



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KAFA TABANI OSTEOMYELITİ OLAN HASTALARDA
ANTİMİKROBİYAL TEDAVİYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Dr. Farıda AHMADOVA

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır.

ANKARA
2023



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KAFA TABANI OSTEOMYELITİ OLAN HASTALARDA
ANTİMİKROBİYAL TEDAVİYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Dr. Farida AHMADOVA

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Murat AKOVA**

**ANKARA
2023**

TEŞEKKÜR

Bugünlere gelmemde en büyük payın sahibi olan, maddi ve manevi her konuda her zaman arkamda olan tüm aileme,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince, engin bilgi ve deneyimleri ile desteğini esirgemeyen, değerli katkıları ile çalışmalarımı yönlendiren, en yoğun zamanında bile güler yüzle vakit ayıran, sorularımı rahatça sorabilerek bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım saygıdeğer hocam, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Murat Akova'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren, ilgi ve desteğini esirgemeyen başta Prof. Dr. Ömrüm Uzun olmak üzere asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen tüm değerli hocalarıma, doktor arkadaşlarıma,

Hacettepe Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında görevli tüm personele içtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

AHMADOVA F. KAFA TABANI OSTEOMYELITİ TANISI ALAN HASTALARDA ANTİMİKROBİYAL TEDAVİYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD Uzmanlık Tezi. Ankara, 2023. Çalışmamızda 2012-2021 yılları arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ve Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dallarına başvurarak, osteomyelit tanısı konulan (ICD kodu M86) 545 hastanın dosyası incelendi. Bunlar içinde KTO tanısı olan ve yeterli verinin sağlanabildiği 43 hasta çalışmaya dahil edildi. İncelenen hastalarda radyolojik veya klinik iyileşmenin olması kriter olarak seçildi. Hastalar gerileme, stabil ve ilerleme olarak 3 grupta sınıflandırıldı; bu gruplarda demografik bilgileri, KTO tanısı açısından risk faktörü oluşturabilecek eşlik eden bulgu ve hastalıkları, tanı anında mevcut olan semptom ve bulguları, hastalık tanısı için uygulanan yöntemler, hastalık izleminde uygulanan yöntemler, tedavi yöntemi olarak cerrahi debridman yapıp yapılmadığı, antibiyotik tedavi süresi, kraniyel sinir felci başta olmak üzere hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan komplikasyonlar ve mortalite sonuçları karşılaştırıldı. Çalışma hastalarının 8'i (%18,6) kadın, 35'i (%81,4) erkek olup, yaş ortalaması $60,98 \pm 13,44$ (yaş aralığı 23 ile 89) olarak saptandı. 38 hastada (%88,4) otit ve ilişkili bulgular (eksternal otit, otitis media, kolesteatom) , 31 hastada (%72,1) tip 2 diabetes mellitus, 27 hastada (%62,8) hipertansiyon, 19 hastada (%44,2) kalp yetmezliği , 13 hastada (%30,2) kronik böbrek hasarı, 11 hastada (%25,6) malignite, 7 hastada (%16,3) pulmoner hastalık ve 5 hastada (%11,6) immün yetmezlik mevcuttu. En sık saptanan semptom 41 hastada (%95,3) görülen baş ağrısı, 40 hastada (%93,0) kulak ağrısı olarak belirlendi. KTO tanılı hastalarda predispozan faktörleri değerlendirildiğinde 19 hastada (%44,2) otojenik kaynaklı nedenler, 12 hastada (%27,9) ise non-otojenik nedenler bulundu. Tedavi süresi gerileme grubunun %11,8'inde, stabil grubun %16,7'sinde, ilerleme grubunun %50,0'sinde bir ayın altındaydı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p < 0,05$). Gerileme grubunda IV antibiyotik kullanımı ortalaması en yüksek düzeyde olup, bunu sırasıyla stabil ve ilerleme grupları izlemekteydi. Oral antibiyotik kullanımı stabil grupta en yüksek düzeyde olup, bunu sırasıyla gerileme ve ilerleme grupları

izlemekteydi. Total antibiyotik kullanımı ise gerileme grubunda en yüksek düzeyde olup, bunu sırasıyla stabil ve ilerleme grupları izlemekteydi. Fark analizi sonuçlarına göre IV, oral ve toplam antibiyotik kullanımının üçlü gruplar arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Antibiyotik tedavisi tüm hastalar için majör tedavi süreci olsa da, cerrahi kombinasyon ağırlık göstermektedir. IV antibiyotiğin ağır klinik tablolarda daha etkili olduğu ya da kullanıldığı görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kafa tabanı osteomyeliti, malign otitis externa, eksternal otit, malignite.

ABSTRACT

AHMADOVA F. FACTORS AFFECTING ANTIMICROBIAL THERAPY IN PATIENTS DIAGNOSED WITH SKULL BASE OSTEOMYELITIS. HACETTEPE UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE, DEPARTMENT OF INFECTIOUS DISEASES AND CLINICAL MICROBIOLOGY SPECIALIZATION THESIS. ANKARA, 2023. In our study, the files of 545 patients who were diagnosed with osteomyelitis (ICD code M86) by applying to the Infectious Diseases and Clinical Microbiology and Ear, Nose and Throat Diseases Departments between 2012-2021 were examined. Among these, 43 patients with a diagnosis of CTO and for whom sufficient data could be obtained were included in the study. Presence of radiological or clinical improvement in the patients examined was chosen as the criterion. Patients were classified into 3 groups as regression, stable and progression; demographic information in these groups, accompanying signs and diseases that may pose a risk factor for the diagnosis of CTO, symptoms and signs present at the time of diagnosis, methods applied for the diagnosis of the disease, methods used in the follow-up of the disease, whether surgical debridement is performed as a treatment method, duration of antibiotic treatment, cranial nerve Complications related to the disease, especially paralysis, and mortality results were compared. Eight (18.6%) of the study patients were female and 35 (81.4%) were male, with a mean age of 60.98 ± 13.44 (range 23 to 89 years). Otitis and related findings (external otitis media, otitis media, cholesteatoma) in 38 patients (88.4%), type 2 diabetes mellitus in 31 patients (72.1%), hypertension in 27 patients (62.8%), 19 patients (44%) ,2) heart failure, 13 patients (30.2%) chronic kidney damage, 11 patients (25.6%) malignancy, 7 (16.3%) pulmonary disease, and 5 patients (11.6%) immunodeficiency. . The most common symptom was headache in 41 (95.3%) patients, and earache in 40 (93.0%) patients. When the predisposing factors were evaluated in patients with CTO, autogenic causes were found in 19 (44.2%) patients and non-autogenic causes were found in 12 (27.9%) patients. The duration of treatment was less than one month in 11.8% of the regression group, 16.7% of the stable group, and 50.0% of the progression group, and there was a statistically significant difference between the groups ($p < 0.05$). The average of IV antibiotic use was highest in the

regression group, followed by the stable and progression groups, respectively. Oral antibiotic use was highest in the stable group, followed by regression and progression groups, respectively. Total antibiotic use was highest in the regression group, followed by the stable and progression groups, respectively. According to the results of the difference analysis, the differences between the three groups in IV, oral and total antibiotic use were not statistically significant ($p>0.05$). Although antibiotic therapy is the major treatment for all patients, the surgical combination is predominant. IV antibiotics seem to be more effective or used in severe clinical situations.

Keywords: Kafa tabanı osteomyeliti, malignant otitis externa, external otitis, malignancy.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLO DİZİNİ.....	x
ŞEKİL DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kulak Anatomisi.....	3
2.1.1 İşitme	3
2.2. Kafa Tabanı Anatomisi.....	4
2.3. Malign External Otit.....	6
2.3.1. Tanım.....	6
2.3.2. Patogenez.....	6
2.3.3. Etiyoloji ve Epidemiyoloji.....	6
2.3.4. Klinik Tablo ve Tanı Kriterleri.....	7
2.3.5. Tedavi	8
2.3.6. Komplikasyonları.....	9
2.3.7. Prognoz	9
2.4. Kafa Tabanı Osteomyeliti.....	9
2.4.1. Tanım.....	9
2.4.2. Tarihçe	10
2.4.3. Patogenez.....	10
2.4.4. Etiyoloji ve Epidemiyoloji.....	10

2.4.4.1 Risk Faktörleri.....	11
2.4.5. Klinik	11
2.4.6. Tanı.....	12
2.4.7. Tedavi	13
2.4.8. Komplikasyonlar.....	14
2.4.9. Önleme.....	15
2.4.10. Prognoz	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1. Çalışmaya Alınan Hastalar	18
3.2. İstatistiksel Yöntemler	19
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
6.1. Sonuç	46
6.2. Öneriler	46
7. KAYNAKLAR	48

SİMGELER VE KISALTMALAR

Acc	: <i>Acinetobacter Calcoaceticus Complex</i>
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
Bx	: Biyopsi
CAM	: Klavulanik asit-amoksisilin
CRO	: Seftriakson
CRP	: C-reaktif protein
DKY	: Dış kulak yolu
ESR	: Eritrosit sedimentasyon oranı
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GMS	: Gomori Methanamin Siver
Hba1c	: Hemoglobin A1c
HT	: Hipertansiyon
İV	: İntravenöz
KBB	: Kulak burun boğaz
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
KTO	: Kafa tabanı osteomyeliti
MEO	: Malign eksternal otit
MRSE	: Metisiline dirençli <i>Staphylococcus epidermidis</i>
MRSH	: Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus haemolyticus</i>
MSSA	: Metisiline duyarlı <i>S. aureus</i>
NF	: Nazofarenks
NOE	: Nekrotizan otitis externa

OM	: Osteomyelit
PAS	: Periyodik asit-schiff
PFP	: Periferik Fasiyal Paralizi
Piptaz	: Piperasilin-tazobaktam
PRC	: Prokalsitonin
SAM	: Ampisilin-Sulbaktam
VRE	: Vankomisine Dirençli Enterokok

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Kafa Tabanı Foramenleri, İçinden Geçen Kranial Sinirler Ve İnnervasyon Bölgeleri	5
Tablo 2.2. Malign External Otit Tanı Kriterleri	7
Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri	21
Tablo 4.2. Olgu gruplarının demografik ve klinik özelliklerine göre dağılımları ve fark analizi sonuçları	29
Tablo 4.3. Mikrobiyolojik ve patolojik inceleme sonuçları	31
Tablo 4.4. Olgu gruplarının laboratuvar sonuçları ve fark analizi sonuçları.....	33
Tablo 4.5. Olgu gruplarının antibiyotik kullanım düzeyleri ve fark analizi sonuçları	35
Tablo 4.6. Olgu gruplarının antibiyotik kullanım düzeylerinin ikili kıyaslaması için yapılan Post Hoc Mann Whitney U Testi sonuçları (p değerleri).....	35
Tablo 4.7. Olgu gruplarının radyolojik ya da klinik sonuçları ile araştırma parametreleri arasındaki ilişki için yapılan Spearman's rho korelasyon analizi sonuçları	38

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 4.1. Olgu gruplarına göre IV antibiyotik tedavi süresi dağılımı ve değişim aralıkları (gün)	36
Şekil 4.2. Olgu gruplarına göre oral antibiyotik tedavi süresi dağılımı ve değişim aralıkları (gün)	36
Şekil 4.3. Olgu gruplarına göre toplam antibiyotik tedavi süresi dağılımı ve değişim aralıkları (gün)	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kafa tabanı osteomyeliti (KTO) prevalans ve insidansı düşük, ancak mortalitesi yüksek olan bir enfeksiyondur. KTO genellikle paranasal sinüs, kulak, dış ve burun boşluğu ile ilişkili enfeksiyonların bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar ve çoğu zaman maligniteyle karışabilir. İlk kez 1968'de, Chandler tarafından yaşlı diyabetik hastalarda malign eksternal otit adıyla tanımlanmıştır[1]. Hastalık tipik ve atipik (santral) olmak üzere ikiye ayrılır. Tipik formu “malign eksternal otit” olarak da adlandırılmaktadır. İmmün sistemi baskılanmış kişilerde, özellikle yaşlı diyabetik hastalarda, şiddetli otalji ve tek taraflı oture ile kendini gösterir[2, 3]. Enfeksiyon dış kulak yolundaki yumuşak dokuda başlar ve Santorini fissürleri ile timpanomastoid trase boyunca temporal kemik, oksipital kemik ve kafa tabanına yayılır. Atipik KTO, eksternal otit olmaksızın, akut otitis media ve/veya mastoiditin komplikasyonu olarak yukarıda bahsedilen yayılım yolu dışında, kemik erozyonu, tromboflebit ve enfeksiyonun hematogen yolla temporal kemik ve intrakraniyal kompartmanlara yayılması sonucu da gelişebilir[3, 4]. Atipik olan türünde ise bariz bir temporal kemik ya da dış kulak enfeksiyonu söz konusu değildir. Her ne kadar KTO hastalar için hayati önemde olsa da, tedavi sürecinin etkinliğine yönelik çalışmalar henüz kesinlik kazanmamıştır. KTO tedavisinde medikal-cerrahi tedavi kombinasyonunun değeriyle ilişkili yapılan çalışmalarda, medikal tedavide antibiyotik en önemli tedavi yöntemlerinin başında gelmektedir.

Kafa tabanı osteomyelitinde *Pseudomonas aeruginosa* en sık etken olan patojendir [5, 6]. KTO gelişiminde etkili risk faktörleri arasında; diabetes mellitus, kronik otitis media, kronik otitis externa, kronik sinüzit, immünsupresyon, hiperlipidemi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, geçirilmiş travma ve cerrahi hikayesi yer almaktadır[7-9]. KTO tanısında histopatolojik ve mikrobiyolojik kanıt önemlidir. Görüntüleme yöntemlerinden bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve kemik sintigrafisi / SPECT de ayırıcı tanıda yardımcıdır[10-13]. Tedavi, genellikle intravenöz antibiyotik tedavisi ve gerekli durumlarda cerrahi müdahale gerektirir. Erken cerrahi tedavi ile enfekte doku ve sekestranın uzaklaştırılması antibiyotik tedavisinin etkinliğini artırırken morbidite ve mortaliteyi azaltarak prognozda önemli bir yer tutmaktadır[3, 14-16]. Ayrıca KTO

tedavisinde hiperbarik oksijen tedavisi, bir adjuvan tedavi olarak kullanılabilir [17-20]. Tanı ve tedavisindeki zorluklardan dolayı KTO Enfeksiyon Hastalıkları, Kulak Burun Boğaz (KBB) ve Beyin cerrahisi klinikleri ile birlikte multidisipliner yaklaşımla takip edilmesi gereken kronik enfeksiyon hastalığıdır.

Tüm enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi KTO olgularında da en ideal tedavi yönteminin seçilmesi ve en etkili tedavi başarısının sağlanması için hastalığın demografik karakteri, komorbit hastalıklar ve risk faktörleri ile ilişkisi, tedavi sürecinin çıktılarını iyi bir şekilde incelenmesi ve anlaşılması gerekir.

Bu çalışmada, 1 Ocak 2012- 15 Ekim 2021 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın izleminde olan KTO olgularının klinik ve radyolojik açıdan özellikleri, uygulanan tedavi protokolleri retrospektif olarak değerlendirilerek sonuçlarımızı literatür ile karşılaştırmak, böylelikle sonraki çalışmalara yardımcı olmak ve literatüre katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Kafa tabanı osteomyelitinin klinik bulgularını tanımlama ve tedavi planlaması açısından ilişkili yapıların anatomisinin ayrıntılı bilinmesi mutlak gereklidir. Aşağıda kulak ve kafa tabanı anatomisi ile bu bölgelerin sinirsel innervasyonuna ilişkin genel bilgiler verilmiştir.

2.1. Kulak Anatomisi

Kulak, işitme ve denge organlarını içeren kompleks bir yapıdır. 3 ana bölümden oluşur: dış kulak, orta kulak ve iç kulak [21-23]

1. Kulak kepçesi: Deri ve kıkırdaktan oluşur. Sesin dış kulak yoluna yöneltilmesini sağlar. Dış kulak yolu: Yaklaşık 2.5 cm uzunluğundadır. Dış 1/3 ü kıkırdaktan iç 2/3 ü kemikten oluşur.
2. Orta kulak
 - a. Kulak zarı, orta kulağı dış kulaktan ayıran yaklaşık 1 cm çaplı yapıdır.
 - b. Orta kulak boşluğu, içerisinde çekiç, örs ve üzengi kemikleri bulunur. Orta kulak östaki borusu ile havalanır.
 - c. Östaki borusu, orta kulak boşluğu ile geniz arasında yerleşmiş yaklaşık 3.5 cm uzunluğunda bir yapıdır.
3. İç kulak (işitme ve denge organı)
 - a. Denge organı: yarım daire kanalları ve vestibül den oluşur.
 - b. İşitme organı: yaklaşık 2.5 dönüş yapan helezon şeklinde bir yapıdır.

2.1.1 İşitme

Kulak kepçesi, sesleri toplar ve kulak yoluna yönlendirir. Kulak yolunda, kulağa gelen sesler kulak zarı aracılığıyla titreşimlere dönüştürülür ve orta kulağa iletilir. Üç kemikçik de ses titreşimlerini iç kulaktaki sıvılara aktarır. Kohlea, iç kulaktaki sıvıların titreşimlerini işitme sinirine ileterek beyinde işitme algısının

oluşmasını sağlar. Denge organları, kulak içindeki kanalların birleşimi ile oluşur ve vücudun konumunu ve hareketini kontrol etmeye yardımcı olur[21-23].

2.2. Kafa Tabanı Anatomisi

Kafa tabanı frontal, temporal, oksipital, etmoid ve sfenoid kemiklerin oluşturduğu karmaşık bir anatomiye sahiptir. Endokraniyal bir görünümünden, anterior, santral ve posterior olmak üzere kafa tabanı üç bölgeye ayrılmaktadır. Anterior kafa tabanı, kafatasının yüz bölgesiyle birleştiği noktadan başlayarak, orbita tabanı, nazal kemikler, maksilla ve palatin kemiklerle birlikte burun ve gözlerin tabanını oluşturur. Bu bölge, ince kemik tabakaları nedeniyle kırıklara ve enfeksiyonlara daha yatkındır. Orta kafa tabanı, beyin, orbita ve burun arasında yer alır ve temporal kemiklerin petröz bölümünü içerir. Bu bölge, kafa travmalarında ve kafa tabanı tümörlerinde en sık etkilenen alandır. Posterior kafa tabanı, beyin sapı ve servikal omuriliği destekleyen kemik yapıları içerir. Bu bölge, beyin sapı tümörleri, vertebral arter diseksiyonu, kafa tabanı fraktürleri ve ensefalosel gibi ciddi patolojilerin nedeni olabilir[24, 25].

Kafa tabanında önemli sinirler ve damar yapılarının geçtiği çok sayıda foramen ve *sulcus* vardır. Bu kemikteki harabiyet veya inflamasyon bu yapıların hasar görmesine neden olabilir ve lezyonun durumuna bağlı olarak spesifik semptomlara neden olabilir[23-26]. Kafa tabanı foramenlerinden geçen kranial sinirler ve innerve ettikleri bölgelerin bilinmesi KTO olgularının klinik tablo, tanısal yaklaşım ve tedavi takibinde önemlidir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Kafa Tabanı Foramenleri, İçinden Geçen Kranial Sinirler Ve İnnervasyon Bölgeleri*

Kranial Sinir (KS)	Foramen	Innervasyon Ettiği Bölge/Bölgeler
KS- I. Olfaktör sinir	Olfaktor forameni	Koklama duyusu
KS- II. Optik sinir	Optik foramen	Görme
KS- III. Okulomotor sinir	Süperior orbital fisür	Gözün çevresi, Göz küresi hareketi, Göz bebeği boyutu
KS- IV. Troklear sinir	Süperior orbital fisür	Göz küresinin çevresel hareketleri
KS- V. Trigeminal sinir	Maksiller foramen, oval foramen, rotundum foramen	Yüzün duyu innervasyonu, çene hareketi
KS- VI. Abdusens siniri	Süperior orbital fisür	Göz küresinin lateral hareketi
KS- VII. Fasiyal sinir	İnternal akustik meatus, <i>stylomastoid foramen</i>	Yüz kasları, tat alma duyusu, tükürük bezleri
KS- VIII. İşitme siniri – vestibulokohlear sinir	İnternal akustik meatus	İşitme, vestibüler fonksiyon
KS- IX. Glossofarengeal sinir	<i>Jugular foramen</i>	Dil, farenks, tat alma, baroreseptörler
KS- X. Vagus siniri	<i>Jugular foramen</i>	Kalp, akciğerler, barsaklar, larenks, farinks
KS- XI. Spinal aksesuar sinir	<i>Jugular foramen, foramen magnum</i>	Omuz ve boyun kasları
KS- XII. Hipoglossal sinir	Hipoglossal kanal	Dil hareketi

*Tablo 2.1 referanslardan [23-26] yararlanılarak özetlenmiş ve tablo haline getirilmiştir.

2.3. Malign External Otit

2.3.1. Tanım

Malign eksternal otit (MEO) temporal kemik ve çevre dokuların enflamasyonu ile seyreden ve ciddi komplikasyonlara sebep olabilen bir enfeksiyondur[8, 27]

2.3.2. Patogenez

Genellikle dış kulak yoluyla (DKY) sınırlı selülit biçiminde başlar. Ardından DKY medialinde, kemik kırıkta birleşim yerinde granülasyon dokusuna ilerler. Çevre kırıkta ve kemik dokuda nekrozla karakterizedir. Doğal fissürler yoluyla meatal kırıktağa ve çevredeki yumuşak dokulara yayılır. Ayrıca timpanomastoid ve Santorini boşlukları yoluyla parotis glandına ve temporomandibüler ekleme, kafa tabanı yumuşak dokularına yayılır. Temporal kemikte osteomyelitin gelişmesiyle birlikte enfeksiyonun kafa tabanına yayılımı mümkün olur. Geniş spektrumlu antibiyotikler ve dış kulak yoluna uygulanan irrigasyon, yüksek riskli popülasyonlarda predispozan bir rol oynayabilir[27-31].

2.3.3. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Malign eksternal otit genellikle ileri yaşlı ve immun yetmezliği olan (HIV, kemoterapi sonucunda bağışıklığın baskılanması, yüksek doz steroid kullanımı, hipogammaglobülinemi, vb.) hastalarda görülür. İleri yaş ve diyabet gibi immun sistemi bozan hastalıkların dış kulak yolunda mikroanjiopatiye neden olup malign eksternal otite zemin hazırladığı düşünülmektedir. MEO, diyabetik hastaların yaşam süresinin artmasıyla birlikte daha sık görülmeye başlanmıştır. Bu nedenle, MEO ile ilgili belirti ve bulgular hakkında bilgi sahibi olan iç hastalıkları uzmanları, aile hekimleri ve pratisyen hekimlerin, MEO şüphesi olan hastaları ileri tetkik ve tedavi için enfeksiyon hastalıkları ve/veya kulak burun boğaz (KBB) uzmanlarına yönlendirmeleri son derece önemlidir. Özellikle 1 haftadan uzun süreli antibiyoterapiye rağmen iyileşmeyen ciddi otitis eksterna durumunda MEO düşünülmelidir[30, 32].

Malign eksternal otitli olguların %90'ında *Pseudomonas aeruginosa* sorumlu mikroorganizma olarak raporlanmıştır[33-35]. Ancak *Staphylococcus epidermidis*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida glabrata* ve daha nadir olarak ta *Malasseziya sympodialis* ve *Klebsiella pneumoniae*'nin neden olduğu olgular da bildirilmiştir[35-37].

2.3.4. Klinik Tablo ve Tanı Kriterleri

Bir haftalık tedaviye rağmen iyileşmeyen ciddi otitis eksternanın, özellikle gece artan şiddetli kulak ağrılarıyla seyretmesi, muayenede dış kulak kanalı tabanında granülasyon dokusunun saptanması, kültürlerde *Pseudomonas aeruginosa* üremesi, temporal kemik sintigrafisi değişiklikleri ve diabetes mellitusun varlığı MEO düşündürmelidir.

MEO için tanı kriterleri günümüzden yaklaşık 35 yıl önce Cohen ve Friedman tarafından tanımlanmıştır [38].

Tablo 2.2. Malign Eksternal Otit Tanı Kriterleri* [38]

Majör (Zorunlu) kriterler	Minör kriterler (Arasıra saptanan)
Ağrı	Kültürde <i>Pseudomonas</i> üremesi
Ödem	Diabetes mellitus varlığı
Eksuda	Kranial sinir tutulumu
Granülasyon	Yaşlılık
Mikroapse	Pozitif radyografi
Pozitif kemik taraması (99Tc)	İmmünsüpresyon ve immün sistemi zayıflatan diğer faktörler
>1 hafta süreli lokal tedavinin başarısız kalması	
99Tc: teknesyum-99	

Tanı için minör kriterler tek başına yeterli değildir. MEO teşhis etmek için majör kriterlerin tümü mevcut olmalıdır [38]. MEO tanısı alan hastalarda sıklıkla etkilendiği için kraniyal sinir muayenesi de yapılmalıdır. (KS-VII & en sık tutulan, KS- IX- X- XI- XII)[39-42]. Ayrıca intrakranial komplikasyon gelişiminin takibi açısından da nörokognitif muayene yapılması önemlidir[33, 43, 44].

Laboratuvar tetkiklerinin MEO tanısında faydası sınırlıdır. Beyaz küre sayısı MEO tanılı hastalarda yükselebilir, ancak genellikle normaldir. Akut faz reaktanları tanıya yardımcı olabilirken, negatif sonuç tanıyı dışlamaz. Bu laboratuvar testleri başlangıçta normal sınırların dışındaysa hastalığın seyrini izlemede faydalı olabilir ve hastaların ilk başvurularında mutlaka istenmelidir [35, 45]

Herhangi bir pürülan otore kültürü veya granülasyon dokusunun doku örnekleri, MEO'nun tanısız değerlendirilmesinde kritik önem taşır. Örnekler bakteriyel, fungal ve mikobakteriyel kültürler (nadiren kronik OM nedeni olabilir) için gönderilmelidir. Bakteriler ve mantarlar da dahil olmak üzere çok sayıda patolojik organizma MEO'ya neden olabileceğinden, kültür sonuçları, neden olan mikroorganizmaya karşı uygun tıbbi tedavinin belirlenmesinde önemlidir[34, 35, 46, 47].

2.3.5. Tedavi

Tedavinin temeli, dört ila sekiz hafta boyunca anti-psödomonal antibiyotiklerin uygulanmasıdır. Tedaviye başlamadan önce, uygun kültürlerin alınması ve antibiyogram yapılması önemlidir. Hedef bölgenin kanlanması düşük olmasından dolayı yüksek doz ve uzun dönem antibiyotik tedavisi verilmesi gerekmektedir. Literatürde tedavi süresi hakkında kesin bir yorum olmamakla birlikte en az 4 hafta olması önerilmektedir. *P. aeruginosa* için sıklıkla kullanılan antibiyotikler arasında sefalosporinler, karbapenemler, aminoglikozitler ve florokinolonlar bulunur. Tedavinin süresi, enfeksiyonun şiddetine, hastanın genel durumuna ve tedaviye yanıtına göre değişebilir[15, 32, 34, 35, 39]. Akut faz reaktanları, başta eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) olmak üzere, tedaviye yanıtı izlemek için kullanılabilir.

Malign eksternal otit tedavisinde cerrahinin yeri tartışmalıdır. Bir çalışmada

cerrahi sırasında sağlıklı kemik dokunun patojen ile maruziyeti sonrasında hastalığın daha da agresif bir seyir gösterdiği öne sürülürken [48] diğer birçok çalışmada tedaviye katkısı olabileceği düşünülmüştür[33, 34, 49, 50]. Cerrahi seçenekler arasında drenaj, debridman ve sinir rekonstrüksiyonu yer alabilir. Erken tanı ve etkin antipsödomonal tedavi, cerrahi gerekliliğini minimuma indirgeyebilir[47].

2.3.6. Komplikasyonları

Tedavi için uygun olmayan bir antimikrobiyal kullanılırsa, enfeksiyonun yayılmaya devam ederek komplikasyonlara yol açması kaçınılmazdır. Kafa tabanından kafa içi yapılara yayılmaya devam ederek KTO gelişebilir. MEO, fasiyal sinir başta olmak üzere kranial polinöropatlere neden olabilir. Bu nedenle şiddetli otalji ve otoresisi ile başvuran hastaları değerlendiren hekimlerin MEO tanısını akılda tutmaları ve bu durumun tanısı için uygun yöntemleri hemen uygulamaya koymaları büyük önem taşımaktadır.

2.3.7. Prognoz

MEO olgularında antibiyotik tedavisine rağmen mortalite oranı yaklaşık % 20'lerde seyretmektedir. Nüks oranları azalmakla birlikte hala sık görülmeye devam etmektedir[8, 34]. Bilateral kulak tutulumu, kontrolsüz, insülin bağımlı ve uzun süreli diyabet, periferik fasiyal paralizi varlığı ve kafa tabanına yayılım kötü prognostik faktörler arasında sayılmaktadır[8, 47, 51].

2.4. Kafa Tabanı Osteomyeliti

2.4.1. Tanım

Temporal kemik ve kemik labirent, petröz kemik, sfenoid kemik, oksipital kemik ve klivus'u içeren kafa tabanı kemik yapılarının osteiti olarak tanımlanan KTO, nadir rastlanan ancak %10-20'ye varan yüksek mortalite oranına sahip, sıklıkla yaşlı diyabetik ve/veya bağışıklığı baskılanmış hastalarda şiddetli zonklayıcı vasıfta baş ağrısı, otalji ve tek taraflı kulak akıntısı ile kendini gösteren kafatasının alt kısmında bulunan kemiklerin kronik enfeksiyonudur[52-54].

2.4.2. Tarihçe

1959 yılında Meltzer ve Kelemen tarafından *Pseudomonas* kondriti ve temporal kemik ile dış kulak yolunun osteomyeliti tanımlanmıştır [55]. 1968 yılında da Chandler tarafından ilgili dış kulak yolu enfeksiyonunun özellikle yaşlı diyabetik hastalarda ciddi seyrettiğini vurgulamak amacı ile malign kelimesi kullanılmış ve ilk olarak malign eksternal otit terimi belirtilmiştir[1].

2.4.3. Patogenez

KTO olgularında enfeksiyonun kaynağına göre farklı tanımlamalar kullanılmaktadır. Tipik formu, MEO'nun bir komplikasyonu olarak gelişir. Dış kulak yolundan Santorini fissürü ve timpanomastoid sütür hattı aracılığıyla kafa tabanına yayılması söz konusudur. Bu formda öncelikle temporal, ardından sfenoid ve oksipital kemikler etkilenir. Sinüs kaynaklı veya kaynağı belirlenemeyen santral ya da atipik KTO formlarında ise öncelikle sfenoid ve oksipital kemiğin klivus bölgesi etkilenmektedir. Nekrotizan otitis eksterna (NOE) olarak da bilinen lateral KTO, dış kulak yolundan Santorini fissürleri yoluyla yayılarak ortaya çıkan, dış kulak yolu, temporomandibular eklem ve kafa tabanının şiddetli invaziv bir enfeksiyonudur[3, 46, 56, 57].

2.4.4. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

KTO en sık yaşlı, diyabetik veya bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülmektedir. Genellikle, tekrarlayan otitis eksterna ataklarının topikal antibiyotiklerle yetersiz tedavisi sonrasında bir komplikasyon olarak ortaya çıkar. KTO'ya neden olan organizmalar bakteriyel ve fungal olarak sınıflandırılabilir. KTO'dan sorumlu en sık bakteriyel etken *Pseudomonas aeruginosa*, en sık fungal etken *Aspergillus*'tur[58-60]. Mantarlar diyabetik hastalarda, birincil veya edinilmiş immün yetmezlikte ortaya çıkabilir. Antibiyotik dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve fungal etkenlere bağlı gelişen KTO daha yüksek morbidite ve mortalite taşıdığından dolayı sorumlu mantar veya bakteriyel organizmanın belirlenmesi uygun tedaviyi belirlemek için önemlidir[36, 61-63].

2.4.4.1 Risk Faktörleri

Birkaç klinik ipucu, biyopsi sonuçları elde edilmeden önce aralarında ayırım yapılmasına yardımcı olabilir. Bakteriyel KTO'lu hastaların enfeksiyonun odağı olarak otitis eksterna, otitis media veya mastoidit ile ortaya çıkma, sağırılık, otalji ve pürülan kulak akıntısı geliştirme olasılığı daha yüksektir. Buna karşılık, immünosupresyon ve kronik sinüzit, sinonazal ağrı, yüz veya periorbital şişlik ve burun akıntısı olan hastalar daha sık fungal kaynaklı KTO'ya sahiptir[29, 64, 65].

KTO gelişiminde en önemli risk faktörleri;

- a) Diabetes mellitus: Bunun nedeni küçük damar vaskülopatisi ve diyabetle ilişkili immün disfonksiyondur. Ayrıca, diyabetik hastalarda kulak kiri normal insanlardan daha yüksek pH ve daha düşük lizozim konsantrasyonuna sahip olduğundan, diyabetli hastaların antimikrobiyal ajanlara verdiği yanıt bozulmuştur. Diyabetli bireylerdeki mikroanjyopatik değişiklikler de enfeksiyonun yayılmasını ve antibiyotik yanıtının azalmasını kolaylaştırır[7, 66].
- b) Bağışıklığı baskılanmış hastalar (örn. HIV enfeksiyonu, kemoterapi vb.):
- c) Kemiğin vaskülarizasyonunu ve oksijenlenmesini değiştiren diğer hastalıklar:

Küçük damar hastalığı, radyasyona maruz kalma, malignite, osteoporoz, osteopetrozis, anemi, yetersiz beslenme ve kemiğin Paget hastalığı KTO gelişimi için yatkınlık oluşturur.

- d) Diğer risk faktörleri;

Kardiyovasküler hastalıklar, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, obezite, sigara kullanımı, uzun süreli hastanede kalış süresi ve kronik akciğer hastalığı olarak sıralanabilir[29, 67].

2.4.5. Klinik

KTO tanısı olan hastalarda sıklıkla baş ağrısı ve yüz ağrısı gibi spesifik olmayan semptomlar saptanır. Çoğu hastada klinik belirtiler otitis eksterna ile başlar

ve hastalar kliniğe baş ağrısı, şiddetli otalji, yüz ağrısı, pürülan otore ve ilerlemiş vakalarda iletim tipi işitme kaybı ile başvurur. Alternatif olarak hastalığın başlangıcı burun tıkanıklığı, burun akıntısı, baş ağrısı ve ateşle karakterize akut sinüzit tablosu olabilir. Otitis eksterna tedavisi sırasında ağrının şiddetinin artması, dış kulak yolu içinde granülasyon dokusu gelişmesi KTO gelişimi açısından öncül klinik bulgular olarak değerlendirilebilir. Klinik tablo baş ağrısı ve çeşitli kraniyal nöropatiler, genellikle VI ve alt kraniyal sinir nöropatilerinin bir kombinasyonu ile kendini gösterebilir[68]. Klinik olarak tanı koymak zordur ve bu nedenle sıklıkla gecikir.

Diğer semptomlar arasında östaki borusu disfonksiyonundan kaynaklanan iletim tipi işitme kaybı, kohleovestibüler sinirin inflamasyonuna sekonder sensörinöral işitme kaybı ve kulak akıntısı yer alır. Tinnitus ve vertigo işitme kaybı ile aynı anda veya işitme kaybindan bağımsız olarak da ortaya çıkabilir.

2.4.6. Tanı

Otaljiyi değerlendirmenin ilk adımı, kapsamlı bir öykü ve fizik muayeneyi içerir[69]. Değerlendirme sırasında mutlaka hastada mevcut olan risk faktörlerinin varlığı araştırılmalıdır. Risk faktörlerinin bir ya da daha fazlası saptanırsa, baş-boyun BT ve MRG, nazolaringoskopi dahil panendoskopi ve üst solunum-sindirim sisteminin doğrudan görüntülenmesi istenebilir[70]. Hastada gastrointestinal sisteme ilişkin bulgular varsa, baryumlu grafi ve özofagogastroduodenoskopi (EGD) yapılması için girişimde bulunulmalıdır. Göğüs ağrısı ve kardiyak risk faktörlerinin varlığı, hastanın kardiyolojik açıdan ayrıntılı değerlendirilmesini gerektirir. Yüksek kan sedimentasyon hızı, temporal arterit açısından araştırmayı gerektirebilir (>50 mm/saat) [71].

Bir sonraki adım, birincil otaljinin değerlendirmesini içermelidir. Primer otalji için kapsamlı bir öykü ve fizik muayenenin ötesinde değerlendirme nadiren gereklidir. Akut otitis media, birincil otaljinin en yaygın nedenidir. Pnömo-otoskopi kulak zarının opaklaşmasını, şişkinliğini ve hareketsizliğini ortaya çıkaracaktır [72]. Östaki borusu disfonksiyonu, otaljinin başka bir yaygın nedenidir. Timpanometri ile orta kulak içindeki negatif basınç gibi anormallikler ortaya çıkar. İşitme kaybı da varsa odyometri dikkate alınabilir[73].

Kulak muayenesi normale ve bariz bir otalji nedeni yoksa, bir sonraki adım ikincil nedenler için kapsamlı bir değerlendirme yapmaktır. Klinik değerlendirme, laboratuvar veya görüntüleme çalışmalarına olan ihtiyacı yönlendirmelidir. Dental ve temporomandibular eklem, sekonder veya yansıyan otaljinin yaygın kaynaklarıdır. Ortopantomogram, alt çene ve dişlerin panoramik görüntüsünü vermenin hızlı ve kolay bir yolunu sağlayabilir. Temporomandibular eklem bozukluğunu değerlendirmek için rutin olarak görüntüleme yapılması gerekmez. Temporal kemiğin BT görüntülemesi, petröz apisitisi değerlendirmek için kullanılabilir. BT ve MRG görüntüleme ile malign otitis eksterna da değerlendirilebilir[70, 74] . Kranial nöropatiyi değerlendirmek için kranial sinirlerin MRG'si istenebilir. Tam kan sayımı (CBC) enfeksiyon taramasına yardımcı olabilir.

Hastada malignite gibi ciddi bir tanı için risk faktörü yoksa, yansıyan otaljinin klinik belirtileri yoksa ibuprofen veya asetaminofen gibi steroidal olmayan analjeziklerin denenmesi mantıklıdır. Semptomlar dört haftadan uzun sürerse, uzmanlık sevki ve yukarıdaki çalışmaların tümü yeniden değerlendirilebilir.

Görüntüleme bulguları sıklıkla maligniteyi taklit eder. Bu da doğru histolojik tanıyı çok daha önemli hale getirir.

2.4.7. Tedavi

Enfeksiyonun bakteri veya mantar olabileceği göz önüne alındığında, etiyolojik ve mikrobiyolojik tanının doğru olarak konulması uygun tedavi için çok önemlidir. Yaşamsal önemi olan anatomik yapıların yakınlığı göz önüne alındığında, kafa tabanına cerrahi müdahale uygulanamaması hastaların tedavisinde karşılaşılan en önemli zorluklardan biridir. Optimal tedavi, etken olan mikroorganizmaların kültür ve/veya patoloji bulguları ile tanımlanıp, takiben hedefe yönelik tıbbi tedavilerin uygulanmasına dayanır. Genellikle başlangıçta inflamasyonun ve enfeksiyonun kontrol altına alınmasına kadar uygulanan intravenöz tedavi, değişken sürelerde oral yoldan verilen antibiyotiklerle sürdürülür. Her iki şekilde de uygulanan antibiyotik dozları tolere edilebilen maksimum dozlarda verilir. Optimal tedavinin süresi net değildir; genellikle bir intravenöz tedavi kürünü, oldukça değişken süreli bir oral antibiyotik kürü takip eder. *Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu vakalarda en

sık kullanılan antibiyotiklerin başında anti-psödomonal etkili bir florokinolon türevidir olan siprofloksasin gelir [75]. Ancak bu grup antibiyotiklerin pratikte ve özellikle hastane dışında yaygın olarak kullanılmasına bağlı olarak direnç gelişimi söz konusudur. Siprofloksasin, kraniyal sinir tutulumu ile komplike olmayan veya ağrı kontrolü ve diyabet için yatış gerekliliği olmayan durumlarda ayaktan tedavide kullanılabilir. Dirençli vakalar, anti-psödomonal beta-laktam antibiyotikler ve bazen aminoglikozid türevidir bir antibiyotiğin de tedavi rejimine eklenmesi ile parenteral yolda tedavi edilebilir. Önceden empirik olarak kullanılan antibiyotikler, dokuda ve diğer örneklerde *Pseudomonas aeruginosa*'nın üretilmesini zorlaştırabilir. Ek olarak siprofloksasine dirençli *P. aeruginosa* izolatlarında görülen artış tedaviyi komplike hale getiren unsurlardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunların yanısıra KTO'nin etyolojisinde bakteri dışındaki mikroroganizmaların da varlığı göz ardı edilmemelidir [58, 76, 77]. Özellikle başta Mucorales ve Aspergillus türleri olmak üzere farklı fungal etkenler KTO etyolojisinde önemli rol oynar. Bu durumda etkin antifungal tedavinin yanısıra agresif cerrahi debridman da tedavinin en önemli bileşenlerini teşkil eder.

Tedavi süresi, tedavi sırasında her 4 ila 6 haftada bir galyum sitrat (Ga 67) taraması kullanılarak tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesine göre değişir. Normal bir galyum sitrat taramasından bir hafta sonra tedavi durdurulmalıdır.

Cerrahi Tedavi

Tıbbi tedavinin hastalığı iyileştirmede başarısız olduğu hastalarda cerrahi tedavi gerekli olabilir. Cerrahi tedavi yöntemleri arasında lokal debridman, kemik sekestrumunun çıkarılması ve apse drenajı yer alır. Mastoidektomi ve fasiyal sinir dekompresyonu ile birlikte olabilen debridman, izole medikal tedaviye kıyasla fasiyal sinir sonuçlarını iyileştirebilir, ancak farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir[78].

2.4.8. Komplikasyonlar

Enfeksiyonun yayılması kemik erozyonlarına, fasiyal düzlemleri ve venöz sinüsleri kullanarak uzak dokuların invazyonuna neden olabilir. Kafa tabanı ve çevre dokuların tutulumu kranial sinir ve intrakraniyal yapıların invazyonuna yol açar.

Tedavi edilmeyen KTO olan hastalarda fasiyal sinir hasarına bağlı fasiyal paralizi gelişir.

KTO'nun komplikasyonları arasında kranial sinir felçleri, menenjit, serebrit, beyin apsesi, subdural efüzyonlar ve ampiyem bulunur. Enfeksiyonlara sekonder arterit ve serebral venöz tromboz beyinde infarktlara neden olabilir.

Kemik tutulumu ve eroziv değişiklikler, kronik otitis media ve orta kulak kolesteatomunu komplike hale getirebilir. Tegmen timpani ve sigmoid sinüs plağının tutulumu kötü prognoza işaret eder. .

Karotis arter anevrizması, kafa tabanı osteomyelitinin potansiyel olarak ölümcül bir komplikasyonudur. Erken tanı büyük önem taşıdığından bu komplikasyon için öncül belirtileri bilmek ve saptamak çok önemlidir. Kafa tabanı osteomyelitine sekonder petröz internal karotid arterin (ICA) anevrizmaları nadirdir.

2.4.9. Önleme

Nekrotizan eksternal otitli birçok hastada, başlatıcı olay kendi kendine veya kulak kanalında iyatrojenik travma nedeniyle olabilir. Bu nedenle, NEO açısından riskli hastalarda dış kulak yolunun manipölasyonundan kaçınılması gereklidir. Bu tür istenmeyen manipölasyonların başında dış kulak yolunu temizlemek için ucu pamuklu çubukların kullanılması gelmektedir. Tıbbi personel tarafından kulak yıkama dahil olmak üzere dış kulak yolunun temizlenmesi, kanaldaki hassas cildin yaralanmasını önlemek için çok dikkatle yapılmalıdır. Kanalın measını tutan egzamalı durumlar topikal olarak tedavi edilmelidir, çünkü bu durumlar tahriş olmuş derinin kaşınmasına ve ilave travmaya neden olabilir.

2.4.10. Prognoz

Kafa tabanı osteomyeliti tanısı konulduktan ve uygun antibiyotiklerle tedavi edildikten sonra, kranial sinir felçleri genellikle hızla düzelir. KTO'nun nadir görülmesi nedeniyle, potansiyel epidemiyolojik değişkenleri ve hastalığın ana eğilimlerini tanımak zordur. Johnson ve Batra, ortalama 18 aylık takipte %90.5 genel sağkalım oranı bildirmiştir [79]. Önceki çalışmalarda, MOE için 3 yıllık sağkalım oranları %57 olarak bildirilmiştir [80]. Hastalık sürecinin boyutu ve saldırganlığı göz

önüne alındığında, genel sağkalım oranı, agresif antibiyotik tedavisi ve dikkatli cerrahi müdahaleler ile teşhis prosedürlerindeki ilerlemelerin SBO ile ilişkili mortaliteyi azaltabileceğini göstermektedir [39]. Bununla birlikte, prognostik faktörler tam olarak araştırılmamıştır

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri bünyesinde yaklaşık 522 Öğretim Üyesi, 54 Öğretim Görevlisi, 1255 Araştırma Görevlisi, 743 Sağlık Teknisyeni, 1180 Hemşire, 348 Hizmetli-Hastabakıcı ve 501 çeşitli idari kadrolarda görevli personel çalışmaktadır. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri toplam 4 hastanede sağlık hizmeti sunmaktadır. Sıhhiye'deki Sağlık Kampüsünde 9 bloktan oluşan hastaneler kompleksinin, 1., 2., 3. blokları İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesini 4., 5., 6., 7. ve 8. blokları Hacettepe Erişkin Hastanesi'ni ve 9. blok da Onkoloji Hastanesini oluşturmaktadır. Yılda yaklaşık 1.000.000 hastanın ayaktan, 50.000 hastanın yatarak tedavi gördüğü, 35.000 hastanın ameliyat edildiği ve 24 saat acil servis hizmeti sunulan hastanelerimizin 1229 yatak kapasitesi bulunmaktadır.

Bu araştırma, retrospektif olarak yapılan ve hasta verilerinin dosya taraması yöntemiyle değerlendirildiği bir çalışmadır.

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin ve Onkoloji Hastanelerinde 2012-2021 yılları arasında çeşitli servislerde Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından izlenen KTO tanılı hastalar alınmıştır. İncelenen hastalarda radyolojik veya klinik iyileşmenin olması kriter olarak seçilmiştir. Hastalar gerileme, stabil ve ilerleme olarak 3 grupta sınıflandırılmış; bu gruplarda yaş, cinsiyet, semptom ve bulgular, komorbid hastalıklar, başlangıç tanı, cerrahi debridman yapılıp yapılmadığı, bakteriyel ve mantar kültür üremeleri, tedavi süresi, antibiyotik yan etki ve mortalite sonuçları karşılaştırılmıştır. Tedavi başarı kriterleri aşağıda verilmiştir:

1) Gerileme (İyileşme): Tedavi sonunda tekrarlanan radyolojik incelemede tanı esnasındaki radyolojik bulgulara kıyasla lezyonlarda gerileme veya düzelme saptanması ve/veya hastanın klinik bulgularında gerileme veya düzelme görülmesi.

2) Stabil hastalık: Hastanın radyolojik ve klinik bulgularında tedavi sonunda ilerleme olmamasına karşın, belirgin gerilemenin de saptanmaması.

3) İlerleme (Progresyon): hastanın radyolojik ve/veya klinik bulgularında başlangıçtakine göre ilerleme görülmesi veya hastanın vefatı.

Etik Kurul izni: Bu çalışma için Hacettepe Girişimsel Olmayan Etik Kurulundan 16 Kasım 2021 tarihli ve 16969557-2178 sayılı izin alınmıştır.

3.1. Çalışmaya Alınan Hastalar

Çalışmaya çeşitli servislerde yatarak KTO tanısı almış, 18 yaş ve üzerindeki erişkin hastalar dahil edilmiştir. Bu tanıyı alan hastaları saptamak için, Hacettepe Tıp Fakültesi Hastaneleri Bilgi İşlem Daire Başkanlığından KBB ve Enfeksiyon Hastalıkları bölümleri tarafından ortak takip edilerek osteomyelit tanı kodu ICD-10: M86 almış hastaların listesi istenmiştir. Bu liste içindeki hastalardan KTO tanı kriterlerine uyan hastalar çalışma grubunu oluşturmuştur. Hastaların elektronik verilerine hastane kayıt sistemi (Nucleus®) aracılığı ile ulaşılarak veri değerlendirmesi yapılmıştır. Dosya incelemesinde KTO tanısı aldığı saptanmakla birlikte istenilen verilerin dosyada olmadığı hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışmaya alınan hastalarda aşağıda sıralanan parametreler hastanın tedavi ve takibinde tarih sırasıyla kaydedilmiştir:

İlk tanı sırasında: Demografik bilgiler, semptomlar, klinik muayene bulguları, altta yatan hastalıklar ve diğer predispozan faktörler (otojenik ve non-otojenik olarak), laboratuvar verileri, başlangıç radyolojik incelemede saptanan bulgular, biyopsi ve/veya kültür için örnek alınıp alınmadığı, patoloji ve mikrobiyoloji verileri kaydedilmiştir. Benzer klinik ve laboratuvar veriler hastanın takibi sırasında dosyaya kaydedildiği şekilde incelenmiş ve kayıt altına alınmıştır. Ayrıca hastalara tedavi amaçlı cerrahi debridman yapılıp yapılmadığı, eğer yapıldıysa buna ilişkin patolojik ve mikrobiyolojik veriler, radyolojik takip verileri, uygulanan antimikrobiyal ve diğer tedavi yöntemleri belirlenmiş ve kaydedilmiştir. Tedavinin hastanede veya hastane dışında yapılan şekli ve süresi de kaydedilen veriler arasında bulunmaktadır. Tedavi başlangıcında veya takip süresinde ortaya çıkan komplikasyonlar ve bunlar için uygulanan tedaviler de kaydedilmiştir. Benzer şekilde antibiyotiklere bağlı saptanan yan etkiler ve bu duruma yönelik olarak uygulanan işlemler de hastaların verileri içine kaydedilmiştir. Hastaların gerek hastanede yattıkları dönemde gerekse hastane dışında tedavi izlemi sırasında dosyada kayıtlı olan tüm veriler değerlendirmeye dahil edilmiş,

hastanın tedavisinin sonlandırıldığı veya takipten çıktığı hallerde son kontrol verisinin mevcut olduğu tarih, son kontrol tarihi olarak kaydedilmiştir. Tedavinin başarısına yönelik değerlendirme, başlangıç verileri ile bu son izlem tarihi arasında kıyaslama yapılarak belirlenmiştir.

3.2. İstatistiksel Yöntemler

Verilerin analizi SPSS 23.0 programı ile yapılmış ve %95 güven düzeyi ile çalışılmıştır. Kategorik (nitel) değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%), sayısal (nicel) değişkenler için ortalama, standart sapma (ss), minimum ve maksimum, medyan istatistikleri verilmiştir. Olgu gruplarının demografik ve klinik özelliklerine göre dağılımları ve fark analizi sonuçları One Way ANOVA testi, Ki-Kare Benzerlik Oranı, Ki-Kare Testi, Kruskal Wallis Testi, Standart Sapma kullanılmıştır. Olgu gruplarının laboratuvar sonuçları ve fark analizi sonuçları için Kruskal Wallis Testi, One Way ANOVA Testi, Standart Sapma, Olgu gruplarının antibiyotik kullanım düzeyleri ve fark analizi sonuçları için Kruskal Wallis Testi, Olgu gruplarının antibiyotik kullanım düzeylerinin ikili kıyaslaması için yapılan Post Hoc Mann Whitney U Testi sonuçları (p değerleri) kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ve Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dallarına başvurarak, osteomyelit tanısı konulan (ICD kodu M86) 545 hastanın dosyası incelendi. Bunlar içinde KTO tanısı olan ve yeterli verinin sağlanabildiği 43 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 8'i kadın (%18.6) ve 35'i erkekti (%81.4). Çalışmaya alınan hastaların ayrıntılı özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri

Hasta no.	Yaş/ Cinsiyet	Başlangıç Tanı	Bakteriyoloji	Mantar kültürü	Patoloji	Antibiyotik Toplam tedavi	Cerrahi	Tedavi Süresi Grubu*	Sonuç	Kullanılan antibiyotik(ler)
1	53/K	Eksternal otit	Bakteri üremedi	Mantar üremedi	DKY granülasyon dokusu: eksuda, aktif kronik iltihab, morfolojik bulguları keloid	44	Yok	1-3 ay	Stabil	14 gün meropenem /cam 3*1 gr ile tab
2	82/K	Kronik otitis media	Bakteri üremedi	Mantar üremedi	DKY	188	Yok	> 3 ay	Gerileme	22 gün piptaz +3 gün cam +55 gün meropenem +53 gün vankomisin /81 gün meropenem +81 gün vankomisin ve CAM ile taburcu
3	63/E	NF ca	İşlem yapılmamış	İşlem yapılmamış	İşlem yapılmamış	44	Var	1-3 ay	Stabil	2 hafta SAM
4	78/E	MOE	Bakteri üremedi	Mantar üremedi	DKY	108	Yok	> 3 ay	Gerileme	1 gün sam -77 gün piptaz/40 seans hiperbarik oksijen
5	60/E	Otitis media	Bakteri üremedi	Gönderilmemiş	Kronik inflamasyon DKY	828	Var	> 3 ay	Stabil	28 gün iv cipro /12 gün cipro iv -1 gün sam -47 gün piptaz -51 gün amfo b-18 gün sulperazon/46 gün amfo b ve 50 gün sulperazon /7 gün sulperazon -102 gün amfo b -95 gün mero /2 yıl posa+cipro süresi?
6	81/E	Otomastoidit	Dış merkezde opere	Dış merkezde opere	Dış merkezde opere	67	Var	1-3 ay	Gerileme	Meropenem, vankomisin, teikoplanin

Cipro: Siprofloksasin, Amfo b: amfoterisin b, Mero: meropenem, Posa: Posakonazol

Tablo 4.1. (Devam) Çalışmaya alınan hastaların özellikleri

Hasta no.	Yaş/ Cinsiyet	Başlangıç Tanı	Bakteriyoloji	Mantar kültürü	Patoloji	Antibiyotik Toplam	Cerrahi	Tedavi Süresi Grup*	Sonuç	Kullanılan antibiyotik(ler)
7	58/E	NF ca	Bakteri üremedi	Gönderilmemiş	Kronik inflamasyon ve granülasyon dokusu, mastoidektomi (GMS boyamasında spesifik mikroorganizma saptanmamıştır)	165	Yok	> 3 ay	İlerleme	7 gün klindamisin iv,40 gün piptaz/7 gün ertapenem, 43 gün meropenem /61 gün meropenem ve teikoplanin
8	49/K	NF ca	Bakteri üremedi	<i>Aspergillus fumigatus</i> kompleksi ve <i>Aspergillus niger</i>	Eksuda, granülasyon dokusu ve GMS ve PAS boyaması ile mantar hifaları görülmüş	62	Var	1-3 ay	İlerleme	32 gün meropenem
9	89/E	PFP	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Candida albicans</i>	aktif kronik inflamasyon /maksiller bölge scc	67	Yok	1-3 ay	İlerleme	45 gün piptaz, 15 gün meropenem, patoloji scc olması nedeniyle kesilmiş
10	65/K	Otitis media	Gönderilmemiş	Gönderilmemiş	Kronik inflamasyon ve fibrozis	90	Var	> 3 ay	Gerileme	2 ay meropenem (son 1 ay dm)
11	55/E	NF ca	Bakteri üremedi	Mantar üremedi	Aktif kronik inflamasyon, mastoidektomi	465	Yok	> 3 ay	Stabil	10 gün mero, vanko, amfo b /20 gün vanko - 24 gün amfo b -3 gün vori-38 gün mero -7 gün teiko-7 gün amfo b -4 gün sam -14 gün posa - 1 yıl oral cam -son 3 ayda kesilmiş -5 gün sam -5 gün piptaz -20 gün sam -1 aylık oral cam ile tab
12	47/K	Orbital selülit	Bakteri üremedi	Mantar üremedi	Fibrozis, apokrin glandlar, yağ ve bağ dokusu, mastoidektomi	608	Var	> 3 ay	Gerileme	Dm'de teramisın krem /12 gün piptaz -9 gün lipo amfo b -14 gün mero ve vanko --17 gün vori -2 hafta amfo b -oral posa ile tab (3 hafta kullanmış)/90 gün vori-95 gün mero ve teiko /43 gün mero teiko ve amfo b,oral posa ile tab (428 gün oral posa)

SCC: Skuamöz hücreli karsinom, Lipo amfo b: lipozomal amfoterisin B, Posa: Posakonazol, Mero: meropenem, Teiko: teikoplanin

Tablo 4.1. (Devam) Çalışmaya alınan hastaların özellikleri

Hasta no.	Yaş/ Cinsiyet	Başlangıç Tanı	Bakteriyoloji	Mantar kültürü	Patoloji	Antibiyotik Toplam tedavi	Cerrahi	Tedavi Süresi Grubu*	Sonuç	Kullanılan antibiyotik(ler)
13	23/E	Kolesteatom	Gönderilmemiş	Mantar üremedi	Aktif kronik inflamasyon, mastoidektomi	100	Var	> 3 ay	İlerleme	20 gün piptaz, 4 gün ertapenem, 1 gün vanko, 1.5 ay teiko, 1.5 ay mero
14	56/E	Sert damak OM	Gönderilmemiş	Mantar üremedi	Mastoidektomi kavitesi ve orta kulaktan bx	607	Var	> 3 ay	Gerileme	18 gün sam +20 gün piptaz +10 gün mero +21 gün teiko +47 gün tige-93 gün cipro -83 gün vanko -43 gün imipenem -12 gün klinda-3 gün cro -26 gün fluko-123 gün dapto -97 gün mero -vori 66 gün-A2/2 ay sonra- 4gün vanko -59 gün tmp smx-62 gün tige-14 gün kaspö -29 gün rifampisin -44 gün dapto -56 gün anidulofungin-30 gün dapto ve cipro
15	64/E	Bilateral mastoidit	Bakteri üremedi	Mantar üremedi	Mastoidektomi, fibrozis ve granülasyon dokusu/skuamöz metaplazi ve kronik inflamatuvar süreç	55	Yok	1-3 ay	Gerileme	19 gün piptaz, 1 hafta vanko, 6 gün meropenem
16	41/E	NF ca	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Mantar üremedi	Mastoidektomi kavitesi, kalsifikasyon	160	Yok	> 3 ay	İlerleme	10 gün sam /27 gün sam sonra cam 3*1 ile tab /2 yıl sonra 13 gün sam ağrısı yok diye kbb tab /44 gün gentamisin +40 gün meropenem +40 gün linezolid (dm 'de teiko)/5 gün meropenem

Vanko: Vankomisin, Tige: Tigesiklin, Klinda: Klindamisin, Cro: Seftriakson, Fluko: Flukonazol, Dapto: Daptomisin, Vori: Vorikonazol, Tmp smx: Trimetoprim-sulfametoksazol

Tablo 4.1. (Devam) Çalışmaya alınan hastaların özellikleri

Hasta no.	Yaş/ Cinsiyet	Başlangıç Tanı	Bakteriyoloji	Mantar kültürü	Patoloji	Antibiyotik Toplam tedavi	Cerrahi	Tedavi Süresi Grubu*	Sonuç	Kullanılan antibiyotik(ler)
17	37/E	Eksternal otit	İşlem yapılmamış	İşlem yapılmamış	İşlem yapılmamış	217	Yok	> 3 ay	Gerileme	6 gün lokal tedavi (cipro damla),3 gün sam, 6 hafta mero, 19 gün asiklovir, 21 hafta amfo b (3 hafta her gün sonra haftada 3 kez)
18	72/E	Otitis media ve fasial paralizil	<i>Proteus mirabilis</i>	Mantar üremedi	Mastoidektom, aktif kronik inflamasyon, skuamöz metaplazi, DKY sınırındaki enfekte dokular kolesteatom ile uyumlu	114	Var	> 3 ay	Stabil	(27 gün cipro tab -33 gün mero)12 gün amfo b -42 gün vorikonazol tablet
19	47/E	Adeziv otit ve işitme kaybı	Gönderilmemiş	Gönderilmemiş	DKY, mastoid antrum, aktif kronik inflamasyon ve kemik spikülleri, OM ile uyumlu	66	Yok	1-3 ay	Gerileme	55 gün piptaz+47 gün teikoplanin +47 gün meropenem
20	59/E	MOE	Gönderilmemiş	Gönderilmemiş	Kronik inflamasyon mastoidektomi	255	Var	> 3 ay	İlerleme	2 ay dm 'de cam ve cipro almış / 1 ay piptaz -5.5 ay mero-3 ay amfo b -2.5 ay vanko (4-7 günde bir) -40 seans hiperbarik oksijen
21	67/E	KTO	İşlem yapılmamış	İşlem yapılmamış	Yok, (geçmeyen baş ağrıları nedeniyle temporal arter biyopsisi yapılmış ve patoloji saptanmamış	147	Yok	> 3 ay	Gerileme	2 hafta sam ve cipro iv -5 hafta piptaz / 2 ay piptaz -6 hafta mero-5.5 hafta teiko ve 40 senans oksijen

Tablo 4.1. (Devam) Çalışmaya alınan hastaların özellikleri

Hasta no.	Yaş/ Cinsiyet	Başlangıç Tanı	Bakteriyoloji	Mantar kültürü	Patoloji	Antibiyotik Toplam tedavi	Cerrahi	Tedavi Süresi Grubu*	Sonuç	Kullanılan antibiyotik(ler)
22	69/E	MOE	Dış merkezde opere	Dış merkezde opere	Dış merkezde opere	24	Yok	< 1 ay	İlerleme	10 gün sefiksım ve 1 hafta cam oral /5 gün sam ve 2 gün pıptaz
23	67/E	Eksternal otit ve KTO	Bakteri üremedi	Gönderilmemiş	Kronik inflamasyon ve granülasyon dokusu	51	Yok	1-3 ay	İlerleme	8 gün dm 'de yatmış antibiyotik kullanımı mevcut /17 gün sam ve cipro -2 gün mero
24	47/E	Akut süpuratif otitis media	<i>S.epidermidis</i> ve 2 farklı <i>K.pneumoniae</i>	Mantar üremedi	Aktif kronik inflamasyon, kolesteatom ile uyumlu	167	Yok	> 3 ay	Gerileme	22 gün sam -28 gün pıptaz -87 gün meropenem/30 gün cipro po+40 seans hiperbarik oksijen
25	50/E	PFP	Dış merkezde opere	Dış merkezde opere	Dış merkezde opere	157	Var	> 3 ay	Gerileme	30 gün iv sam,1 gün pıptaz,3 ay mero +1.5 ay amfo b +2 hafta vanko +1 ay teiko/1 gün vanko +haftada 2 kez 1 hafta amfo b devamında 2.5 ay amfo b +3.5ay teiko +3.5 ay mero
26	66/E	Nüks kolesteatom	MRSH	Mantar üremedi	Yapılan immünhistokimyasal çalışmalarda lenfoid hücreler cd3 ve cd20 pozitifdir	126	Var	> 3 ay	Stabil	Dış merkezde antibiyotik+119 gün meropenem +55 gün daptomisin +58 gün teikoplanin
27	63/E	External otit	Bakteri üremedi	Mantar üremedi	Fragmente granülasyon dokusu ile uyumlu ve kalsifikasyon	107	Yok	> 3 ay	Stabil	Dış merkezde antibiyotik +28 gün sam +49 gün meropenem +40 gün teikoplanin sonrasında tedavisini dm 'de devam etmiş

Tablo 4.1. (Devam) Çalışmaya alınan hastaların özellikleri

Hasta no.	Yaş/ Cinsiyet	Başlangıç Tanı	Bakteriyoloji	Mantar kültürü	Patoloji	Antibiyotik Toplam tedavi	Cerrahi	Tedavi Süresi Grubu*	Sonuç	Kullanılan antibiyotik(ler)
28	78/E	MOE	Bakteri üremedi	Gönderilmemiş	İGG4 ilişkili sklerozan hastalığı destekleyecek bir boyanma paterni görülmemiştir. Aktif kronik inflamasyon ve iltihabi granülasyon, dky	49	Yok	1-3 ay	İlerleme	19 gün meropenem
29	69/E	MOE	Dış merkezde opere	Dış merkezde opere	Dış merkezde opere	39	Yok	1-3 ay	İlerleme	Dış merkezde uzun süre mero +vanko ve rifampisin ,cipro ile taburcu /Hacettepe 18 gün mero +9 gün vanko + 7 gün teiko +7 gün amfo b
30	74/E	MOE	Dış merkezde opere	<i>C.parapsilosis</i>	Dış merkezde opere olmuş	33	Var	1-3 ay	İlerleme	Dm'de antibiyotik /3 gün piptaz
31	71/E	Eksternal otit ve pfp	İşlem yapılmamış	İşlem yapılmamış	Sol temporal arter bx, venöz yapı kesitleri	187	Yok	> 3 ay	İlerleme	Dm'de ant-6 ay meropenem/4 gün mero ve teiko
32	60/E	NF ca	PA, MSSA, MRSE	<i>Candida glabrata, Aspergillus niger</i>	Nekrotik kemik fragmanları	78	Yok	1-3 ay	Gerileme	25 gün piptaz +23 gün meropenem
33	69/E	Otitis media	Gönderilmemiş	Gönderilmemiş	DKY -ulserasyon, aktif kronik inflamasyon ve iltihabi granülasyon dokusu (pas ve gms ile spesifik mkr saptanmamıştır)	117	Var	> 3 ay	Stabil	10 gün sam ,20 gün piptaz ,80 gün meropenem ve 75 gün teikoplanin ,4 gün kolistin

Tablo 4.1. (Devam) Çalışmaya alınan hastaların özellikleri

Hasta no.	Yaş/ Cinsiyet	Başlangıç Tanı	Bakteriyoloji	Mantar kültürü	Patoloji	Antibiyotik Toplam tedavi	Cerrahi	Tedavi Süresi Grubu*	Sonuç	Kullanılan antibiyotik(ler)
34	57/E	Mastoidit	Bakteri üremedi	Mantar üremedi	Larinks scc, iyi diferansiye,S100 negatiftir	145	Var	> 3 ay	İlerleme	Dış merkezde 4 gün meropenem ve linezolid ve po cam cipro ile tab /4 gün sam ve metronidazol, 24 gün piptaz, 110 gün meropenem /123 gün meropenem ve teikoplanin,28 gün sefepim ve cipro, 10 gün amfo b, 12 gün daptomisin,43 gün kaspofungin devamı dış merkezde verilmiş
35	56/K	Mastoidit	Bakteri üremedi	Mantar üremedi	Epidermoid kist, dky	97	Var	> 3 ay	Stabil	Dış merkezde piptaz, mero, vanko, linezolid/meropenem +teikoplanin +flukonazol 90 gün almış
36	29/E	İnvaziv mantar enfeksiyonu	Gönderilmemiş	Gönderilmemiş	PAS ve GMS boyamalarında debri içerisinde mantar hifa ve sporları görülmüştür	1.21 2	Yok	> 3 ay	Gerileme	1 gün sefazolin +5 gün klindamisin +17 gün kaspo +2 gün posa (amfo b yok diye) +1 gün cro (iye) +3 gün metro +14 gün mero +1 gün sam +4 gün vanko +14 gün yeniden mero +28 gün cro +4 gün vanko+6 gün mero -120 gün cro -121 gün linezolid -200 gün amfo b -2,5 yıl posa kullanmış
37	57/E	External otit	Gönderilmemiş	Gönderilmemiş	SCC, iyi diferansiye	112	Yok		Stabil	4 gün sam, 19 gün piptaz,47 gün tmp smx ve cipro, 12 gün meropenem, vankomisin
38	65/K	MOE	Bakteri üremedi	Gönderilmemiş	SCC, neoplastik hücreler p40 ile diffüz pozitifdir, müsikarmin negatiftir	159	Yok	> 3 ay	Stabil	15 gün sam, cipro, 24 gün piptaz, 10 gün meropenem, 34 gün teikoplanin, 91 gün seftazidim +103 gün kolistin

Tablo 4.1. (Devam) Çalışmaya alınan hastaların özellikleri

Hasta no.	Yaş/ Cinsiyet	Başlangıç Tanı	Bakteriyoloji	Mantar kültürü	Patoloji	Antibiyotik Toplam	Cerrahi	Tedavi Süresi Grubu*	Sonuç	Kullanılan antibiyotik(ler)
39	71/K	Otomastoidit	Gönderilmemiş	Gönderilmemiş	Osteomyelitik ve aktinomiçes kolonileri, klivüs, küretaj	130	Var	> 3 ay	İlerleme	10 gün sam +cipro /cam ve cipro ile taburcu 120 gün cam ve cipro sonra dm 'de tedavi almış
40	62/E	Kronik otit ve temporal arterit	İşlem yapılmamış	İşlem yapılmamış	İşlem yapılmamış	178	Var	> 3 ay	Gerileme	16 gün sam /85 gün piptaz ve dış merkezde devam etmiş /dm 'de 26 gün piptaz + 25 gün linezolid/2 ay sonra şikâyeti yok 21 gün piptaz /cam ve cipro 30 gün
41	65/E	Sağ 9.10.12 ve sol 6.kraniyel sinir felci ve boyunda şişlik	Bakteri üremedi	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Subakut /kronik osteomyelit (gms ve pas boyamalarında mantar saptanmamıştır)	113	Yok	> 3 ay	Gerileme	41 gün piptaz /42 gün sam
42	65/E	Kolesteatom	Proteus mirabilis (2 yıl sonra gönderilen anaerob kültürde Fusobacterium nucleatum ve Propionibacterium acne)	Mantar üremedi	Radyonekroz ve tedaviye ilişkin değişiklikler/2 yıl sonra - aktif kronik inflamasyon, granülasyon dokusu ve eksuda kitlesi, abse formasyonu ile uyumlu, sol temporal abse	485	Var	> 3 ay	Gerileme	52 gün mero ve vanko /62 gün sam -64 gün cipro -134 gün piaz -229 gün vanko-132 gün mero -48 gün tige-73 gün kaspö
43	66/E	Eksternal otit	VRE, Acc, Enterobacter cloacae	Mukorales takımına ait küf mantarı ve <i>C.albicans</i>	Mantar hifleri, aktif kronik inflamasyon - mukormikozis ile uyumlu	123	Yok	> 3 ay	Stabil	Dış merkezde 3 ay sefdinir po, 50 gün piptaz, 66 gün mero +vanko

Cipro: Siprofloksasin, Amfo b: amfoterisin b, Mero: meropenem, Posa: Posakonazol, SCC: Skuamöz hücreli karsinom, Lipo amfo b: lipozomal amfoterisin B, Teiko: teikoplanin, Vanko: Vankomisin, Tige: Tigesiklin, Klinda: Klindamisin, Cro: Seftriakson, Fluko: Flukonazol, Dapto: Daptomisin, Vori: Vorikonazol, Tmp smx: Trimetoprim-sulfametoksazol.

Hastalara tedavi toplam tedavi sürelerine göre 3 grupta değerlendirildi: ≤1 ay, 1-3 ay ve >3 ay. Ancak <1 ay tedavi alan sadece bir hasta olduğu için istatistiksel değerlendirme ≤3 ay ve >3 ay tedavi alan gruplar arasında yapıldı.

Hastalar tedavi yanıtlarına göre olası risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında, ilerleme olan grubun yaş ortalaması 62.50 ± 16.62), stabil grubun 62.08 ± 5.93 ve gerileme olan grubun 58.94 ± 14.76 idi. Yaş dağılımının gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Gerileme olan grubun %17.6'sı, stabil grubun %25.0'i ve ilerleme olan grubun %14.3'ü kadındı. Bu grupta da yaş dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Gerileme grubunun %82.4'ünde, stabil grubun %66.7'sinde, ilerleme grubunun %64.3'ünde DM vardı ($p>0.05$). Gerileme grubunun %17.6'sında, stabil grubun %41.7'sinde, ilerleme grubunun %35.7'sinde KBH vardı ($p>0.05$). Malignite gerileme grubunun %17.6'sında, stabil grubun %33.3'ünde ve ilerleme grubunun %28.6'sında mevcuttu ($p>0.05$). İmmün yetmezlik gerileme grubunda %17.6 ve stabil grupta %16.7 olup, ilerleme grubunda saptanmadı ($p>0.05$). Gerileme grubunun %41.2'sinde, stabil grubun %50.0'sinde, ilerleme grubunun %42.9'unda kranial cerrahi öyküsü vardı ($p>0.05$). Gerileme grubunun %64.7'sinde, stabil grubun %83.3'ünde, ilerleme grubunun %71.4'ünde otit ve mastoidit saptandı ($p>0.05$). (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Olgu gruplarının demografik ve klinik özelliklerine göre dağılımları ve fark analizi sonuçları

Hastaların özellikleri	Gerileme (n=17)	Stabil (n=12)	İlerleme (n=14)	Total	p değeri
Yaş, ortalama \pm SS	58.94 \pm 14.76	62.08 \pm 5.93	62.50\pm16.62	60.98 \pm 13.44	0.732 ^a
Cinsiyet, n (%)					
Kadın	3 (17.6)	3 (25.0)	2 (14.3)	8 (18.6)	0.781 ^b
Erkek	14 (82.4)	9 (75.0)	12 (85.7)	35 (81.4)	
DM, n (%)	14 (82.4)	8 (66.7)	9 (64.3)	31 (72.1)	0.461 ^b
HT, n (%)	10 (58.8)	7 (58.3)	10 (71.4)	27 (62.8)	0.712 ^b
KKY, n (%)	6 (35.3)	6 (50.0)	7 (50.0)	19 (44.2)	0.637 ^c
Pulmoner hastalık, n (%)	3 (17.6)	1 (8.3)	3 (21.4)	7 (16.3)	0.628 ^b
KBH, n (%)	3 (17.6)	5 (41.7)	5 (35.7)	13 (30.2)	0.315 ^b
Malignite, n (%)	3 (17.6)	4 (33.3)	4 (28.6)	11 (25.6)	0.597 ^b
İmmün yetmezlik, n (%)	3 (17.6)	2 (16.7)	-	5 (11.6)	0.119 ^b
Kranial cerrahi öyküsü, n (%)	7 (41.2)	6 (50.0)	6 (42.9)	19 (44.2)	0.888 ^c
Predispozan faktör, n (%)	16 (94.1)	12 (100.0)	14 (100.0)	42 (97.7)	0.388 ^c
Otit ve MOE, mastoidit, n (%)	11 (64.7)	10 (83.3)	10 (71.4)	31 (72.1)	0.528 ^b
Ateş, n (%)	3 (17.6)	1 (8.3)	-	4 (9.3)	0.143 ^b
Baş ağrısı, n (%)	17 (100.0)	11 (91.7)	13 (92.9)	41 (95.3)	0.352 ^b

Tablo 4.2. (Devam) Olgu gruplarının demografik ve klinik özelliklerine göre dağılımları ve fark analizi sonuçları

Hastaların özellikleri	Gerileme (n=17)	Stabil (n=12)	İlerleme (n=14)	Total	p değeri
İşitme kaybı, n (%)	13 (76.5)	11 (91.7)	13 (92.9)	37 (86.0)	0.347 ^b
Kulak ağrısı, n (%)	14 (82.4)	12 (100.0)	14 (100.0)	40 (93.0)	0.052 ^b
Kraniyel sinir tutulumu, n (%)	15 (88.2)	10 (83.3)	11 (78.6)	36 (83.7)	0.767 ^b
Kulak hastalığı, n (%)	14 (82.4)	11 (91.7)	13 (92.9)	38 (88.4)	0.613 ^b
Cerrahi işlem, n (%)	14 (82.4)	11 (91.7)	13 (92.9)	38 (88.4)	0.613 ^b

a. One Way ANOVA testi, b. Ki-Kare Benzerlik Oranı, c. Ki-Kare Testi, SS: Standart Sapma. DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KKY: Konjestif kalb yetmezliği, KBH: kronik böbrek hastalığı, MOE: Malign eksternal otit,

Çalışmamızda gerileme grubunun %41.2'sinde, stabil grubun %50.0'sinde, ilerleme grubunun %42.9'unda ve tüm hastaların %44.2'sinde kraniyal cerrahi öykü vardı. Komplikasyon bakımından ise tek taraflı ve ya bilateral total ve/veya miks tip işitme kaybı ve /veya azlığı, dengeyi sağlayamama, mastoidit, sol hipoglossus ve abduzens paralizi, pfp, retrofaringial alanda ve prevertebral kas içerisinde abse, bilateral kavernoöz sinüs trombozu, transvers ve sigmoid sinus trombozu, sol superoftalmik ven trombozu, her iki gözde yaygın ödem, ptosis, çene hareketlerinde kısıtlılık (trismus), osteomyelit zemininde gelişen maksilla scc, sert damak sol yarısında fistülize alan, çift görme, genioglossus kaslarında orta şiddette akut -subakut denervasyon bulguları, hipofonik konuşma ve yutma güçlüğü, serebrovasküler olay, otore, bells palsy, post auriküler bölgede fistül, ses kısıklığı, vokal kord paralizi, 3-5-6-7-9-10-12 kranial sinirlerde paralizi, internal karotid arter oklüzyonu, nöropatik ağrı, derin boyun enfeksiyonu, nistagmus, sezary sendromu, temporal abse, yürümede bozukluk, diyabetik ketoasidoz görüldü.

Görülen yan etkiler Piperasilin-tazobaktam'a bağlı nefrotoksisite, ateş, nötropeni, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik ve alt ekstremitelerde döküntüler, vankomisine bağlı ilaç erüpsiyonu, akut böbrek hasarı, liposomal amphotericin B'ye bağlı akut böbrek hasarı, hipopotasemi, hipernatremi ve yüzde flashing, ayaklarda ve perioral bölgede uyuşma ve karıncalanma (hipokalsemiye bağlı), lenfopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, beta laktam antibiyotik grubuna bağlı olduğu düşünülen eozinofili, kronik böbrek hasarı üzerine akut böbrek hasarı (ABH) gelişmesi (fakat hastalar bir çok ilaç kullandığı için, bir tek

antibiyotiğe bağlamak mümkün değildir), seftazidime bağlı ürtikeryal döküntüler, kolistine bağlı ABH, liposomal amphotericin b ve teikoplanin altında ABH (amphotericin b kesilmiş, teikoplanin daptomisin ile değiştirilmiş), siprofloksasine bağlı olduğu düşünülen ara ara olan konfüzyon ve bulantı-kusma, linezolide bağlı trombositopeni şeklindeydi. Antibiyotik yan etki gerileme grubundaki hastaların %76.5'inde, stabil gruptaki hastaların %66.7'sinde, ilerleme grubundaki hastaların %50.0'sinde ve tüm hastaların %65.1'inde söz konusuydu.

Mikrobiyolojik açıdan bizim çalışmamızda gerileme grubunun %5.9'unda, stabil grubun %25.0'inde ve ilerleme grubunun %14.3'ünde olmak üzere, tüm hastaların %14.0'ünde bakteri tespit edildi (Tablo 4.3) . Bazı hastalar dış merkezde opere olduklarından kültür sonuçlarına ulaşılamadı, birçok hastada da antibiyotik tedavisi altında kültür alındığından kültürlerinde üreme olmadı, yine hastaların birçoğunda da ya işlem yapılmamış ya da işlem yapılsa bile kültür gönderilmemiş olduğu tespit edildi. Biyopsi materyallerinden gönderilen bakteri kültürlerinde Metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA), Metisiline dirençli *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), Metisiline dirençli *Staphylococcus haemolyticus*(MRSH), *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Fusobacterium nucleatum* ve *Propionibacterium acnes*, vankomisin dirençli enterokok (VRE), *Enterobacter cloacae*, iki farklı *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii-calcoaceticus complex* ürettiği rapor edilmişti. Alınan kültürlerde mantar üremesi de benzer şekilde tüm hastaların %14.0'ünde vardı ve gruplar arasındaki farklar anlamlı değildi. Mantar türlerinden tespit edilenler ise *C. albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* ve Mukorales sınıfına ait küf mantarları idi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Mikrobiyolojik ve patolojik inceleme sonuçları

Hasta sayısı	Bakteriyel kültür	Mantar kültürü	Patoloji
1	Bakteri üremedi	<i>Aspergillus fumigatus</i> ve <i>Aspergillus niger</i>	Eksuda, granülasyon dokusu ve mantar hifaları, GMS ve PAS boyaması ile mantar hifaları görülmüş
2	<i>Serratia marcescens</i>	<i>C.albicans</i>	Aktif kronik inflamasyon /maksiller bölge scc

Tablo 4.3. (Devam) Mikrobiyolojik ve patolojik inceleme sonuçları

3	Proteus mirabilis	Mantar üremedi	Mastoidektomi kavitesi, aktif kronik inflamasyon, fossa durasında skuamöz metaplazi, dış kulak yolu sınırındaki enfekte dokular kolesteatom ile uyumlu
4	<i>S. epidermidis</i> ve 2 farklı <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Mantar üremedi	Aktif kronik inflamasyon, kolesteatom ile uyumlu
5	Mrsh	Mantar üremedi	Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda lenfoid hücreler cd3 ve cd20 pozitifdir
6	Sistemde yok	C.parapsilosis	Dış merkezde opere olmuş, patoloji sonucuna ulaşamadı
7	PA, MSSA, MRSE,	<i>Candida glabrata</i> , <i>Aspergillus niger</i>	Nekrotik kemik fragmanları
8	Bakteri üremedi	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Subakut /kronik osteomyelit ile uyumlu, kavernöz sinüs ön duvarı biyopsi (gms ve pas boyamalarında mantar saptanmamıştır)
9	Proteus mirabilis(2 yıl sonra gönderilen anaerob kx'de Fusobacterium nucleatum ve Propionibacterium acne üremiş)	Mantar üremedi	Radyonekroz ve tedaviye ilişkin değişiklikler/2 yıl sonra aktif kronik inflamasyon, granülasyon dokusu ve eksuda kitlesi, abse formasyonu ile uyumlu, sol temporal abse
10	VRE, Acc ve Enterobacter cloacae	Mukorales takımına ait küf mantarı ve <i>Candida albicans</i>	Mantar hifleri, aktif kronik inflamasyon ve nekroz, üst konka, sol sert damak, nazal pasaj lateral duvar, maksiller sinüs içi, maksiller sinüs lateral ve arka duvar, orbita apeksi, infraorbital bölge, pterigopalatin fossa, infratemporal, kafa tabanı kayıtlı örnekler/bir kaç kez biyopsi alınmış - mukormikozis ile uyumlu
11	<i>P.aeruginosa</i>	Mantar üremedi	Mastoidektomi kavitesi, kalsifikasyon

Hastalardaki laboratuvar parametreleri tedavi yanıtlarına göre kıyaslandığında şu sonuçlar saptandı: Lökosit sayısı, CRP ve ESR değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bu durumun tek istisnası, ilerleme grubunda tedavi sonrası ESR değerlerinin diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmasıydı. HbA1c değerleri ilerleme olan grupta diğer gruplara kıyasla daha yüksek düzeydeydi. Genel olarak laboratuvar bulguları nümerik farklılıklar gösterse de, gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı. Kranial sinir tutulumu gerileme grubunun %88.2'sinde, stabil grubun %83.3'ünde ve ilerleme grubunun %78.6'sında görüldü (p>0.05). Tedavi süresi gerileme grubunun %11.8'inde, stabil grubun %16.7'sinde, ilerleme grubunun %50.0'sinde >1 ay olarak belirlendi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p<0.05). Genel mortalite oranı gerileme grubunda %11.8, stabil grupta %25.0 ve ilerleme grubunda %50.0 şeklindeydi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Olgu gruplarının laboratuvar sonuçları ve fark analizi sonuçları

Radyolojik veya klinik sonuç	Gerileme	Stabil	İlerleme	Total	P değeri
Lökosit tanı	9547.06±4035.33	7781.82±3402.59	9342.86±2942.45	9016.67±3533.53	0.564 ^a
Lökosit tedavi	6411.76±1919.60	5954.55±2283.14	6275.00±2160.86	6245.00±2049.76	0.852 ^b
Lökosit tedavi son	8293.75±6741.46	6320.00±1716.46	6425.00±1328.53	7273.53±4773.94	0.977 ^a
Hbg tanı	11.81±2.27	11.63±1.53	11.84±1.96	11.77±1.95	0.962 ^b
Hbg tedavi	11.18±1.69	10.40±1.50	10.70±1.82	10.82±1.67	0.506 ^b
Hbg tedavi son	17.36±24.86	21.59±36.04	10.43±1.69	16.96±25.57	0.598 ^a
GFR tanı	58.69±4.51	55.20±15.28	50.89±15.71	55.09±12.55	0.223 ^a
GFR tedavi	53.50±11.77	52.23±17.57	50.34±17.27	52.14±14.97	0.952 ^a
GFR tedavi son	51.46±13.54	44.81±17.16	46.90±21.79	48.25±16.75	0.514 ^a
ALT_tanı	18.34±9.61	21.75±17.62	15.29±8.88	18.21±12.01	0.539 ^a
ALT tedavi	23.50±13.12	24.36±13.11	21.63±19.63	23.16±14.98	0.565 ^a
ALT tedavi son	36.84±27.77	27.67±28.74	28.77±19.66	32.09±25.77	0.691 ^a
AST_tanı	20.55±11.26	26.12±14.85	17.67±7.67	21.06±11.53	0.049^a
AST tedavi	24.51±18.79	29.60±19.35	21.81±8.27	25.10±16.32	0.623 ^a
AST tedavi son	48.43±47.11	32.67±23.86	32.32±17.05	39.41±34.79	0.521 ^a
ESR_tanı	46.36±34.07	46.89±23.86	49.71±29.56	47.76±29.39	0.953 ^b
ESR tedavi	26.14±13.70	44.40±12.83	38.42±24.86	35.31±19.15	0.051 ^b
ESR tedavi son	12.69±12.22	31.11±23.21	36.75±16.20	24.63±19.78	0.008^b
CRP_tanı	18.57±51.31	3.69±3.67	5.09±4.61	9.53±30.97	0.891 ^a
CRP tedavi	1.87±2.39	3.30±3.38	3.16±3.98	2.68±3.22	0.174 ^a
CRP tedavi son	20.99±49.50	5.59±10.83	7.62±14.19	13.07±34.55	0.118 ^a
PRC_tanı	0.17±0.21	0.14±0.21	0.14±0.19	0.15±0.19	0.808 ^a
PRC tedavi	1.67±4.82	0.18±0.25	0.06±0.04	0.68±2.89	0.764 ^a
PRC tedavi son	0.26±0.37	1.08±2.11	0.66±1.11	0.65±1.35	0.430 ^a

Tablo 4.4. (Devam) Olgu gruplarının laboratuvar sonuçları ve fark analizi sonuçları

Radyolojik veya klinik sonuç	Gerileme	Stabil	İlerleme	Total	P değeri
Hb _{1c}	8.24±2.56	6.95±1.55	8.92±1.61	8.05±2.18	0.127 ^b
Bakteri kültür (+), n (%)	1 (5.9)	3 (25.0)	2 (14.3)	6 (14.0)	0.338 ^c
Mantar kültür (+) n (%)	3 (17.6)	2 (16.7)	1 (7.1)	6 (14.0)	0.640 ^c
Biyopside patolojik inflamasyon, n (%)	10 (58.8)	8 (66.7)	9 (64.3)	27 (62.8)	0.903 ^c
Tedavi süresi, n (%)					
1-3 ay	2 (11.8)	2 (16.7)	7 (50.0)	11 (25.6)	0.041^c
> 3 ay	15 (88.2)	10 (83.3)	7 (50.0)	32 (74.4)	
Antibiyotik yan etki, n (%)	13 (76.5)	8 (66.7)	7 (50.0)	28 (65.1)	0.304 ^c
Genel mortalite, n (%)	2 (11.8)	3 (25.0)	7 (50.0)	12 (27.9)	0.058 ^c

a. Kruskal Wallis Testi, b. One Way ANOVA Testi, c. Ki-Kare Benzerlik Oranı, SS: Standart Sapma. Hbg: Hemoglobin, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, ALT: Alanin amino transferaz, AST: Aspartat amino transferaz, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-Reaktif protein, PRC: Prokalsitonin, Tanı: tanı konulduğunda saptanan değer, Tedavi: Tedavi sırasında ölçülen en yüksek değer, Son: Tedavinin sonlandırılması sonrası ölçülen değer.

Gerileme grubunda intravenöz (İV) antibiyotik kullanımı ortalaması en yüksek düzeyde olup, bunu sırasıyla stabil ve ilerleme grupları izlemekteydi. Oral antibiyotik kullanımı stabil grupta en yüksek düzeyde olup, bunu sırasıyla gerileme ve ilerleme grupları izlemekteydi. Total antibiyotik kullanımı ise gerileme grubunda en yüksek düzeyde olup, bunu sırasıyla stabil ve ilerleme grupları izlemekteydi. Fark analizi sonuçlarına göre İV, oral ve toplam antibiyotik kullanımının üçlü gruplar arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 4.5). Ancak antibiyotik kullanımlarının non-parametrik dağılım göstermesi nedeniyle, posthoc olarak ikili grupların kıyaslanması yapıldı.

Tablo 4.5. Olgu gruplarının antibiyotik kullanım düzeyleri ve fark analizi sonuçları

Antibiyotik kullanımı (gün)	Gerileme	Stabil	İlerleme	Total	p değeri ^a
IV antibiyotik	168.71±154.48	86.42±42.96	72.71±68.79	114.49±114.17	0.055
Oral antibiyotik	98.53±231.72	108.25±214.33	32.07±30.86	79.60±184.16	0.980
Toplam	267.24±302.80	194.67±227.10	104.79±69.91	194.09±234.04	0.118

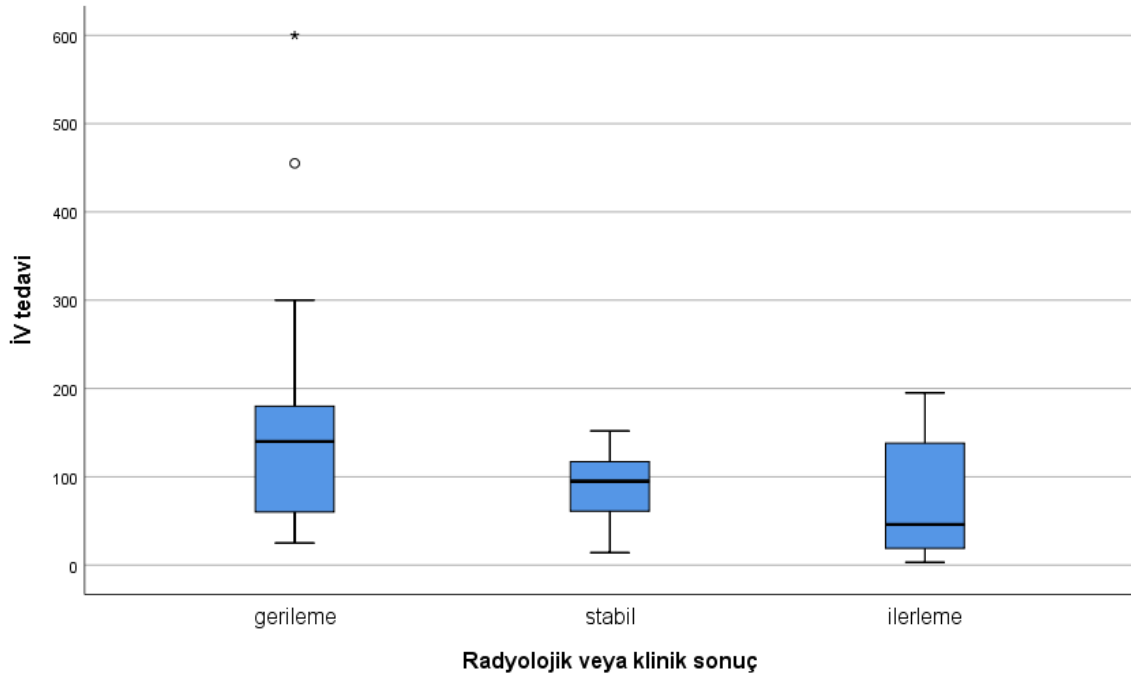
a. Kruskal Wallis Testi

İkili grup kıyaslamalarına göre IV antibiyotik kullanımı ve toplam antibiyotik kullanımı gerileme ve ilerleme olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı ve hem İV, hem toplam antibiyotik rejimi kullanımının gerileme olan grupta daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0.05$). Bunun dışındaki tüm ikili kıyaslamalarda, gruplar arasındaki farklar birbirine yakındı ve aralarındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Olgu gruplarının antibiyotik kullanım düzeylerinin ikili kıyaslaması için yapılan Post Hoc Mann Whitney U Testi sonuçları (p değerleri)

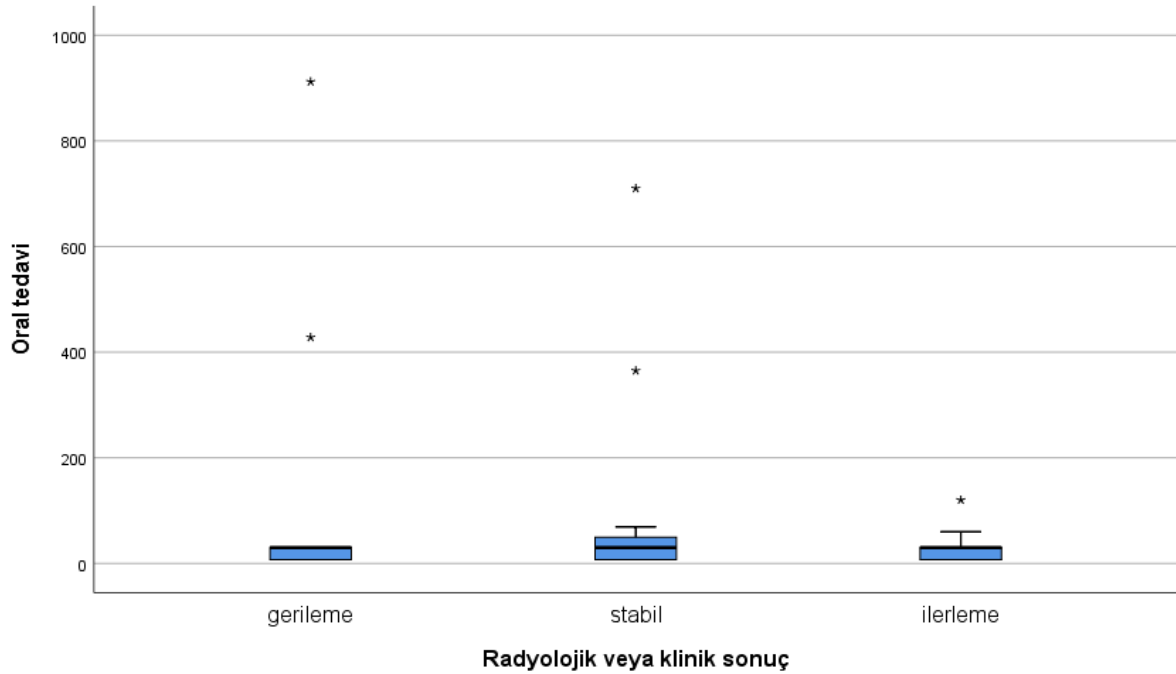
Antibiyotik kullanımı (gün)	IV antibiyotik	Oral antibiyotik	Toplam antibiyotik
Gerileme-stabil	0.117	0.879	0.394
Gerileme-ilerleme	0.023	0.891	0.029
Stabil-ilerleme	0.403	0.980	0.462

IV antibiyotik kullanım ortalaması gerileme grubunda en yüksek, ilerleme grubunda ise en düşük düzeydeydi. Değişim aralığı ise gerileme grubunda en fazla olup, bunu ilerleme grubu izlemekteydi. Stabil grubun antibiyotik kullanım dağılımı da stabildi (Şekil 4.1).



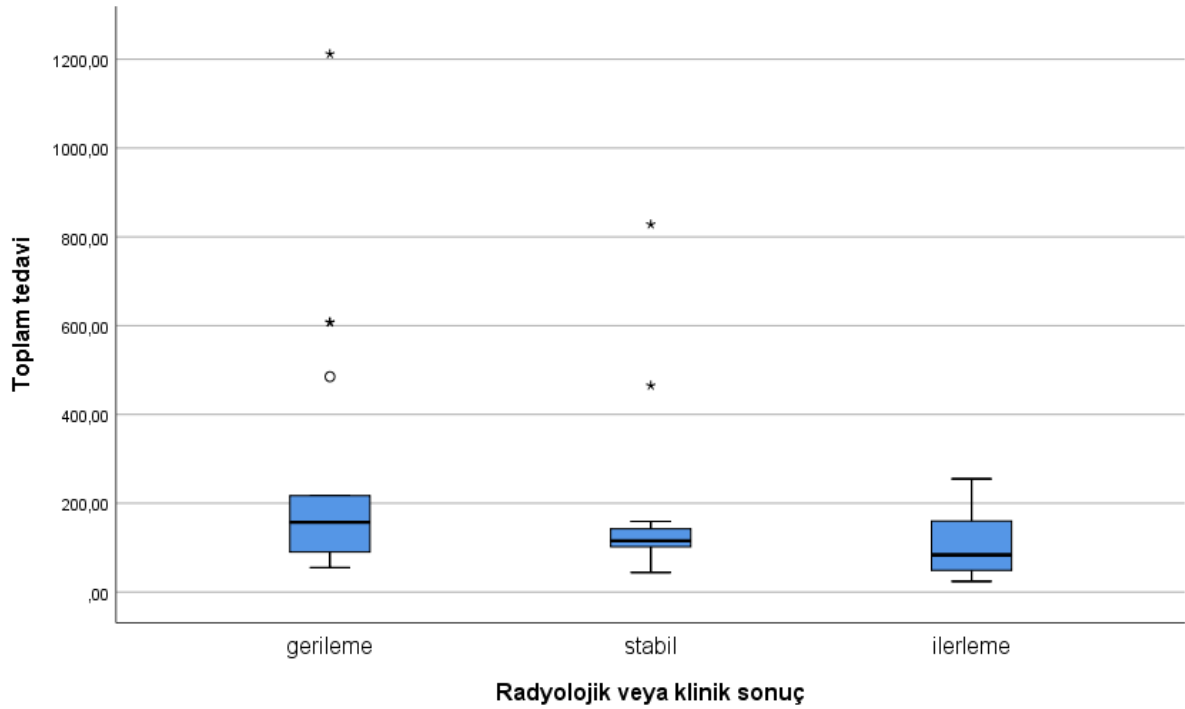
Şekil 4.1. Olgu gruplarına göre IV antibiyotik tedavi süresi dağılımı ve değişim aralıkları (gün)

Oral antibiyotik kullanımı gerileme ve stabil kullanım gruplarında daha düzensizdi ve uç değerler daha fazlaydı (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Olgu gruplarına göre oral antibiyotik tedavi süresi dağılımı ve değişim aralıkları (gün)

Toplam antibiyotik kullanımında, ortalama değer ve en fazla dzensizlik gerileme grubunda görüldü. İlerleme grubunda stabil gruba göre değişim aralığı, stabil grupta ise ilerleme grubuna göre uç değerler daha fazlaydı (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Olgu gruplarına göre toplam antibiyotik tedavi süresi dağılımı ve değişim aralıkları (gün)

Radyolojik veya klinik iyileşme durumuyla kulak ağrısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı ($r=0.305$; $p<0.05$). Radyolojik veya klinik iyileşme sağlanan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası ERS ($r=0.600$; $p<0.01$) ve CRP ($r=0.372$; $p<0.05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi. Radyolojik veya klinik iyileşme gösteren hastalarda genel mortalite istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşüktü ($r=0.356$; $p<0.05$). Radyolojik veya klinik iyileşme durumuyla IV tedavi ($r=-0.368$; $p<0.05$) ve toplam tedavi arasında ($r=-0.319$; $p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı. (Tablo 4.5). Olgu gruplarının radyolojik ya da klinik sonuçları ile araştırmaya parametreleri arasındaki ilişki için yapılan Spearman's rho korelasyon analizi sonuçları Tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.7. Olgu gruplarının radyolojik ya da klinik sonuçları ile araştırma parametreleri arasındaki ilişki için yapılan Spearman's rho korelasyon analizi sonuçları

Radyolojik veya klinik sonuç	r	p
Yaş	0.175	0.263
Cinsiyet	0.028	0.858
DM	-0.176	0.260
HT	0.105	0.502
KKY	0.131	0.404
Pulmoner hastalık	0.032	0.836
KBH	0.178	0.253
Malignite	0.114	0.465
İmmun yetmezlik	-0.224	0.149
Geçirilmiş kraniyel cerrahi	0.020	0.898
Predispozan faktör	0.172	0.270
Ateş	-0.258	0.095
Baş ağrısı	-0.152	0.332
İşitme kaybı	0.207	0.182
Kulak ağrısı	0.305*	0.046
Kraniyel sinir tutulumu	-0.111	0.479
Kulak hastalığı	0.143	0.360
WBC tanı	0.032	0.841
WBC tedavi	-0.086	0.599
WBC tedavi son	-0.038	0.833
Hemoglobin tanı	-0.002	0.989
Hemoglobin tedavi	-0.153	0.360
Hemoglobin tedavi son	-0.169	0.346
GFR tanı	-0.263	0.096
GFR tedavi	-0.010	0.954
GFR tedavi son	-0.085	0.654
ALT tanı	-0.127	0.429
ALT tedavi	-0.133	0.441
ALT tedavi son	-0.127	0.497

Tablo 4.7. (Devam). Olgu gruplarının radyolojik ya da klinik sonuçları ile araştırma parametreleri arasındaki ilişki için yapılan Spearman's rho korelasyon analizi sonuçları

Radyolojik veya klinik sonuç	r	p
AST tanı	-0.163	0.307
AST tedavi	0.052	0.765
AST tedavi son	-0.160	0.397
ESR tanı	0.077	0.650
ESR tedavi	0.285	0.092
ESR tedavi son	0.600**	0.000
CRP tanı	0.059	0.721
CRP tedavi	0.248	0.140
CRP tedavi son	0.372*	0.039
PRC tanı	0.119	0.571
PRC tedavi	-0.075	0.720
PRC tedavi son	0.261	0.313
Hba1c	0.090	0.601
İşlem	0.143	0.360
Bakteri kültürü	0.118	0.451
Mantar kültürü	-0.124	0.429
Patoloji sonucu	0.052	0.742
Antibiyotik yan etki	-0.232	0.134
Genel mortalite	0.356*	0.019
İV tedavi	-.368*	0.015
Oral tedavi	-0.030	0.850
Toplam antibiyotik tedavi süresi	-0.319*	0.037

*p<0.05 **p<0.01

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada kafa tabanı osteomiyeliti (KTO) olan hastalarda antimikrobiyal tedaviyi etkileyen faktörler retrospektif olarak incelendi. Çalışmada kliniğimize başvurmuş olan ve KTO tanısı almış toplam 43 hasta nın 17'sinde tedavi sonrasında klinik ve radyolojik olarak gerileme, 12'sinde stabil hastalık ve 14'ünde ilerleme saptandı. Bu üç grubun yaş, cinsiyet başta olmak üzere demografik ve hastalıkla ilgili bilgileri, komorbit hastalıklar, patoloji ve radyoloji sonuçları ile tedavi süreçleri kıyaslandı.

Yaş ve cinsiyet bakımından incelendiğinde, KTO hastalarında klinik çalışmalar ağırlıklı olarak ileri yaş ve erkeklerde yoğunlaşmaktadır [83]. Türkiye'de KTO ile ilgili bildirilen ilk olgulardan birisi 2001 yılında Güzey ve ark. [84] tarafından rapor edilen 71 yaşında bir erkek hastadır. Kızılay ve ark [85] üç KTO vakasını inceledikleri çalışmalarında, üç hastanın da diyabetik ve erkek olduğunu rapor etmişlerdir. Daha sonra yapılan ve daha fazla hastayı içeren bir başka çalışmada Özer [86], çalışmaya dahil olan 32 hastanın yaş ortalamasını tanı anında 64 (37-85 arası) ve cinsiyet dağılımını %84.4 erkek ile %15.6 kadın olarak saptanmıştır. Khan ve ark [87] 153 çalışmayı inceledikleri meta analizinde, cinsiyet 1.7 kat erkekler lehine ve yaşın ise 15 ile 70 arasında, ancak ileri yaş lehine olduğunu rapor etmişlerdir. Mejluk ve ark [88] çalışmalarında merkezi KTO hastalarında yaş ortalamasını 78.0 ve değişim aralığını 70-85 olarak rapor etmişlerdir. Daha güncel olan bir çalışmada Başaran ve ark [89], KTO hastalarında yaş ortalamasını 66, cinsiyet dağılımını %75 erkek ve %25 kadın olarak rapor etmişlerdir. Bir başka çalışmada Czech ve ark [90] aynı zamanda kanser olan KTO hastalarında yaş ortalamasını 62 ve cinsiyet dağılımını %73.9 erkek olarak rapor etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması ilerleme grubunda 62.50 ± 16.62 , stabil grupta 62.08 ± 5.93 ve gerileme grubunda 58.94 ± 14.76 olarak saptandı. Her üç grupta ve genel olarak tüm hastalarda yaş ortalaması literatür ile uyumlu olup ileri yaş aralığındaydı. Cinsiyet dağılımı bizim araştırmamızda erkekler gerileme grubunda %82.4, stabil grupta %75.0 ve ilerleme grubunda %85.7 olmak üzere, tüm hastalarda %81.4 idi ve literatürdeki tüm çalışmalar ile tam uyumluydu. Her ne kadar literatürde yaş ve cinsiyet ile ilgili kesin sınırlar çizmeye yetecek kapsamlı meta analizlere ihtiyaç olsa da, klinik çalışmalar erkek ve ileri yaş popülasyonunda KTO hastalığının daha yaygın olduğuna işaret etmektedir. İleri yaş konusunda

yaş ile birlikte ortaya çıkan eşlik eden hastalıkların da KTO prognozu üzerinde etkili olabileceği düşünülebilir.

Altta yatan hastalık ve predispozan durumlar bakımından incelendiğinde, toplum kökenli komorbid hastalıkların KTO hastalarında da yaygın olduğunu öne sürmek mümkündür. Güzey ve ark [79]'nın olgu çalışmasında hastanın KTO saptanan tarafta 41 yıl önce travma sonrası duyma güçlüğü, kulak akıntı ve ağrısı olduğunu rapor etmiştir. Bir başka vaka sunumunda Atmaca [91] 66 yaşındaki kadın hastada çift yönlü ve iki ay süren kulak ile boğaz ağrısı, konuşma ve yutma güçlükleri ile ani kilo kaybı (bir ayda 20 kilo) rapor etmiştir. Özer [86] çalışmasında KTO hastalarında %78.1 DM, %40.6 HT, %25 hiperlipidemi ve %21.8 KAH varlığını bildirmiştir. Sokołowski ve ark [92] çalışmalarında, yedi KTO vakasından ikisinde sağ ve beşinde sol tarafta enfeksiyon rapor etmişlerdir. Nozawa ve ark [93] çalışmalarında, KTO ile eşlik eden ve nadir bir masif osteoliz hastalığı olan Gorham-Stout hastalığı (kaybolan kemik hastalığı) (GSD), varlığını bildirmişlerdir. Başaran ve ark [89] çalışmalarında, uzun dönem takip ettikleri KTO hastalarının %87.5'inde DM mevcudiyetini raporlamışlardır. Czech ve ark [90] kanserli KTO hastalarında %78.3 oranda nazofaranjial karsinoma olduğunu bildirmişlerdir. Rohini ve ark [94] tarafından yapılan KTO vaka sunumunda, hasta baş ve boyun bölgesinde hareket kısıtlılığı ile ağrı şikâyeti ile başvurmuş, takiben tüberküloza bağlı KTO tanısı almıştır.

Bizim çalışmamızda hastaların Tüm hastaların %39.5'inde otojenik ve %60.5'inde non otojenik faktör vardı.

Hastaların %95.3'ünde baş ağrısı, %86.0'sında işitme kaybı, %93.0'ünde kulak ağrısı, %83.7'sinde kraniyel sinir tutulumu ve %88.4'ünde kulak hastalığı vardı. Eşlik eden hastalık bakımından %72.1 DM, %62.8 HT, %44.2 KKY, %16.3 pulmoner hastalık, %30.2 KBH ve %25.6 malignite vardı. Her ne kadar literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak KTO hastalarında komorbid hastalıkların oranı normal popülasyondan fazla olsa da, ileri yaşın ve hastaların diğer eşlik eden hastalıklarının birbirini etkilemesinin söz konusu olduğu ifade edilebilir. İyileşme gruplarında kulak hastalığı olan hastaların fazla olmasının sebeplerinden birisi, kulak ağrısı nedeniyle hastaneye daha erken başvurulması olabilir.

Mikrobiyolojik etkenler açısından en önemli patojenler bakteriyel ve fungal ajanlardır. Ancak bu konuda etkene yönelik olarak yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Sokołowski ve ark [92] yedi KTO vakasından beşinde (%71.4) mikrobiyoloji sonuçlarının negatif olduğunu ve

pozitif çıkan iki vakadan birisinde *Pseudomonas aeruginosa*, diğesinde ise *Pseudomonas* ve *Aspergillus flavus* rapor etmişlerdir. Patolojik açıdan Chapman ve ark [84] neoplazm dışlamak için biyopsinin sıklıkla kullanıldığını ve kültür almada önemli olduğunu bildirmişlerdir. Sokołowski ve ark [92] çalışmalarında, yedi KTO vakasından dördünde patolojik değişiklikler rapor etmişlerdir (%57.1). Itzstein ve ark [95], 65 yaşındaki erkek olguda *P. aeruginosa* rapor etmişlerdir. Ancak genel olarak örneklenen hastaların ancak az bir kısmında bakteri ve mantarın etken tespit edilmesi, mikrobiyolojik açıdan hastalığın daha fazla incelenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Patolojik açıdan bizim sonuçlarımız incelendiğinde, gerileme grubunun %58.8'inde, stabil grubun %66.7'sinde ve ilerleme grubunun %64.3'ünde inflamasyon saptandı ve tüm hastalarda bu oran %62.8 düzeyindeydi. Her ne kadar patoloji inflamasyon varlığı tüm hasta gruplarında %50'nin üzerinde olsa da, tedaviye verilen yanıt bakımından anlamlı bir farklılık göstermemişti. Bunda vaka sayısının azlığı, biyopsi öncesi hastaların bir kısmının antibiyotik tedavisi alması ve enfeksiyon sürecinin farklı süreçlerinde olmaları rol oynamış olabilir. Daha fazla örneklem ve daha spesifik patolojik analizlerin sonucunda, hastalığın patolojik açıdan daha iyi anlaşılması mümkün olabilir. Doğrudan KTO ile ilgili spesifik bulgu vermese de, patolojik sonuçlar KTO varlığını teyit eder niteliktedir, çünkü hem literatürde hem de çalışmamızda pozitif patoloji sonuçlarında %50'nin üzerinde çıkmıştı.

Görüntüleme tetkikleri, KTO olgularında sıklıkla başvuru olan tanı ya da yardımcı tanı yöntemidir [92,94]. Sokołowski ve ark [92] çalışmalarında, yedi KTO vakasından ikisinde MR görüntülerinde yumuşak doku anomalliklerine rastlanırken, bir hastada sigmoid sinüs tromboflebiti rapor etmişlerdir. Rohini ve ark [94] yayınladıkları tüberküloza bağlı KTO olgusunda, radyolojik olarak boyun ve şakak kemiğininde, sağ oksipital kondil, klivus ve bazfenoidde kortikal düzensizlik ve eklem alanı kaybı ile kemik erozyonu gözlemlerken; anti tüberküloz tedavisinden sonraki bir ayda prevertebral, paravertebral ve ekstradural koleksiyonun kısmi çözülmesi rapor etmişlerdir. Bastianpillai ve ark [96] üç yaşındaki KTO ve candida olgusunda başvuru BT'sinde sol taraflı otitis media ve otomastoiditis rapor ederken, iki hafta IV antibiyotik tedavisinin ardından BT ve temporal kemik MRI sonrasında KTO teşhisi konmuştur. Chawdhary ve ark [97] tarafından yayınlanan 60 yaşındaki erkek olguda ise BT ve MRI sonuçlarında nazofaranjial kitle görülmüş ve başlangıçta neoplazm sanılmış, ardından radyoloji sonuçlarında kafa tabanı erozyonu görülmesiyle KTO teşhisi koyulmuştur. Harrison ve ark [98] vaka sunumlarında, transnazal ve BT eşliğinde biyopsi almış ve MRI

görüntülerinde sağ lateral clivusda yumuşak doku kitlesi rapor etmişlerdir. Auinger ve ark [99] çalışmalarında KTO teşhisi için sadece tek bir radyolojik yöntemin yeterli olmadığını, birden fazla yöntemin kullanılması gerektiğini ve takip aşamasında MRI daha uygun olduğunu rapor etmişlerdir.

Radyolojik açıdan bizim sonuçlarımız incelendiğinde, gerileme grubunun %88.2'sinde, stabil grubun %83.3'ünde ve ilerleme grubunun %78.6'sında kraniyel sinir tutulumu vardı ve tüm hastaların ise %83.7'sinde kraniyel sinir tutulumu görüldü.

Antibiyotik tedavisi ve yan etkileri bakımından değerlendirildiğinde, literatürde KTO olgularında hem antibiyotik kullanımının, hem de yan etkilerinin yüksek oranlarda olduğunu ifade etmek mümkündür [92, 96, 100, 101]. Sokołowski ve ark [92] çalışmalarında yedi hastadan üçüne (%42.9) sadece antibiyotik tedavisi verildiğini, diğer hastalara cerrahi yöntem ile birlikte antibiyotik tedavisi verildiğini rapor etmişlerdir. See ve ark [100] 6 haftalık geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinde kısmi iyileşme olduğunu rapor etmişlerdir. Lee ve ark [101] ise antikoagülan ile birlikte vermiş oldukları sekiz haftalık tedavide tam iyileşme rapor etmişlerdir. Bastianpillai ve ark [96] vaka sunumlarında üç yaşındaki kız çocuğunda ilk iki hafta IV antibiyotik ve antifungal tedavi vermişlerdir.

Bizim sonuçlarımız antibiyotik tedavisi ve yan etkileri bakımından, incelendiğinde gerileme grubunun %88.2'sinde, stabil grubun %83.3'ünde, ilerleme grubunun %50.0'sinde ve tüm hastaların %74.4'ünde bir ayın üzerinde antibiyotik verilmişti. Her ne kadar son yıllarda antibiyotik kullanımı küresel anlamda mercek altına alınmış ve mümkün olduğunda sınırlandırılmış olsa da, KTO olgularında hekimin bu riski değerlendirme ve alma durumu söz konusu değildir. Bu nedenle, KTO olgularında antibiyotik tedavisinin yan etkilerine rağmen, kullanılacağını ifade etmek mümkündür.

Cerrahi tedavi açısından KTO ile ilgili çalışmalar, özellikle doğru teşhislerde cerrahi tedavinin medikal tedaviyle birlikte verildiğini göstermektedir. Sokołowski ve ark [92] çalışmalarında yedi vakadan üçünde (%42.9) sadece antibiyotik tedavisi verilirken, hastaların dördünde (%57.1) cerrahi işlem yapıldığını rapor etmişlerdir. Patnaik ve ark [102] yapmış oldukları meta analizi çalışmalarında inceledikleri 16 KTO vakasında minör cerrahi komplikasyonlar ve transistent beyin omurilik sıvısı kaçağı rapor etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda gerileme grubunun %41.2'sinde, stabil grubun %50.0'sinde, ilerleme grubunun %42.9'unda ve tüm hastaların %44.2'sinde kraniyal cerrahi öykü vardı. Her ne kadar cerrahi öykü tüm gruplarda ve tüm hastalarda %40'ın üzerinde olsa da, eldeki mevcut veriler ve literatürdeki çalışmalara bakılarak, cerrahi öykü ile KTO arasında doğrudan ilişki kurmaya yeterli çalışma olmadığını ifade etmek mümkündür. Cerrahi işlem ise hastaların %88.4'ünde olup, gerileme grubunun %82.4'ünde, stabil grubun %91.7'sinde, ilerleme grubunun %92.9'unda söz konusuydu. Bu işlemler mastoidektomi, dış kulak, endoskopik sinüs cerrahisi ya da debridman ve ya nazofarenks biyopsi, boyun diseksiyonu şeklindeydi.

Tedavi başarısı ve prognoz ile ilgili yapılmış çalışmalar oldukça sınırlı olup, hasta takibinden tedavideki komplikasyonlara, veri toplama sürecinden verilerin sorgulanması ve saklanmasına kadar birçok kısıttan ötürü, tam olarak tedavi başarısını verecek nicel veriler yeterli değildir. Takahashi ve ark [103] çalışmalarında, enfeksiyonun kontrol edilemediği durumları %38.5 ve mortaliteyi %23.1 olarak rapor etmiş olsa da, tüm örneklem sadece 13 hastadan oluşmaktadır. Clark ve ark [104] çalışmalarında dört KTO vakası incelemiş ve cerrahi tedavinin sınırlı olsa da, neoplastik patolojiye doku sağlaması ve mikroorganizmalardan kültür alması bakımından önemli işlevinin olduğunu rapor etmişlerdir. Bir başka çalışmada Burns ve ark [105], KTO ve immünsüpresyon ortamında kranioservikal bileşkeye endonazal endoskopik yaklaşımın avantajlarını ve düşük morbidite elde edilebileceğini rapor etmişlerdir. Bunların dışındaki vaka sunumlarında da, tedavi başarısına yönelik detaylı bilgi verilmemektedir. Bizim araştırmamızda takip dışı kalan hasta sayısı çoğunlukta olsa da, literatürdeki çalışmalara göre en yüksek örnekleme erişilmiş olup, mortalite oranı %27.9 olarak bulundu.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı değerlendirilen hasta sayısının azlığıdır. KTO olgularının son derece nadir olması ve bu nedenle hem literatürde verilen çalışmaların sayısının, hem de bu çalışmalardaki hasta sayılarının sayısının az olmasına neden olmaktadır. Bu sınırlı çalışmalarda da ağırlıklı olarak vaka sunumları söz konusu olup, bu bakımdan bizim çalışmamız, alanında en fazla olgu sayısına ulaşmış çalışmalardan birisidir. Bu bakımdan çalışmamız literatüre önemli katkı sağlamaktadır.

Çalışmanın bir diğer önemli kısıtlılığı ise verilerin derlenmesi ve düzenlenmesi aşamasında gözlemediğimiz üzere, verilerin sınırlı ya da eksik tutulmuş olmasıdır. Özellikle antibiyotik kullanım düzeni, süresi ve tedavi sürecinde devam ile ilgili bilgiler oldukça kısıtlıdır. Buna ilave olarak hastaların takip dışı kalacak şekilde taşınmaları, başka kliniklere

yönlendirilmeleri ya da vefat gibi sebeplerle, tek seferde alınan kesitsel veriye göre zamansal veri olanağı daha kısıtlıdır. Bundan ötürü araştırmada, dosyada daha fazla hasta olmasına karşın, verileri tam olan hastalar alınmıştır. Buna karşın vaka sayısı literatürde yapılan araştırmalar arasında oldukça yüksek ve güçlü bir örnekleme işaret etmektedir.

Çalışmamızın literatüre olan en önemli katkısı, oldukça spesifik bir alanda, ciddi bir örnekleme sayısına ulaşmasıdır. Çalışmanın literatüre olan bir diğer önemli katkısı ise ilk kez olguları ilerleme, stabil ve gerileme olmak üzere, alt gruplarda incelemiş olmasıdır. Bu bakımdan çalışmamız, ileri araştırmalar için önemli bir kaynak teşkil edecektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuç

Kafa tabanı osteomyeliti olan hastaların antimikrobiyal tedavi süreçlerini incelediğimiz bu çalışmada elde ettiğimiz bulguları aşağıdaki gibi özetlemek mümkündür:

- KTO prevalans ve insidansı oldukça düşük olan, ancak yüksek mortaliteye sahip bir hastalık olup, Türk toplumunda da, literatürdeki klinik çalışmalarla benzer özellik göstermektedir.
- İleri yaş ve erkek cinsiyete sahip olmak hastalar arasında daha ön plandadır.
- Altta yatan hastalık ve eşlik eden hastalıklarda hastalığa yönelik spesifik bir durum saptanmamış olsa bile kronik otitis ve ileri yaş ile birlikte gelen kronik hastalıklar genel tabloda hakimdir.
- Mikrobiyoloji her ne kadar KTO için bazı bulgular verse de, malignite ve atipik KTO için ayırt edici ve tanısal değere sahip değildir.
- Radyolojik tanı her ne kadar spesifik olarak tanımlanmamış olsa da, genel olarak tüm vakalarda önemli bir tanısal işlev görmektedir. Daha geniş örneklem ve klinik çalışmalarla, radyolojik tanılamamanın etki ve öneminin artması mümkündür.
- Antibiyotik tedavisi tüm hastalar için majör tedavi süreci olsa da, cerrahi kombinasyon ağırlık göstermektedir. IV antibiyotiğin ağır klinik tablolarda daha etkili olduğu ya da kullanıldığı görülmektedir.

6.2. Öneriler

Elde edilen sonuçlar ve literatür taramaları bir arada değerlendirildiğinde, ileri araştırmalar ve klinik çalışmalar için aşağıdaki önerileri getirmek mümkündür:

- İleri araştırmalarda, hastalığın özellikle radyolojik ve mikrobiyolojik ayırt edici tanılarına yönelik daha kapsamlı araştırmalar yapılabilir.
- Klinik seyir ile ilgili daha fazla tanımlayıcı ve ayırt edici çalışmalara yer verilebilir.

– Klinik uygulamalar ve tedavi sürecinde, özellikle yaş ve cinsiyet başta olmak üzere, prognostik faktörlere yönelik daha fazla tetkik yapılarak, sınırlı da olsa spesifik bulgular değerlendirilebilir.

– Tedavi sürecinde cerrahi ve antibiyotik kombinasyonu etkili sonuçlar vermektedir. Bu nedenle, cerrahi seçeneği tüm şüpheli vakalar için mutlaka üzerinde durulması gereken bir konudur.

– Genel olarak en önemli sorunların başında hasta takibi ve veri paylaşım süreci gelmektedir. Hastalığın erken teşhisi ve risk faktörlerinin belirlenmesi için yapılacak olan çalışmalara bu şekilde katkıda bulunulması mümkündür.

7. KAYNAKLAR

1. Chandler, J.R., *Malignant external otitis and osteomyelitis of the base of the skull*. Am J Otol, 1989. **10**(2): p. 108-10.
2. Malone, D.G., et al., *Osteomyelitis of the skull base*. Neurosurgery, 1992. **30**(3): p. 426-31.
3. Clark, M.P., et al., *Central or atypical skull base osteomyelitis: diagnosis and treatment*. Skull Base, 2009. **19**(4): p. 247-54.
4. Magliulo, G., S. Varacalli, and A. Ciofalo, *Osteomyelitis of the skull base with atypical onset and evolution*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2000. **109**(3): p. 326-30.
5. Spielmann, P., R. Yu, and M. Neeff, *Skull base osteomyelitis: current microbiology and management*. The Journal of Laryngology &Otology, 2013.
6. Shellman, Z., M. Coates, and N. Kara, *Polymicrobial Skull Base Osteomyelitis Related to Chronic Sphenoiditis and Endoscopic Sinus Surgery*. The Laryngoscope, 2021.
7. Rothholtz, V.S., et al., *Skull base osteomyelitis: the effect of comorbid disease on hospitalization*. Laryngoscope, 2008. **118**(11): p. 1917-24.
8. Lee, S.K., et al., *Analysis of Prognostic Factors in Malignant External Otitis*. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2017. **10**(3): p. 228-235.
9. Sokolowski, J., et al., *Skull base osteomyelitis: factors implicating clinical outcome*. Acta Neurol Belg, 2019. **119**(3): p. 431-437.
10. Ghosh, T. and S. Dey, *Challenges in Diagnosis and Management of Skull Base Osteomyelitis: A Case Series*. Iranian Journal of Neurosurgery, 2022. **8**: p. 18-18.
11. Damle, N.A., et al., *SPECT/CT in the Diagnosis of Skull Base Osteomyelitis*. Nucl Med Mol Imaging, 2011. **45**(3): p. 212-6.
12. Younis, J.A., *Additive value of (99m)Technetium methylene diphosphonate hybrid single-photon emission computed tomography/computed tomography in the diagnosis of skull base osteomyelitis in otitis externa patients compared to planar bone scintigraphy*. World J Nucl Med, 2018. **17**(4): p. 286-292.
13. Palaniswamy, S.S., P. Subramanyam, and S. Pande, *Diagnostic accuracy of combined SPECTCT (99mTc MDP skeletal, 67 Ga infection) and 18FDG PETCT imaging in the assessment of skull base osteomyelitis*. 2013, Soc Nuclear Med.
14. Le Clerc, N., et al., *Skull base osteomyelitis: incidence of resistance, morbidity, and treatment strategy*. Laryngoscope, 2014. **124**(9): p. 2013-6.

15. Margalit, N., et al., *Central Skull Base Osteomyelitis—Diagnosis and Treatment*. Skull Base, 2007. **17**(S 2): p. A021.
16. Kitazawa, M., et al., *A Case of a Young Patient with Temporal Bone Osteomyelitis Cured by Surgery*. Practica oto-rhino-laryngologica. Suppl., 2016. **147**: p. 14-15.
17. Sandner, A., et al., *Value of hyperbaric oxygen in the treatment of advanced skull base osteomyelitis*. Laryngo-rhino-otologie, 2009.
18. Sandner, A. and E. Röpke, *Value of Hyperbaric Oxygen in the Therapy of Expansive Osteomyelitis of the Skull Base*. Skull Base, 2007.
19. Savvidou, O.D., et al., *Effectiveness of Hyperbaric Oxygen Therapy for the Management of Chronic Osteomyelitis: A Systematic Review of the Literature*. Orthopedics, 2018. **41**(4): p. 193-199.
20. Schmutz, J., *Osteomyelitis Therapy – Hyperbaric Oxygen as an Adjunct in Treatment of Osteomyelitis of the Jaws*, in *Osteomyelitis of the Jaws*, M.M. Baltensperger and G.K.H. Eyrich, Editors. 2009, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 191-204.
21. Chapman, P.R., et al. *Practical anatomy of the central skull base region*. in *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2013. Elsevier.
22. Isaacson, B., *Anatomy and surgical approach of the ear and temporal bone*. Head and Neck Pathology, 2018. **12**(3): p. 321-327.
23. Quirk, B. and S. Connor, *Skull base imaging, anatomy, pathology and protocols*. Practical neurology, 2020. **20**(1): p. 39-49.
24. Patel, C.R., et al., *Skull base anatomy*. Otolaryngologic Clinics of North America, 2016. **49**(1): p. 9-20.
25. Policeni, B.A. and W.R. Smoker, *Imaging of the skull base: anatomy and pathology*. Radiologic Clinics, 2015. **53**(1): p. 1-14.
26. Harsh IV, G.R. and F. Vaz-Guimaraes, *Chordomas and chondrosarcomas of the skull base and spine*. 2017: Academic Press.
27. Alva, B., et al., *Temporal bone osteomyelitis and temporoparietal abscess secondary to malignant otitis externa*. The Journal of Laryngology & Otology, 2009. **123**(11): p. 1288-1291.
28. Midwinter, K.I., et al., *Osteomyelitis of the temporomandibular joint in patients with malignant otitis externa*. The Journal of Laryngology & Otology, 1999. **113**(5): p. 451-453.

29. Adams, A. and C. Offiah, *Central skull base osteomyelitis as a complication of necrotizing otitis externa: imaging findings, complications, and challenges of diagnosis*. *Clinical radiology*, 2012. **67**(10): p. e7-e16.
30. El Bouhmadi, K., et al., *Extensive skull base osteomyelitis, devastating complication of otitis externa: A case report and review of the literature*. 2021.
31. Slattery III, W.H. and D.E. Brackmann, *Skull base osteomyelitis: malignant external otitis*. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 1996. **29**(5): p. 795-806.
32. Levenson, M.J., et al., *Ciprofloxacin: drug of choice in the treatment of malignant external otitis (MEO)*. *The Laryngoscope*, 1991. **101**(8): p. 821-824.
33. Chen, C.-N., et al., *Outcomes of malignant external otitis: survival vs mortality*. *Acta otolaryngologica*, 2010. **130**(1): p. 89-94.
34. Martel, J., et al. *Malignant or necrotizing otitis externa: experience in 22 cases*. in *Annales D'otolaryngologie et de Chirurgie Cervico Faciale: Bulletin de la Societe D'oto-laryngologie des Hopitaux de Paris*. 2000.
35. Chen, Y.-A., et al., *Differential diagnosis and treatments of necrotizing otitis externa: a report of 19 cases*. *Auris Nasus Larynx*, 2011. **38**(6): p. 666-670.
36. van Tol, A. and J. van Rijswijk, *Aspergillus mastoiditis, presenting with unexplained progressive otalgia, in an immunocompetent (older) patient*. *European archives of oto-rhino-laryngology*, 2009. **266**: p. 1655-1657.
37. Woo, K.-N., et al., *Central skull base osteomyelitis due to nasopharyngeal Klebsiella infection*. *Journal of Neurocritical Care*, 2020. **13**(2): p. 119-122.
38. Cohen, D. and P. Friedman, *The diagnostic criteria of malignant external otitis*. *J Laryngol Otol*, 1987. **101**(3): p. 216-21.
39. Mani, N., et al., *Cranial nerve involvement in malignant external otitis: implications for clinical outcome*. *Laryngoscope*, 2007. **117**(5): p. 907-10.
40. Reynolds, A.F., et al., *Lower cranial nerve palsies due to Pseudomonas osteomyelitis of the skull base*. *Neurosurgery*, 1980. **6**(4): p. 433-435.
41. Rowlands, R., G. Lekakis, and A. Hinton, *Masked pseudomonal skull base osteomyelitis presenting with a bilateral Xth cranial nerve palsy*. *The Journal of Laryngology & Otology*, 2002. **116**(7): p. 556-558.
42. Kwak, S.G., et al., *A Case of Central Skull Base Osteomyelitis Concurrent with Multiple Lower Cranial Nerve Palsies*. *Korean Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2014. **57**(7): p. 489-492.

43. Chaudhary, H.A., et al., *Fungal malignant otitis externa involves a cascade of complications culminating in pseudoaneurysm of internal maxillary artery: a case report*. The American Journal of Case Reports, 2019. **20**: p. 562.
44. Manso, M.C., et al., *Malignant otitis externa and stroke*. European Journal of Case Reports in Internal Medicine, 2016. **3**(4).
45. Khan, M., et al., *A comprehensive review of skull base osteomyelitis: diagnostic and therapeutic challenges among various presentations*. Asian journal of neurosurgery, 2018. **13**(04): p. 959-970.
46. Fu, Z.-M., D.-J. Zhang, and G.-F. Guan, *A case of atypical skull base osteomyelitis secondary to otitis media due to delayed diagnosis*. Journal of Craniofacial Surgery, 2021. **32**(5): p. 1803-1804.
47. Hariga, I., et al., *Necrotizing otitis externa: 19 cases' report*. European archives of oto-rhino-laryngology, 2010. **267**: p. 1193-1198.
48. Amorosa, L., G.C. Modugno, and A. Pirodda, *Malignant external otitis: review and personal experience*. Acta Otolaryngol Suppl, 1996. **521**: p. 3-16.
49. Nicolai, P., et al., *Drainage of retro-parapharyngeal abscess: an additional indication for endoscopic sinus surgery*. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck, 2005. **262**: p. 722-730.
50. Faizal, B., et al., *Role of surgery and antimicrobials in refractory skull base osteomyelitis-a prospective study*. Authorea Preprints, 2022.
51. Eveleigh, M., C. Hall, and D. Baldwin, *Prognostic scoring in necrotising otitis externa*. The Journal of Laryngology & Otology, 2009. **123**(10): p. 1097-1102.
52. Singh, U., S. Venkitachalam, and R. Chinnusamy, *Clinical profiling and management outcome of atypical skull base osteomyelitis*. British Journal of Neurosurgery, 2020. **34**(6): p. 686-689.
53. Auinger, A.B., et al., *The challenging diagnosis and follow-up of skull base osteomyelitis in clinical practice*. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 2021: p. 1-8.
54. HWEE, Y.H. and P.R. Devesahayam, *Skull base osteomyelitis*. electronic-Perak Medical Journal, 2022. **2**(1): p. 73-73.
55. Meltzer, P.E. and G. Kelemen, *Pyocyanous osteomyelitis of the temporal bone, mandible and zygoma*. The Laryngoscope, 1959. **69**(10): p. 1300-1316.
56. Grobman, L.R., et al., *Atypical osteomyelitis of the skull base*. The Laryngoscope, 1989. **99**(7): p. 671-676.

57. Johnson, A.K. and P.S. Batra, *Central skull base osteomyelitis: an emerging clinical entity*. The Laryngoscope, 2014. **124**(5): p. 1083-1087.
58. Conde-Diaz, C., et al., *Severe skull base osteomyelitis caused by Pseudomonas aeruginosa with successful outcome after prolonged outpatient therapy with continuous infusion of ceftazidime and oral ciprofloxacin: a case report*. J Med Case Rep, 2017. **11**(1): p. 48.
59. Caldas, A.R., et al., *Hypertrophic cranial pachymeningitis and skull base osteomyelitis by pseudomonas aeruginosa: case report and review of the literature*. Journal of Clinical Medicine Research, 2012. **4**(2): p. 138.
60. Von Itzstein, M.S., et al., *Severe destructive nasopharyngeal granulomatosis with polyangiitis with superimposed skull base Pseudomonas aeruginosa osteomyelitis*. Case Reports, 2017. **2017**: p. bcr-2017-220135.
61. Ogino, E., et al., *A case of skull base osteomyelitis due to multidrug-resistant Pseudomonas Aeruginosa*. Practica Oto-Rhino-Laryngologica, 2012. **105**(3): p. 217-221.
62. Pseudos Jr, G., et al., *Aspergillus fumigatus otomastoiditis and skull base osteomyelitis in a patient with advanced acquired immunodeficiency syndrome*. Infectious Diseases in Clinical Practice, 2011. **19**(3): p. 218-220.
63. Delsing, C.E., et al., *Th17 cytokine deficiency in patients with Aspergillus skull base osteomyelitis*. BMC Infectious Diseases, 2015. **15**: p. 1-6.
64. Lim, J.W.J., et al., *Diagnostic approach to patients at risk of otogenic skull base osteomyelitis*. Acta Oto-Laryngologica, 2022. **142**(3-4): p. 272-279.
65. Bhatt, Y.M., N. Pahade, and B. Nair, *Aspergillus petrous apicitis associated with cerebral and peritubular abscesses in an immunocompetent man*. J Laryngol Otol, 2013. **127**(4): p. 404-7.
66. Das, S., et al., *Clinical characteristics and complications of skull base osteomyelitis: A 12-year study in a teaching hospital in South India*. J Family Med Prim Care, 2019. **8**(3): p. 834-839.
67. Schreiber, A., et al., *Skull base osteomyelitis: clinical and radiologic analysis of a rare and multifaceted pathological entity*. Neurosurg Rev, 2021. **44**(1): p. 555-569.
68. Bruschini, L., et al., *Extensive Skull Base Osteomyelitis Secondary to Malignant Otitis Externa*. J Int Adv Otol, 2019. **15**(3): p. 463-465.
69. Norris, C.D. and N.A. Koontz, *Secondary Otalgia: Referred Pain Pathways and Pathologies*. AJNR Am J Neuroradiol, 2020. **41**(12): p. 2188-2198.
70. Chen, R.C., et al., *The radiology of referred otalgia*. AJNR Am J Neuroradiol, 2009. **30**(10): p. 1817-23.

71. Kim, S.H., et al., *Clinical Differences in Types of Ootalgia*. J Audiol Otol, 2015. **19**(1): p. 34-8.
72. Taziki, M.H. and N. Behnampour, *A study of the etiology of referred ootalgia*. Iran J Otorhinolaryngol, 2012. **24**(69): p. 171-6.
73. Peric, A., *Nasal Septal Spur Associated with Rhinogenic Contact Point Ootalgia and Tinnitus*. Craniomaxillofac Trauma Reconstr, 2019. **12**(1): p. 67-69.
74. Weissman, J.L., *A pain in the ear: the radiology of ootalgia*. AJNR Am J Neuroradiol, 1997. **18**(9): p. 1641-51.
75. Liu, Q., et al., *Influence of carbapenem resistance on mortality of patients with Pseudomonas aeruginosa infection: a meta-analysis*. Sci Rep, 2015. **5**: p. 11715.
76. von Itzstein, M.S., et al., *Severe destructive nasopharyngeal granulomatosis with polyangiitis with superimposed skull base Pseudomonas aeruginosa osteomyelitis*. BMJ Case Rep, 2017. **2017**.
77. Zhang, Y., et al., *Mortality attributable to carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa bacteremia: a meta-analysis of cohort studies*. Emerg Microbes Infect, 2016. **5**(3): p. e27.
78. Freeman, M.H., et al., *Facial Paralysis in Skull Base Osteomyelitis - Comparison of Surgical and Nonsurgical Management*. Laryngoscope, 2023. **133**(1): p. 179-183.
79. Chang, P.C., N.J. Fischbein, and R.A. Holliday, *Central skull base osteomyelitis in patients without otitis externa: imaging findings*. AJNR Am J Neuroradiol, 2003. **24**(7): p. 1310-6.
80. Lee, S., et al., *Otogenic cranial base osteomyelitis: a proposed prognosis-based system for disease classification*. Otol Neurotol, 2008. **29**(5): p. 666-72.