktif kronik inflamasyon ve iltahabi granülasyon dokuları saptanmıştır.

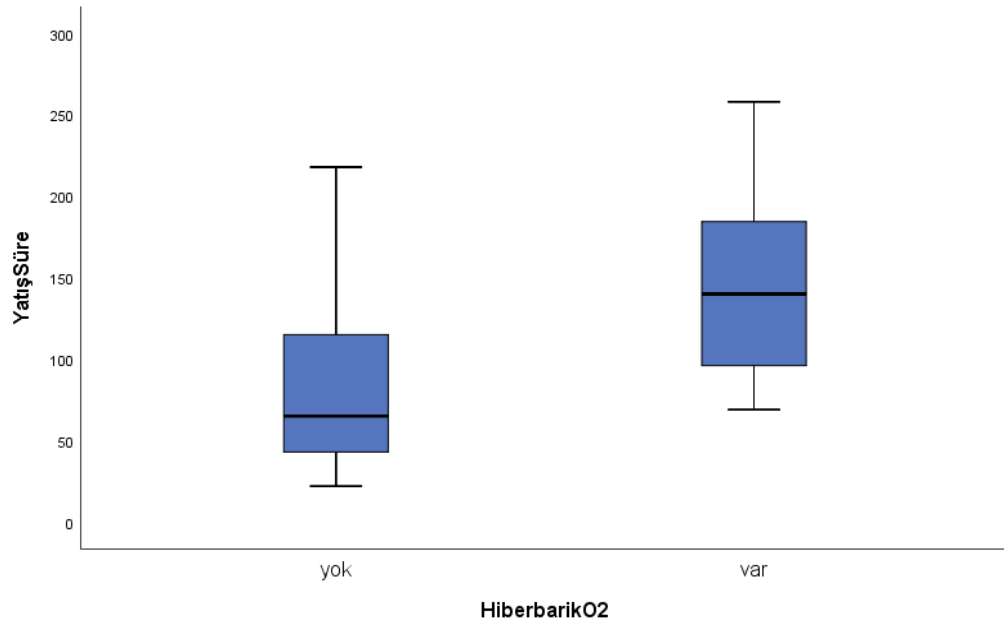
11 hastamıza (%34.3) ek tedavi olarak, her birine 40 seans olmak üzere, Hiperbarik oksijen tedavisi uygulanmıştır. Hiperbarik oksijen tedavisi alan hastaların ortalama yatış süresi 145.7 gün (SD +/-, 64.4), hiperbarik oksijen tedavisi almayanların ortalama yatış süresi 79,8 gün (SD +/-, 51.3) olarak bulunmuştur ve hiperbarik oksijen tedavisi alan hastaların hastanede yatış süreleri belirgin şekilde yüksek olduğu belirlenmiş ve bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Mann-Whitney U Test, $p = 0,004$). Hiperbarik oksijen tedavisi alan hastaların %18.2'sinde taburculukta iyileşme görülmezken %81.2'sinde taburculukta iyileşme bulguları izlenmiştir. Hiperbarik oksijen tedavisi almayan hastaların %71.4'ü iyileşme bulguları ile taburcu edilirken %28.6'sında taburculukta iyileşme görülmemiştir. Hiperbarik oksijen tedavisi alan ve almayan hastaların taburculuktaki

iyileşme durumu oranları karşılaştırıldığında ise arada istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (Fisher Exact Test, $p = 0.412$).

Tablo 4.13: Hiperbarik Oksijen tedavisi ve Taburculuktaki durum çapraz tablosu

		Hiberbarik O2		Toplam	
		Yok	Var		
Taburculuk Durum	İyileşme Yok	Sayı	6	2	8
		%	28,6%	18,2%	25,0%
	İyileşme Var	Sayı	15	9	24
		%	71,4%	81,8%	75,0%
Hiberbarik O2 Tedavisi Toplam		Sayı	21	11	32

Hiperbarik oksijen tedavisi alan hastaların taburculuktaki iyileşme durumu olmayan hastalara göre daha yüksek görülmesine rağmen istatistiksel olarak bu farkın anlamlı bulunmaması gözlem sayısının az olmasına bağlanmıştır. Hiperbarik oksijen tedavisi alan hasta grubunun daha uzun hastanede yatış sürelerine sahip olmaları ise ileri hastalık evresindeki tedaviye cevap alınamayan hastaların hospitalizasyon süreçlerinin ilerleyen günlerinde adjuvan tedavi seçeneği olarak tercih edilmesine bağlanmıştır.



Şekil 4.7: Hiperbarik oksijen tedavisi alan ve almayan hastaların yatış sürelerindeki değişim ($p = 0,004$).

Üç hastamız (%9.3) hospitalizasyon sürecinde ex olmuştur. Glossofaringeal ve vagus sinir paralizileri mevcut olan bir hastamızda aspirasyon pnömonisi gelişmiş ve yoğun bakım izlemi sırasında sepsis ve ilerleyen septik şok nedeniyle hastamız ex olmuştur. Toplamda 8 (%25) hastamızın ilk taburculukları sonrası KTO progresyonu nedeniyle intravenöz antibiyoterapi verilmek üzere tekrar hastaneye yatış ihtiyaçları olmuştur. Bu 8 hastamızdan 6 tanesi ilk taburculuklarını verilen tüm tedavileri reddederek kendi istekleri ile yapmışlardır ve 4 hastanın KTO nedeniyle dış merkez’de hospitalize edildikleri öğrenilmiştir.

Tablo 4.14: Tedavi / Sonuç

	No. (%)
IV Antibakteriyel antibiyoterapi	32 (100)
IV Antifungal antibiyoterapi	8 (25)
Cerrahi tedavi (* Biyopsi’ler hariç)	18 (56.3)
Hiperbarik oksijen tedavisi	11 (34.3)
SONUÇ	No. (%)
İyileşme	24 (75)
Progresyon	5 (15.6)
Exitus	3 (9.4)
TABURCULUK SONRASI 1.YILDA DURUM	No.(%)
İyileşme	19
Rehospitalizasyon (Progresyon)	8
1 Yıl içinde Ex olan	2
1 Yıllık sağkalm	27 / 29 %93.1
1 Yıllık hastalısız sağkalm	19 / 29 %65.5

4.7. TABURCULUKTA DURUM

Hastaneden taburculuklarında KTO açısından görüntüleme yöntemleri ve klinik semptomları ve muayene bulgularındaki durumları değerlendirildiklerinde 24 hastamızda (%75) iyileşme, 8 hastamızda (%25) kötüleşme progresyon gösteren bulgular ve exitus durumu tespit edilmiştir. Hastalarımızın 24’ünde KTO klinik bulguları, serum inflamatuvar marker değerleri ve görüntüleme yöntemlerindeki bulgularda iyileşme görülmesine rağmen bunların 14’ünde mevcut olan kranial sinir

disfonksiyonlarının sadece 2 tanesi tamamen düzelmişken kalan 12 hastamızda (%37.5) ise kranial sinir disfonksiyonlarında tam düzelme izlenmemiştir. Tüm hastalara bakılacak olursa hastaların 14'ünde (%43.7) bir veya birden fazla kranial sinir disfonksiyonu izlenirken, taburculuk sonrasında hastaların 18'inde (%56.2) kranial sinir disfonksiyonu persistan olarak kalmıştır.

Taburculuk sonrası 1. yılda takip edilen hastalarımızda ilk bir yıl içinde KTO ve geliştirdiği komplikasyonlar nedeniyle ex olan hasta sayısı 2 olarak tespit edilmiş ve bir yıl sonunda hasta grubumuzda sağ kalım oranı %93.1 olarak bulunmuştur. Taburculuk sonrası ilk 1 yıl içinde KTO progresyonu nedeniyle 8 hastamızın rehospitalizasyon hikayesi mevcuttur ve hasta grubumuzda 1 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı %65.5 olarak bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Kafa tabanı osteomyeliti nadir görülen, kulak enfeksiyonları ve sinonazal enfeksiyonlardan köken alarak gelişen, hayatı tehdit eden bir hastalıktır. Literatürdeki hastalık ile ilgili kısıtlı vaka sayıları ile oluşturulan çalışmalar ve daha fazla olarak vaka sunumu şeklinde bildiriler mevcut olduğundan henüz üzerinde görüş birliği sağlanmış optimal tanı ve tedavi stratejisi mevcut değildir.

Malign otitis externa'nın patofizyolojisi iyi tanımlanmış olmasına rağmen, kafa tabanı osteomyelitinin kesin patofizyolojisi bilinmemektedir. Osteomyelit; kemiğin meduller kavitesinde başlayan enfeksiyonun hızla haversian sistemi tutarak etkilenen alan üzerindeki periost'a kadar ulaşan inflamasyon olarak tanımlanabilir. Kemik dokusunu tutan enfeksiyon vasküler yapıları tutarak progresyon göstermekte ve aynı zamanda kan akımını bozarak nekrotik enfekte kemik gelişimine sebep olmaktadır.

KTO'nin klinik prezentasyonunda semptomlar hasta bazında birbirinden çok farklı olabilmektedir. Fakat literatürdeki birçok çalışmada da belirtildiği üzere derin, aralıksız, zonklayıcı vasıfta baş ağrısı ve kranial sinirlerin disfonksiyonuna bağlı gelişen semptomlar bu hastalığın tipik başlangıç semptomlarıdır.^{3,7,8,13} Bizim hasta grubumuzda ise en sık başvuru semptomları; %100 ile baş ağrısı, %81,2 ile otalji, %56.2 ile işitme azlığı ve %40.6 ile kulak akıntısı olarak tespit edilmiştir. Hastalarımızın %62.5'in de ilk muayenede çeşitli semptomlara yol açan bir veya birden çok kranial sinir disfonksiyonu tespit edilmiştir.

Hastalık ile ilgili ilk belirtilen mortalite oranı 1968 yılında %46 olarak Chandler tarafınca belirtilmiştir.² Son yıllarda yapılmış olan çalışmalarda ise hastalığın mortalite oranları %7 ile %29 arasında değişen yüzdelerde belirtilmiştir.^{11,29} Bizim hasta grubumuzda ise mortalite oranı %9.3 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda tedavi süreçleri ve taburculuk sonrası ilk 1 yıllık takiplerinde hastalık nedeniyle ex olan toplam hasta sayısı 5 (%15.6) olarak tespit edilmiştir. Hasta grubumuzda taburculuk sonrası 1 yıllık sağ kalım %93.1, 1 yıllık hastaliksız sağ kalım ise %65.5 olarak bulunmuştur.

KTO temporal kemik, kemik labirint, petröz apeks, sfenoid kemik, oksipital kemik ve klivus'u içeren kafa tabanının osteit'i olarak tanımlanabilir.¹⁴ KTO en sık otitis externa zeminindeki selülit'in progresyonu sonucunda gelişmektedir.¹⁸ Dış kulak yolunda başlayan enfeksiyon Santorini fissürleri ve timpanomastoid sütür hattı boyunca ilerlemektedir.¹² Temporal kemik içerisindeki haversian sistem kafa tabanındaki yumuşak dokuları çevreleyen fasya planları ile enfeksiyonun progresyonu devam ederek bu bölgede granülomlar ve mikroabselerin gelişimine sebep olmaktadır.¹³ Kemik yapılarında osteomyelit gelişirken yumuşak doku subfasyal planlarda ve çevre vasküler yapılarında ilerleyen hastalık subtemporal bölgede fasiit şeklinde kendini göstermektedir.²¹

Hipotez olarak belirtilen; kemik vaskülarizasyonunu etkileyerek kemiğe olan kan akımını ve kemik dokusundaki oksijen seviyesini azaltan, normal kemik mikrostrüktür'ünü bozan; diabetes mellitus, malnutrisyon, osteoporoz, kronik anemi, malignite, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği ve ilgili bölgeye radyoterapi hikayesi olması gibi durumların KTO'e predispozan faktörler olduğudur.¹⁶ Kemik vaskülarizasyonunu bozan bu hastalıkların bir veya birkaç tanesinin hastalarımızın %84.3'ünde KTO tanısından önce de mevcut olduğu tespit edilmiştir.²¹

Diabetik hastaların KTO'ne daha yatkın oldukları ve hastalık ile birlikte en sık prezente olan komorbid hastalığın diabetes mellitus olduğu bildirilmiştir.^{11,30} Bizim hastalarımızın %78.1'inde olmak üzere en sık görülen komorbid hastalık diabetes mellitus olarak belirlenmiştir.

Diabetik hastalarda KTO predispozisyonunu arttıran faktörler; mikroanjiopati sonucu ortaya çıkan zayıflamış mikrosirkülasyon nedeniyle gelişen doku nekrozu ve doku antibiyotik konsantrasyonunda azalma,³ polimorfonükleer lökositler ve monositer makrofajlarda azalmış olan oksidatif yakıcı öldürme fonksiyonu, kemotaksis ve fagositoz fonksiyonlarında gösterilmiş olan defekt,⁹ ve bu sebepler ile meydana gelen azalmış olan immün cevaptır. Diabetes mellitus'tan kaynaklanan bu genel immüsupresyon durumunun bu hasta popülasyonunda KTO insidansının yüksek olmasına katkı sağladığı bilinmektedir. Ayrıca Driscoll ve arkadaşları³¹ yapmış oldukları çalışmada diabetik hastaların serumen pH'larının normal

popülasyona göre daha yüksek olduğu ve bu alkali pH'ın bakterilerin çoğalması ve fırsatçı patojen hale gelmeleri için uygun ortam sağladığı belirtilmiştir.

HIV (AIDS) hastalarında artan sıklıkla KTO için predispozan faktör olduğu bildirilmektedir.^{32,33} AIDS hastalarında KTO daha erken yaşlarda görülebilmekte ve bu hastalarda bozulmuş immün cevap nedeniyle sıklıkla dış kulak yolunda granülasyon dokusu gelişimi olmadığından hastalık çok daha ileri evrelerde gecikmiş olarak fark edilmektedir.³⁴ Ayrıca bu hastalarda sıklıkla çok farklı türlerde mikroorganizmalar bir arada enfeksiyona sebep olabilmektedir.³⁵ Bu sebeple de altta yatan komorbid hastalığı olmayan ve erken yaşta KTO tespit edilmiş hastalarda HIV serolojisine bakılması doğru bir yaklaşım olacaktır.

Kranial sinir disfonksiyonları KTO hastalarında sıklıkla presentasyon semptomlarına neden olmaktadır. Gelişen kranial sinir disfonksiyonları KTO seyrinde belirgin morbiditelere neden olabilmektedir. KTO'de enfeksiyonun kafa tabanındaki yumuşak bağ dokuda ilerlemesi ve foraminaller etrafında granülom ve abse gelişimine neden olması sonucunda kranial sinirler etkilenip nöropati gelişmektedir.³ Kafa tabanından çıktığı stilomastoid foramen'in dış kulak yolu ve çevre yapılarına yakınlığı nedeniyle KTO'de en sık etkilenen kranial sinir fasiyal sinirdir ve bunu diğer alt kranial sinirler olan 9., 10. ve 11. kranial sinirler izlemektedir.¹³

Anatomik bölge tutulumuna göre ayırt edilen santral KTO'de nervus abducens ve juguler foramen'den çıkan 9., 10. ve 11. alt kranial sinirler daha sık etkilenirken lateral (temporal) KTO'de fasiyal sinir disfonksiyonu daha sık izlenmektedir. Nervus abducens ile birlikte diğer alt kranial sinirlerin disfonksiyonunda özellikle klivus tutulumu ile giden santral tutulumlu bir patolojiden şüphelenilmelidir.³⁶ Karotid kanal ve çevresindeki yumuşak dokuların tutulumu sonucu internal karotid arter oklüzyonu ve diğer patolojileri izlenebilmektedir.

Tedavi ile enfeksiyonun tamamen ortadan kalkmasına rağmen persistan kranial sinir disfonksiyon oranı %21 ile %43 arasında değişmektedir.^{4,8} Bizim çalışmamızda hastaların %62.5'inde kranial sinir disfonksiyonu varlığı izlenmiş olup hastalarımızın %43.7'sinde birden fazla kranial sinir disfonksiyonu tespit edilmiştir. Taburculuk sonrasında ise hastaların %56.2'sinde kranial sinir disfonksiyonu persistan olarak kalmıştır. Taburculuk sonrası sadece iki hastada, biri nervus

okulomotorius diğeri ise nervus abducens olmak üzere, kranial sinir disfonksiyonlarında düzelme izlenmiştir.

Kafa tabanı osteomyelitinde kranial sinir disfonksiyonları haricinde gelişebilecek diğerkomplikasyonlar venöz dural sinüslerin tutulumu ile gelişen ve sıklıkla sigmoid, transvers ve kavernöz sinüslerin tutulumu ile giden sinüs trombozlarıdır. Hastalarımızın %40.6'sında sigmoid ve transvers sinüs trombozları birlikte olarak MR ve MR venografi aracılığı ile tespit edilirken, %6.2 sinde sadece sigmoid sinüs trombozu izlenmiş olup sadece 1 hastamızda (%3.1) bilateral kavernöz sinüs trombozu tespit edilmiştir. Ayrıca enfeksiyonun petrooksipital ve petroklival synkondroz'dan intrakranial uzanımı sonrasında menenjit, serebrit, abse formasyonu gelişimleri ve ölüm izlenebilen diğerpotansiyel komplikasyonlardır.¹⁰

KTO'de enfeksiyöz ajan bakteriyel, fungal veya mikst tipte olabilmektedir. Hastalığa sahip kişilerde diabetes mellitus, primer veya edinilmiş immün yetmezlikler sık görülmesine rağmen, fungal kafa tabanı osteomyeliti bu bilinen risk faktörleri olmadan da meydana gelebilmektedir.³⁷⁻³⁹ Bakteriyel ajanların neden olduğu KTO ile semptom bazında karşılaştırıldığında fungal KTO daha çok altta yatan kronik sinüzit zemininde gelişmekte ve nazofarinkste kitle görünümü veren submukozal dolgunluk, sinonazal-fasiyal ağrı, fasiyal periorbital şişlik, burun tıkanıklığı ve burun akıntısı semptomları ile prezente olmaktadır. Bakteriyel KTO ise daha çok kronik otit ve eksternal otit zemininde gelişirken, otalji, kulak akıntısı, işitme azlığı gibi semptomlar ile prezente olmaktadır. Hatta DKY tabanı kemik kartilaj bileşkesinde izlenen granülamatöz polip muayene bulgusunun bu hastalık için patognomonik bir bulgu olabileceği söylenmiştir.¹⁰ Bizim hasta grubumuzda muayenede DKY'da polip mevcudiyeti 7 (%21.8) hastamızda izlenmiştir. Ayrıca fungal KTO için kulak akıntısının yokluğu ve DKY muayenesinin normal olması %91 sensitivite ve %80 spesifite ile en sensitif prediktif faktör olarak belirtilmektedir.⁴

Literatürde yapılan çalışmalarda diabetes mellitus ve kronik otit varlığının KTO için predispozan faktörler olduğu belirtilmektedir.^{3,8,11} Fakat KTO ön tanısı bulunan hastaların tümüne kronik sinüzit açısından detaylı muayene yapılması ve bu hastalığı da KTO için risk faktörlerinin arasında değerlendirmek gerekmektedir.

KTO'ne neden olan en bilinen mikroorganizma, aynı zamanda malign eksternal otit için de en sık bilinen patojen olan *Pseudomonas Aeruginosa*'dır.^{4,15,17,40} *Pseudomonas aeruginosa* normal şartlarda düşük virülansı olan gram negatif hareketli aerobik basil'dir. DKY'na aşırı su maruziyeti veya travma sonrası yerleşerek oportunistik otitis externa'ya sebep olur. İmmünkompromize hastalarda ise patojenitesi artmış bir şekilde ürettiği endotoksinler, kollojenaz ve elastaz enzimleri ile yumuşak dokuda koagülatif nekroza sebep olmaktadır. KTO'ne daha az sıklıkla ise fungal ve mikst bakteriyal / fungal enfeksiyöz ajanlar sebep olmaktadır. Bilinen en sık görülen fungal patojen *Aspergillus Fumigatus* 'tur,^{9,18} ve bunu invazif fungal sinüzit'in iyi bilinen patojenlerinden olan *Zygomycetes* türleri izlemektedir.^{8,41,42} Ayrıca *Staphylococcus* türleri, *Proteus Mirabilis*, *Klebsiella pneumonia*, diğer *Aspergillus* türleri ve bazı *Mycobakterium* türlerinin nadiren de olsa KTO vakalarında izole edildiği bilinmektedir.^{4,39}

Özellikle KTO hasta grubundaki mevcut immunsupresyon durumu nedeniyle sıklıkla enfeksiyon var olmasına rağmen belirgin lökositoz izlenmemektedir. Lökosit yüksekliği hasta grubumuzdaki diabetik hastaların hiçbirinde, muhtemelen hastalığın sebep olduğu PMNL fonksiyon bozukluğu nedeniyle, tanı anında yapılan testlerde lökosit yüksekliği izlenmemiştir. Hastalarımızın tedavi bitiminde bakılan lökosit değerleri yatışta bakılan ilk lökosit değerlerine göre düşüş göstermiştir ve bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuş (Wilcoxon Signed Ranks Test, $p = 0.001$) olmasına rağmen ortalama değerlerdeki değişimin klinik olarak anlamlılığı yoktur. Çünkü bu sonuçlar ile birlikte değerlendirildiğinde bizim hasta grubumuzda da ilk yatışta bakılan lökosit değerleri hastalarımızın sadece 7'sinde (%21.8) normal değer aralıklarının üzerinde bulunmuştur ve taburculukta bakılan son lökosit değerlerinde ise sadece bir hastanın normal değer aralıklarının üzerinde değere sahip olduğu tespit edilmiştir ve lökosit değerlerinin ortalamalarındaki düşüşteki istatistiksel açıdan anlamlı bulunan bu değişim normal değer aralıkları içerisinde izlenmektedir. Hastalarımızın tedavi bitiminde bakılan CRP değerleri hastaneye yatışta bakılan ilk CRP değerlerine göre düşüş göstermiştir fakat bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. (Wilcoxon Signed Ranks Test, $p = 0.56$) Hastalarımızın tedavi bitiminde bakılan ESH değerleri hastaneye yatışta bakılan ilk ESH değerlerine göre düşüş göstermiştir ve bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. (Wilcoxon

Signed Ranks Test, $p = 0.014$). Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde aktif hastalığın ortadan kalkması durumunda ESH değerleri normal aralığa döneceğinden bu parametrenin hastalığın takibi ve tedaviye cevabın izlenmesinde belirli zaman aralıkları ile kan testleri tekrarlanarak takibi uygun olacaktır.

Kemik yapılarıdaki demineralizasyon ancak %30'u geçtiğinde kemik yapılarıdaki destrüktif anomaliler BT'de görülebilir. Bu sebeple erken dönemde yapılacak BT'ye göre karar vererek tanı koyma açısından yanıltıcı olabilmektedir. Seabold ve arkadaşları⁴³ yaptıkları çalışmada biyopsi ve kültür sonuçları ile KTO tanısı kesinleşmiş 30 hastanın çekilmiş olan BT görüntülemelerinin 17'sinde (%56,6) kemik rezorbsiyon bulgusuna rastlamışlardır. Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın %62.5'inin çekilmiş olan ilk BT'lerinde kafa tabanındaki çeşitli kemik yapılarda rezorbsiyon varlığı izlenmiştir.

İlk MRG derecesi ve klinik evre açısından hasta grupları arasındaki oranlar karşılaştırıldığında ilk MRG derecesi arttıkça ilk BT'de kemik rezorbsiyonu varlığının izlenmesi (Pearson Chi-Square Test, $\chi^2 = 3.824$, $p = 0.047$) ve klinik evre arttıkça ilk BT'de kemik rezorbsiyonu varlığının izlenmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (Pearson Chi-Square Test, $\chi^2 = 4.917$, $p = 0.039$). İlk BT'de kemik rezorbsiyon varlığının KTO'de ileri hastalık evrelerinde ve ileri MRG derecelerinde daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Bu sonuçlar ile bakıldığında BT'de kemik rezorbsiyonu varlığının KTO'de ileri hastalığın önemli göstergelerinden biri olduğu söylenebilir. Ayrıca ilk BT'de kemik rezorbsiyon bulgusu tespit edilen hastaların %60'ında taburculukta iyileşme bulguları izlenirken BT'de kemik rezorbsiyonu izlenmeyen hastalarımızın %91.7'sinde iyileşme bulguları izlenmiş olup iki grup arasındaki oranlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. (Fisher's Exact Test, $p = 0.046$) Bu da ilk çekilen BT'de kemik rezorbsiyon varlığının izlenmesinin KTO'de iyileşme açısından kötü bir prognostik faktör olduğunu doğrulamaktadır.

Magnetik rezonans görüntülemelerinde kemik iliği sinyal değişikliği tam başarılı tedaviye rağmen yaklaşık olarak 6 - 8 hafta süresince görülmeye devam edebilmektedir.⁴³ Bu sebeple 6 - 8 haftadan önce tekrarlanacak olan MRG tedavi cevabının değerlendirilmesi açısından yanıltıcı olabilir ve bize yanlış pozitif sonuç verebilir.

Çalışmamızda hastaneye yatışta çekilen ilk MR derecesi ile hastaların hospitalizasyon süreleri arasındaki ilişki karşılaştırıldığında MR derecesi arttıkça hastaların hospitalizasyon sürelerinin arttığı görülmüş ve bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Kruskal-Wallis Test, $p = 0.022$). Hastalarımızın yatışlarında çekilmiş olan ilk MRG dereceleri ile hastaların taburculuktaki iyileşme durumları arasındaki ilişkiye bakıldığında MRG dereceleri arttıkça taburculuktaki iyileşme oranlarının azaldığı görülmüş ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Pearson Chi-Square Test, $x^2 = 4.223$, $p = 0.039$). Sonuç olarak MR derecesi arttıkça hastaların taburculuklarındaki iyileşme haricindeki stabil progresif hastalık ve exitus durumlarının daha sık görüldüğü ve hastanedeki yatış sürelerinin artmış olduğu izlenmiştir. Tüm bu sonuçlar ile yatış anındaki ilk MR derecesi ve MR derecelerindeki değişim ile hastalık prognozu hakkında yorum yapılabileceği söylenebilir. Ayrıca bu sonuçlar ile MR görüntülemelerinin derecelendirilmiş halde KTO hastalık takibinde ve prognoz tayininde kullanılabileceği öngörülmektedir.

Hastalarımızın ilk MRG dereceleri ile birlikte kranial sinir tutulum durumları birlikte değerlendirilerek KTO klinik evreleme sistemi geliştirilmiştir. Hastalarımızın klinik evreleri arttıkça hastanedeki yatış sürelerinin artış göstermesi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Kruskal-Wallis Test, $p = 0,047$). Ayrıca bakıldığında hastalarımızın klinik evreleri arttıkça taburculuktaki iyileşme oranlarının azaldığı görülmüş ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Pearson Chi-Square Test, $x^2 = 4.514$, $p = 0.029$). Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde KTO için geliştirilen bu klinik evreleme sisteminin hastalığın prognozu açısından bize oldukça önemli bilgiler verdiği anlaşılmıştır.

Teknesyum 99m metilen difosfonat kemik sintigrafisi KTO'de enfeksiyon odağını belirlemede %100'e yakın sensitivitesi olan bir görüntüleme yöntemi olmasına rağmen spesifitesi düşüktür. Spesifitesinin düşük olmasının nedeni osteoblastik aktivite artışı olan tüm durumlarda; örneğin diğer inflamatuvar süreçler, neoplazi, cerrahi sonrası iyileşme dönemi; sintigrafide tutulumun devam etmesidir.^{44,45} Sintigrafi enfeksiyonun erken dönemlerinde henüz BT'de kemik destrüksiyonu bulguları ortaya çıkmadan pozitifleşmektedir. Bu nedenle de literatürde teknesyum 99m MDP kemik sintigrafisi erken dönemde bulgu veren en sensitif test olarak bilinmektedir.⁴³ Teknesyum 99m MDP kemik sintigrafisi erken dönemde tanı

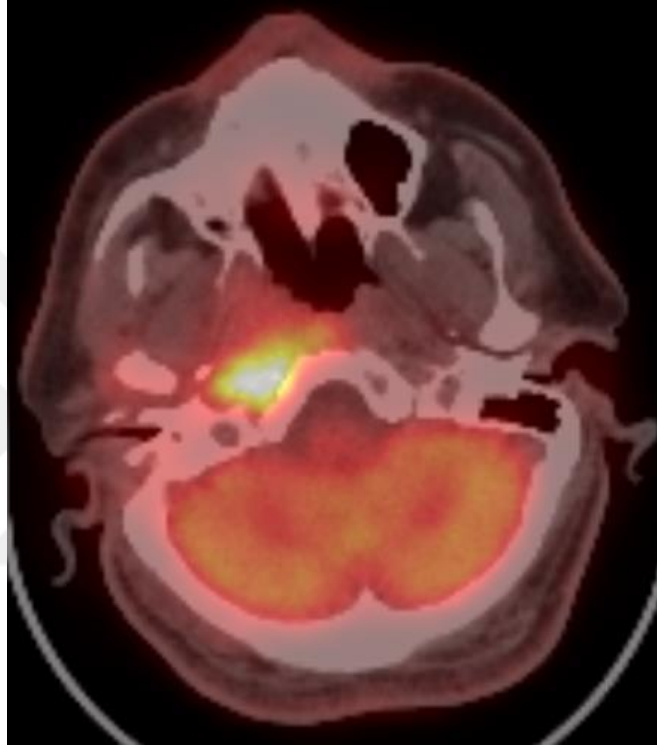
koymada bize yol gösterici bir görüntüleme yöntemi olmasına rağmen; KTO 'de enfeksiyon odağı tamamen ortadan kalksa dahi bölgedeki osteoblastik aktivite aylarca devam edebilmektedir; ve bu sebeple de tedaviye olan cevabın takibinde çok kullanışlı bir görüntüleme yöntemi değildir.



Şekil 5.1: Teknesyum 99m MDP kemik sintigrafisi. Sol sfenoid korpus kesimi ile sol oksipital kemikte overlapping görünümü veren hafif tutulum görünümü izlenmektedir.

Galyum 67 – Sitrat kemik sintigrafisinde kullanılan izotop aktif enfeksiyon bölgesinde lökositler içerisindeki protein olan laktoferrin'e bağlanarak kompleks bir form oluşturmaktadır.⁴⁶ Enfeksiyon ortadan kalktığında ilgili bölgedeki tutulum teknesyum 99m MDP kemik sintigrafisine oranla çok daha hızlı normale döndüğü için tedaviye cevabı değerlendirmede kullanımı çok daha uygundur.^{43,46-48} Ayrıca literatürde İndium – 111 ile işaretlenmiş lökositler kullanılarak yapılan kemik sintigrafisinin enfeksiyon odağını diğer izotoplara oranla daha sensitif ve görüntüleme kalitesi açısından çok daha iyi bir biçimde gösterdiği bildirilmiştir.^{23,49}

Ayrıca kafa tabanı osteomyelitinin takibinde sensitivitesi ve anatomik resolüsyonu oldukça yüksek olan fakat spesifitesi düşük olan diğer görüntüleme yöntemi PET-BT'dir. Belirli aralıklar ile yapılacak olan PET-BT görüntülemelerinde enfeksiyon bölgesinde tutulumu olan florodeoksiglukoz seviyesinin SUV maks değerleri kantitatif olarak karşılaştırılarak hastalığın tedaviye cevabının takibi oldukça sensitif bir şekilde yapılabilir.



Şekil 5.2: Aksiyal PET-BT görünümü. Sol klivus gövde kesimi ve sol petröz apekte artmış FDG tutulumu izlenmektedir.

Tüm bu görüntüleme yöntemleri KTO'ne kesin tanı koydurmayacağı için bu görüntüleme yöntemlerinde KTO'ne benzer görünüm veren nazofaringeal karsinom, DKY skuamoz hücreli karsinomu, kafa tabanına olan metastazlar ve multiple myelom ayırıcı tanıda akıldan çıkarılmamalıdır. Tüm vakalarda ayırıcı tanıda şüphelenilen maligniteyi dışlamak, mikrobiyolojik çalışmalara olanak sağlayarak patojenin tanımlanması ve antibiyogram sonucuna göre hedefe yönelik antibiyoterapi vermek amacı ile biyopsi alınması önerilmektedir.⁵⁰ DKY akıntısından alınan sürüntü örneği, DKY'nu tutan granülasyon dokusu ve poliplerden alınan biyopsi,

orta kulak, mastoid ve nazofarinksten alınan cerrahi biyopsi spesimenleri mikrobiyolojik çalışma, kültür, direk yayma ve mikroskopik inceleme ile değerlendirilmelidir. Özellikle fungal ajanların direk mikroskopide tespit etmekte kullanılan Periyodik asit schiff ve Grocott methanamine gümüş (PAS – GMS) boyalarını kullanmak tanı koymakta yararlı olabilmektedir.

Özellikle bu popülasyondaki hastaların daha önce sıklıkla antibiyotik tedavisi almaları ve KTO' de sık görülen *Pseudomonas Aeruginosa* ve *Stafilokokus Aureus* gibi patojenlerin biyofilm organizasyonu içinde olabilmeleri nedeniyle kültür ile patojenlerin tespiti yapılamayabilir.²⁶ Ayrıca biyofilm ile ilişkili enfeksiyonların sıklıkla kronikleştiği ve tedavilerinin de zor olduğu da bilinmektedir.

Bizim hastalarımızda ise toplamda 20 hasta (%62.5) kliniğimize başvurmadan önce dış merkezde oral, topikal ve intravenöz antibiyoterapilerden bir ve birkaçını almış olduğu tespit edilmiş ve bu hasta grubundan sadece iki tanesinin kültür sonuçları ile patojen tespiti yapılabilmıştır. Literatürde yapılan çalışmalar ve vaka raporlarına bakıldığında kültür negatif kafa tabanı osteomyeliti aynı sebeplerden dolayı sık olarak görülmektedir ve yakın klinik takip ile uygun ampirik antibiyotik tedavisinin düzenlenmesi önerilmektedir.⁵¹ Hastalarımızın %59.4'ünde kültür negatif sonuç alınması; hastaların yatış öncesinde almış oldukları antibiyoterapilere ve KTO' de sık görülen *Pseudomonas Aeruginosa* ve *Stafilokokus Aureus* gibi patojenlerin biyofilm organizasyonu içinde olabilmeleri nedeniyle kültür ile patojenlerin tespitinin oldukça güç olmasına bağlanabilir.²⁶

Kafa tabanı osteomyelitinde sistemik antibiyoterapi tedavinin temel taşıdır. Kültür alındıktan sonra sonuç alınana kadar başlanacak olan ampirik antibiyoterapi çoğu vaka serisinde predominant patojen olarak en sık bulunan mikroorganizma *Pseudomonas aeruginosa*'yı hedeflemektedir.^{4,15} Ayrıca KTO'de polimikrobial enfeksiyon olasılığının yüksek olması nedeniyle de başlangıç antibiyoterapisini geniş spektrumda tutmak önerilmektedir.²⁹ Antibakteriyel tedaviye yanıtın olmadığı kültür negatif KTO'de fungal patojenlerden şüphelenilmektedir ve bu durumda tüm majör patojenlere karşı aktivitesi olan Amfoterisin-B formülasyonlarının başlanması önerilmektedir.

Literatürde KTO için belirlenmiş olan optimal bir antibiyotik rejimi yoktur. Tedavide antibiyotik seçimi kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre belirlenmeli ve

antibiyotiklerin seçimi enfeksiyon hastalıkları bölümü ile multidisipliner olarak vaka bazında her hastaya özel olarak belirlenmelidir. En sık görülen patojen olan *Pseudomonas Aeruginosa*'ya karşı etkili olan kemik penetrasyonu iyi, biyoyararlanımları oldukça yüksek ve yan etkileri az olan florokinolonlar sıklıkla kullanılmaktadır.⁵² Fakat son yıllarda Siprofloksasin'e karşı rezistans *Pseudomonas Aeruginosa* suşlarının sıklığında artış gözlenmektedir. Berenholz ve arkadaşları⁵³ yaptıkları çalışmada *Pseudomonas Aeruginosa* suşlarında siprofloksasin rezistansını %31 – 37.5 arasında olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise antibiyotik duyarlılıklarına antibiyogram'lar ile bakıldığında 4 (%12.5) hastamızda Siprofloksasin dirençli *Pseudomonas Aeruginosa* suşları tespit edilmiştir. Bu suşların direncindeki artış ise özellikle florokinolon antibiyotiklerin özellikle poliklinik reçetelerinde yanlış kullanımına bağlanmıştır.

Kendi hastalarımıza Enfeksiyon hastalıkları bölümü ile birlikte olan antibiyoterapi tedavi yaklaşımımız; daha önce dış merkezde antibiyoterapi almamış olan hasta grubuna antipseudomonal etkinliği olan antibiyotikler ile sistemik tedavi başlangıcı, daha önce dış merkezde antibiyoterapi hikayesi olan hastalara ise karbapenem grubu antibiyotikler ile sistemik tedavi başlangıcıdır. Eğer alınan kültür pozitif ise yapılan antibiyogram sonucuna göre antibiyoterapi rejimi değiştirilmektedir. Kültür negatif ise aynı rejime devam edilmektedir. Eğer bunlar ile klinik ve radyolojik cevap alınamıyorsa veya progresyon izleniyorsa glikopeptid grubu antibiyotikler olan vankomisin, teikoplanin veya antifungal antibiyotiklerden özellikle azol antimikotikler tedavi rejimine eklenmektedir. Antibiyoterapinin seçimi ve değişimi ise her hasta bazında MRG, BT, nükleer tıp görüntüleme sonuçları ve hastanın klinik değerlendirilmesine göre yapılmaktadır. Taburculuklarında hastalarımıza florokinolon sınıfı antibiyotikler ile en az 6 haftalık tedavinin devamı, aylık poliklinik kontrolü ve üç aylık aralıklar ile görüntüleme yöntemleri tekrarı ile takip önerilmiştir.

Koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus ve bunlar gibi mikroanjiopatiye ve doku perfüzyonunda azalmaya yol açan komorbid hastalıkları mevcut olan KTO hastalarında hastalığın ciddi seyri ve uzamış tedavi sürelerinin enfeksiyon bölgesindeki dokuların zayıf antibiyotik perfüzyonundan kaynaklanabileceği öne sürülmektedir.⁵⁴ Özellikle diabetik hastalarda görülen mikroanjiopati nedeniyle antibiyotik etkinliğinin azaldığı ve

antibiyotiklerin dokuda minimal inhibitör konsantrasyona ulaşmasının zor olduğu bilinmektedir.⁵⁵ Bu nedenle de agresif antibiyoterapi rejimi kullanılması, minimum altı haftalık antibiyoterapi süresi ve mevcut komorbid hastalıkların tedavisi KTO tedavi prensiplerinden olmalıdırlar.

Literatürde KTO hastalarının tedavi süreçlerinde adjuvan hiperbarik oksijen tedavisinin kranial sinir palsilerinin düzelmesi üzerine pozitif etkisi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.^{56,57} Özellikle intravenöz antibiyoterapiye rağmen tedaviye refrakter hastalarda da iyileşme üzerine hiperbarik oksijenizasyonun olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir.⁵⁸ Hiperbarik oksijenizasyonun dokudaki parsiyel oksijen seviyesini arttırarak doku hipoksisini düzeltmesi, lökositlerin oksijen bağımlı antibakteriyel aktivitelerini arttırması, hipoksinin ortadan kalkması ile aminoglikozid grubu antibiyotiklerin bakteriosidal etkinliklerinin artması, neomikroanjiogenezi uyarak doku perfüzyonunu arttırması gibi etkilerinin tedavi üzerine olumlu sonuçları olduğu kanıtlanmıştır.^{8,9,15,59}

Çalışmamızda hiperbarik oksijen tedavisi alan hastaların hastanede yatış süreleri belirgin şekilde yüksek olduğu belirlenmiş ve bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Mann-Whitney U Test, $p = 0,004$). Hiperbarik oksijen tedavisi alan ve almayan hastaların taburculuktaki iyileşme durumu oranları karşılaştırıldığında ise arada istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (Fisher Exact Test, $p = 0.412$).

Hiperbarik oksijen tedavisi alan hastaların taburculuktaki iyileşme durumu almayan hastalara göre daha yüksek görülmesine rağmen istatistiksel olarak bu farkın anlamlı bulunmaması gözlem sayısının az olmasına bağlanmıştır. Normalde adjuvan bir tedavi seçeneği olan hiperbarik oksijen tedavisi alan hastalarda hastaneden yatış süresinin azalması beklenmektedir fakat bizim hasta grubumuzda tedavi alan grubun ortalama hastanede yatış süresinin almayan gruba göre daha fazla olması; ileri evrede olan ve tüm tedavi yöntemlerine rağmen hastalığı refrakter kalan veya progresyon gösteren hastalarımızda, hastaneye yatış sürelerinin ilerleyen dönemlerinde hiperbarik oksijen tedavisinin tercih edilmiş olması ve örneklem sayısının az olması ile açıklanabilir.

KTO'de uygulanan cerrahi yaklaşımlar mastoidektomi, fasiyal sinir dekompresyonu ve petrozektomiye içermektedir. KTO'de etkilenmiş dokuların agresif cerrahi debridmanı önceki yıllarda tedavinin ana yaklaşımı olarak uygulanırken, antimikrobiyal ilaçların yıllar içindeki gelişimi ile birlikte bu hastalara uygulanan radikal cerrahi debridman yaklaşımı giderek azalmıştır.⁶⁰ Buna rağmen fungal KTO'de agresif cerrahi debridman yapılmasını öneren çalışmalar bulunmaktadır.³⁸ Fakat literatürde daha sıklıkla KTO'de cerrahinin daha çok maligniteyi dışlamak için ve mikrobiyolojik kültür çalışmaları için alınan biyopsiler şeklinde kısıtlı şekilde yapılması gerektiğini belirten ve cerrahi tedaviye karşı kısıtlayıcı bir tutum için fikir birliğinde olan çalışmalar da mevcuttur.^{4,8,13} Cerrahi ile ilgili belirtilen hipotez; enfeksiyöz granülasyon dokusunun debridmanı ve devitalize dokuların eksizyonu ile sağlıklı kemik dokularının ortaya çıkarılması ile patojen yükünü azalttığı ve bölgeye olan antibiyotik penetrasyonunu artırarak mevcut patojenlerin sayısı üzerine negatif etkiye yol açarak klinik düzelmeye katkı sağlayabileceğidir.

Sandner ve arkadaşları⁵⁶ hasta gruplarında cerrahiye sadece KTO tanısını desteklemek ve mikrobiyolojik çalışmalar için alınan biyopsiler şeklinde uygulamışlardır. Patmore ve arkadaşları¹³ cerrahinin antibiyoterapi süresini kısalttığına dair herhangi bir kanıt olmadığını belirtmişlerdir. Lee ve arkadaşları⁸ cerrahinin hastalık spesifik sağkalım üzerine herhangi bir etkisi olmadığını belirtmişlerdir. Blyth ve arkadaşları⁴ bakteriyel KTO için agresif cerrahi yaklaşımın gereksiz olduğu görüşünü desteklemelerine rağmen fungal KTO için agresif cerrahi debridman yapılmasını önermişlerdir.

Tüm bu belirtilen çalışmaların ortak görüşü olarak KTO'de cerrahinin tedavi üzerine etkisinin limitli olduğu belirtilmesine rağmen özellikle elde edilen dokunun patolojik incelemesi ile ayırıcı tanıda neoplazinin dışlanması ve mikrobiyolojik inceleme ile etken mikroorganizmanın belirlenmesi açısından cerrahi biyopsi alınmasının oldukça önemli olduğu vurgulanmaktadır.

Cerrahi yapılan ve yapılmayan hastaların yatış süreleri karşılaştırıldığında cerrahi yapılan hastaların yatış sürelerinin daha uzun olduğu istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulunmuştur (Mann - Whitney U Test, p = 0.026). Ayrıca KTO

tedavisi amacı cerrahi yapılan ve yapılmayan hastalar arasında taburculuktaki iyileşme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Fisher Exact Test, $p = 0.412$). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde cerrahi tedavinin KTO tedavi sürecinde hasta iyileşmesi üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı anlaşılmaktadır. Ayrıca cerrahi tedavi gören hastaların hospitalizasyon sürelerinin daha uzun olmasının sebebi; özellikle klinik evresi yüksek olan yani ileri hastalık mevcudiyeti olan antibiyoterapiye cevapsız ağır hastalarda hastanede yatışlarının ilerleyen dönemlerinde cerrahi tedavi seçeneğinin tercih edilmesine bağlanmıştır. Tüm bu sonuçlar ile cerrahi'nin KTO'de yatış süresini kısaltan ve iyileşme üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı anlaşılmaktadır. Halihazırda literatürde KTO ile ilgili cerrahi tedavinin yapılması için üzerinde kesin görüş birliğine varılmış kesin endikasyonlar bulunmamaktadır. KTO'da cerrahi yaklaşımı en erken dönemde hedeflenmiş alanlara spesimen elde etmek yapılacak cerrahi biyopsiyi içermelidir.

Klinik değerlendirmede bakılması gereken iyileşme kriterleri; baş ağrısı ve kulak akıntısı semptomlarının düzelmesi, DKY'da granülasyon dokusunun belirgin regresyonu, kranial sinir disfonksiyonlarının düzelmesi şeklinde belirlenebilir. Görüntüleme yöntemlerinde ise MRG'de izlenen kemik iliği tutulumunun düzelmesi hastalık ortadan kalkmasına rağmen görüntülemeye devam edebilmektedir. Bu sebeple hastaların takibinde en az 6 - 8 haftalık aralıklar ile MR tekrarı yapılması önerilmektedir. Aynı şekilde enfeksiyon tamamen düzelmesine rağmen devam eden kemik yeniden yapılanması nedeniyle süren osteoblastik aktiviteye bağlı teknesyum 99m MDP kemik sintigrafisi de pozitif kalabilmektedir ve yine en az 6 - 8 haftalık aralıklar ile tekrarlanmalıdır. Literatürde KTO'nin tedavi monitörizasyonunun en iyi şekilde seri çekilecek Galyum-67 sintigrafileri ile takip edilmesi gerektiği ve bu görüntüleme yönteminin tekrarlanma sıklığının en az altı haftada bir olması gerektiği belirtilmekte; ayrıca galyum-67 sintigrafisindeki tutulum tamamen negatifleşinceye kadar antibiyoterapinin devam etmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Sonuç olarak KTO ile ilgili literatürde üzerine görüş birliği sağlanmış optimum antibiyoterapi rejimini ve tedavi süresini belirten, görüntüleme yöntemlerinin takipte tekrarlama sıklığını ve süresini belirten kesinleşmiş bir yaklaşım yoktur. Bizim hastalarımız geriye yönelik incelendiğinde ise aynı şekilde kafa tabanı osteomyeliti'nin tanı ve tedavi süreçlerinde uygulanan stratejinin

belirlenmiş olmadığı ve her vakaya ayrı şekilde vaka bazında strateji yürütüldüğü anlaşılmaktadır. Taburculuk sonrası hastalar oral kinolonlar veya oral antifungaller ile en az altı hafta daha tedavi edilmeli ve belirli aralıklarla MRG görüntülemesi ve klinik muayeneler ile relaps açısından yakın takip edilmelidirler.

Kafa tabanı osteomyeliti tanı kriterleri sıralanacak olursa; uzun süre boyunca ayaktan verilen oral ve topikal antibiyoterapilere cevapsız eksternal otit varlığı; otalji, kranial sinir disfonksiyonları, DKY'da ödem ve granülasyon dokusu ve inflamatuvar polip gibi karakteristik semptom ve bulguların varlığı; MR ve BT görüntülemelerinde osteit ve osteomyelit ile uyumlu radyolojik bulguların varlığı ile immüsupresyona neden olabilecek başta diabetes mellitus olmak üzere komorbid hastalıkların birlikteliği sayılabilir.

6. SONUÇLAR

- 1) Çalışmamızda Kafa tabanı osteomyeliti mortalite oranı %9.3 olarak bulunmuştur. Tedavi süreçleri ve taburculuk sonrası ilk 1 yıllık takiplerinde hastalık nedeniyle ex olan toplam hasta sayısı 5 (%15.6) olarak tespit edilmiştir. Son yıllarda yapılmış olan çalışmalarda hastalığın mortalite oranları %7 ile %29 arasında değişen yüzdelerde belirtilmiştir.^{11,29}
- 2) Hasta grubumuzda taburculuk sonrası 1 yıllık sağ kalım %93.1, 1 yıllık hastaliksız sağ kalım ise %65.5 olarak bulunmuştur.
- 3) Mikrobiyolojik incelemeler sonucunda hastalarımızın %40.6 sında kültür pozitif sonuç elde edilmiştir. Sekiz hastamızda olmak üzere en sık hastalığa neden olan enfektif ajanın %25 oran ile Pseudomonas Aeruginosa olduğu tespit edilmiştir.
- 4) İlk yatışta çekilen MRG dereceleri yükseldikçe hastaların hastanede yatış sürelerinin arttığı ve iyileşme oranlarının azaldığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar ile KTO için geliştirilmiş olan MRG derece sisteminin hastalık takibi ve prognoz tahmini uygun bir değerlendirme yöntemi olduğu anlaşılmıştır.
- 5) Klinik evre arttıkça hastaların yatış sürelerinin arttığı BT’de kemik rezorbsiyonu görülme oranlarının arttığı ve taburculukta iyileşme oranlarının azaldığı tespit edilmiştir. KTO için hastaların MRG dereceleri ve kranial sinir tutulum durumları birlikte değerlendirilerek geliştirilmiş olan Klinik evreleme sisteminin de hastalığın takibinde kullanılabileceği ve bize prognoz ile ilgili yol gösterici bir sistem olduğu anlaşılmaktadır.
- 6) Hasta grubumuzda ileri MRG derecesi ve ileri klinik evrelerde ilk çekilen BT’de kemik rezorbsiyon bulgusunun daha fazla izlendiği tespit edilmiştir. BT’ de kemik rezorbsiyonu olmayan hastalarımızın ise %91.7’sinin iyileşme bulguları ile taburcu edildiği anlaşılmıştır. Bu sonuçlar bize ilk çekilen BT’de rezorbsiyon varlığı KTO açısından kötü prognostik faktördür ve ilerlemiş hastalığı göstermektedir.

- 7) Hasta grubumuzda KTO tedavisinde cerrahinin yatış süresini azaltmaya ve hastaların iyileşmesi üzerine bir etkisi olmadığı anlaşılmıştır; bu sebeple KTO'nde tedaviden ziyade sadece biyopsi spesimeni elde etmek için cerrahi yöntemlerin kullanılması uygundur.
- 8) Çalışmamızda hiperbarik oksijen tedavisi alan hastaların hastanede yatış süreleri belirgin şekilde yüksek olduğu belirlenmiş ve bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuş ve Hiperbarik oksijen tedavisi alan ve almayan hastaların taburculuktaki iyileşme durumu oranları karşılaştırıldığında ise arada istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (Fisher Exact Test, $p = 0.412$). Her iki durum ileri evrede olan ve tüm tedavi yöntemlerine rağmen hastalığı refrakter kalan veya progresyon gösteren hastalarımızda, hastaneye yatış sürelerinin ilerleyen dönemlerinde hiperbarik oksijen tedavisinin tercih edilmiş olması ve örneklem sayısının az olması ile açıklanabilir. Literatürdeki çoğu çalışmada KTO tedavisinde hiperbarik oksijen tedavisinin hastalığın tedavisi üzerine belirtilen olumlu etkileri ve bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde hiperbarik oksijen tedavisinin KTO hastalarında hastaneye yatışta antibiyoterapi yanında adjuvan tedavi modalitesi olarak hemen başlanması daha uygun bir yaklaşım olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Meltzer PE, Kelemen G. Pyocyanous osteomyelitis of the temporal bone, mandible and zygoma. *The Laryngoscope* 1959; 69:1300-1316.
2. Chandler JR. Malignant external otitis and osteomyelitis of the base of the skull. *The American journal of otology* 1989; 10:108-110.
3. Chen C-N, Chen Y-S, Yeh T-H, Hsu C-J, Tseng F-Y. Outcomes of malignant external otitis: survival vs mortality. *Acta oto-laryngologica* 2010; 130:89-94.
4. Blyth C, Gomes L, Sorrell T, Da Cruz M, Sud A, Chen S-A. Skull-base osteomyelitis: fungal vs. bacterial infection. *Clinical Microbiology and Infection* 2011; 17:306-311.
5. Magliulo G, Varacalli S, Ciofalo A. Osteomyelitis of the skull base with atypical onset and evolution. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology* 2000; 109:326-330.
6. Malone DG, O'boynick PL, Ziegler DK, Batnitzky S, Hubble JP, Holladay FP. Osteomyelitis of the skull base. *Neurosurgery* 1992; 30:426-431.
7. Rothholtz VS, Lee AD, Shamloo B, Bazargan M, Pan D, Djalilian HR. Skull base osteomyelitis: the effect of comorbid disease on hospitalization. *The Laryngoscope* 2008; 118:1917-1924.
8. Lee S, Hooper R, Fuller A, Turlakow A, Cousins V, Nouraei R. Otogenic cranial base osteomyelitis: a proposed prognosis-based system for disease classification. *Otology & Neurotology* 2008; 29:666-672.
9. Sreepada GS, Kwartler JA. Skull base osteomyelitis secondary to malignant otitis externa. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery* 2003; 11:316-323.
10. Chandler JR. Malignant external otitis. *The Laryngoscope* 1968; 78:1257-1294.

11. Rubin J, Victor LY. Malignant external otitis: insights into pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *The American journal of medicine* 1988; 85:391-398.
12. Bernheim J, Sade J. Histopathology of the soft parts in 50 patients with malignant external otitis. *The Journal of Laryngology & Otology* 1989; 103:366-368.
13. Patmore H, Jebreel A, Uppal S, Raine CH, McWhinney P. Skull base infection presenting with multiple lower cranial nerve palsies. *American journal of otolaryngology* 2010; 31:376-380.
14. Ridder GJ, Breunig C, Kaminsky J, Pfeiffer J. Central skull base osteomyelitis: new insights and implications for diagnosis and treatment. *European archives of oto-rhino-laryngology* 2015; 272:1269-1276.
15. Clark MP, Pretorius PM, Byren I, Milford CA. Central or atypical skull base osteomyelitis: diagnosis and treatment. *Skull base* 2009; 19:247-254.
16. Alva B, Prasad KC, Prasad SC, Pallavi S. Temporal bone osteomyelitis and temporoparietal abscess secondary to malignant otitis externa. *The Journal of laryngology and otology* 2009; 123:1288-1291.
17. Wright DN, Alexander JM. Effect of water on the bacterial flora of swimmers' ears. *Archives of Otolaryngology* 1974; 99:15-18.
18. Brackmann D. Skull base osteomyelitis. Malignant external otitis. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1996; 29:795-806.
19. Laurens MB, Becker RM, Johnson JK, Wolf JS, Kotloff KL. MRSA with progression from otitis media and sphenoid sinusitis to clival osteomyelitis, pachymeningitis and abducens nerve palsy in an immunocompetent 10-year-old patient. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2008; 72:945-951.

20. Ganhewa AD, Kuthubutheen J. A diagnostic dilemma of central skull base osteomyelitis mimicking neoplasia in a diabetic patient. *BMJ case reports* 2013; 2013:bcr2012007183.
21. Adams A, Offiah C. Central skull base osteomyelitis as a complication of necrotizing otitis externa: imaging findings, complications, and challenges of diagnosis. *Clinical radiology* 2012; 67:e7-e16.
22. Damle NA, Kumar R, Kumar Pet al. SPECT/CT in the diagnosis of skull base osteomyelitis. *Nuclear medicine and molecular imaging* 2011; 45:212-216.
23. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik Let al. SPECT/CT using ⁶⁷Ga and ¹¹¹In-labeled leukocyte scintigraphy for diagnosis of infection. *Journal of Nuclear Medicine* 2006; 47:587-594.
24. Parmar HA, Sitoh Y-Y. Diffusion-weighted imaging findings in central skull base osteomyelitis with pharyngeal abscess formation. *American Journal of Roentgenology* 2005; 184:1363-1364.
25. Karantanas A, Karantzas G, Katsiva V, Proikas K, Sandris V. CT and MRI in malignant external otitis: a report of four cases. *Computerized medical imaging and Graphics* 2003; 27:27-34.
26. Clerc NL, Verillaud B, Duet M, Guichard JP, Herman P, Kania R. Skull base osteomyelitis: incidence of resistance, morbidity, and treatment strategy. *The Laryngoscope* 2014; 124:2013-2016.
27. Phillips JM, Thibodeaux JD, Nathan C. Skull base osteomyelitis and bisphosphonate use in multiple myeloma: report of two cases and literature review. *Laryngoscope* 2010; 120:S175.
28. Soudry E, Hamzany Y, Preis M, Joshua B, Hadar T, Nageris BI. Malignant external otitis: analysis of severe cases. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery* 2011; 144:758-762.

29. Johnson AK, Batra PS. Central skull base osteomyelitis. *The Laryngoscope* 2014; 124:1083-1087.
30. Zaky DA, Bentley DW, Lowy K, Betts RF, Douglas Jr RG. Malignant external otitis: a severe form of otitis in diabetic patients. *The American journal of medicine* 1976; 61:298-302.
31. Driscoll PV, Ramachandrupa A, Drezner DA, Hicks TA, Schaffer SR. Student Research Award 1993: Characteristics of Cerumen in Diabetic Patients: A Key to Understanding Malignant External Otitis? *Otolaryngology—Head and Neck Surgery* 1993; 109:676-679.
32. Hern J, Almeyda J, Thomas D, Main J, Patel K. Malignant otitis externa in HIV and AIDS. *The Journal of Laryngology & Otology* 1996; 110:770-775.
33. Weinroth S, Schessel D, Tuazon C. Malignant otitis externa in AIDS patients: case report and review of the literature. *Ear, nose, & throat journal* 1994; 73:772-774, 777-778.
34. Grandis JR, Branstetter BF, Victor LY. The changing face of malignant (necrotising) external otitis: clinical, radiological, and anatomic correlations. *The Lancet infectious diseases* 2004; 4:34-39.
35. Ress BD, Luntz M, Telischi FF, Balkany TJ, Whiteman ML. Necrotizing external otitis in patients with AIDS. *The Laryngoscope* 1997; 107:456-460.
36. Kulkarni S, Lee A, Lee JH. Sixth and tenth nerve palsy secondary to pseudomonas infection of the skull base. *American journal of ophthalmology* 2005; 139:918-920.
37. Shelton JC, Antonelli PJ, Hackett R. Skull base fungal osteomyelitis in an immunocompetent host. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery* 2002; 126:76-78.

38. Stodulski D, Kowalska B, Stankiewicz C. Otogenic skull base osteomyelitis caused by invasive fungal infection. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck* 2006; 263:1070-1076.
39. Cunningham M, Yu V, Turner J, Curtin H. Necrotizing otitis externa due to *Aspergillus* in an immunocompetent patient. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114:554-556.
40. Cavel O, Fliss DM, Segev Y, Zik D, Khafif A, Landsberg R. The role of the otorhinolaryngologist in the management of central skull base osteomyelitis. *American journal of rhinology* 2007; 21:281-285.
41. Kountakis SE, Kemper JV, Chang CJ, DiMaio DJ, Stiernberg CM. Osteomyelitis of the base of the skull secondary to *Aspergillus*. *American journal of otolaryngology* 1997; 18:19-22.
42. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WLet al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41:634-653.
43. Seabold JE, Simonson TM, Weber PCet al. Cranial osteomyelitis: diagnosis and follow-up with In-111 white blood cell and Tc-99m methylene diphosphonate bone SPECT, CT, and MR imaging. *Radiology* 1995; 196:779-788.
44. Parisier SC, Lucente FE, Som PM, Hirschman SZ, Arnold LM, Roffman JD. Nuclear scanning in necrotizing progressive "malignant" external otitis. *The Laryngoscope* 1982; 92:1016-1020.
45. Ostfeld E, Aviel A, Pelet D. Malignant external otitis: The diagnostic value of bone scintigraphy. *The Laryngoscope* 1981; 91:960-964.
46. Stokkel M, Takes R, van Eck-Smit B, de Jong RB. The value of quantitative gallium-67 single-photon emission tomography in the clinical management of malignant external otitis. *European journal of nuclear medicine* 1997; 24:1429-1432.

47. Uri N, Gips S, Meyer SW, Hardoff R. Quantitative bone and ⁶⁷Ga scintigraphy in the differentiation of necrotizing external otitis from severe external otitis. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 1991; 117:623-626.
48. Chang PC, Fischbein NJ, Holliday RA. Central skull base osteomyelitis in patients without otitis externa: imaging findings. *American Journal of Neuroradiology* 2003; 24:1310-1316.
49. Palestro CJ, Caprioli R, Love Cet al. Rapid diagnosis of pedal osteomyelitis in diabetics with a technetium-99m-labeled monoclonal antigranulocyte antibody. *The Journal of foot and ankle surgery* 2003; 42:2-8.
50. Subburaman N, Chaurasia M. Skull base osteomyelitis interpreted as malignancy. *The Journal of Laryngology & Otology* 1999; 113:775-778.
51. Spielmann P, Yu R, Neeff M. Skull base osteomyelitis: current microbiology and management. *The Journal of Laryngology & Otology* 2013; 127:S8-S12.
52. Glikson E, Sagiv D, Wolf M, Shapira Y. Necrotizing otitis externa: diagnosis, treatment, and outcome in a case series. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2017; 87:74-78.
53. Berenholz L, Katzenell U, Harell M. Evolving resistant pseudomonas to ciprofloxacin in malignant otitis externa. *The Laryngoscope* 2002; 112:1619-1622.
54. Yamazaki H, Kikuchi M, Shinohara Set al. Intra-arterial administration of antibiotics for refractory skull base osteomyelitis. *Auris Nasus Larynx* 2014; 41:380-383.
55. Hsiao Y-C, Lee J-C, Kang B-H, Lin Y-S. Idiopathic osteomyelitis at the base of the skull. *Southern medical journal* 2006; 99:1121-1124.
56. Sandner A, Henze D, Neumann K, Kösling S. Value of hyperbaric oxygen in the treatment of advanced skull base osteomyelitis. *Laryngo-rhino-otologie* 2009; 88:641-646.

57. Tisch M, Lorenz K, Harm M, Lampl L, Maier H. Otitis externa necroticans The treatment of necrotizing otitis externa with a combination of surgery, antibiotics, specific immunoglobulins and hyperbaric oxygen therapy. Results of the Ulm Treatment Concept. HNO 2003; 51:315-320.
58. Davis JC, Gates GA, Lerner C, Davis MG, Mader JT, Dinesman A. Adjuvant hyperbaric oxygen in malignant external otitis. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery 1992; 118:89-93.
59. Narozny W, Kuczkowski J, Mikaszewski B. Infectious skull base osteomyelitis- Still a life-threatening disease. Otology & Neurotology 2006; 27:1047-1048.
60. Mani N, Sudhoff H, Rajagopal S, Moffat D, Axon PR. Cranial nerve involvement in malignant external otitis: implications for clinical outcome. The Laryngoscope 2007; 117:907-910.