



T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

KOLESTEATOM VE NON-KOLESTEATOM OTİTİS MEDİA HASTALARININ
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ GÖRÜNTÜLERİ ÜZERİNDEN MAKİNE
ÖĞRENMESİ YÖNTEMLERİ İLE BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. RUSLAN MAMMAZADA

TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. ŞÜKRÜ MEHMET ERTÜRK
ÖĞRETİM ÜYESİ DR. MEHMET BARBUROĞLU

İSTANBUL 2023

ÖNSÖZ

Danışmanım olması yanı sıra bilgi ve deneyimleriyle bana her konuda yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Şükri Mehmet ERTÜRK ve Öğretim üyesi Dr. Mehmet BARBUROĞLU'na teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübeleri ile bana büyük katkılar sağlayan değerli hocalarım; başta Radyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Serra SENCER olmak üzere; Prof. Dr. Bülent ACUNAŞ, Prof. Dr. Atadan TUNACI, Prof. Dr. Arzu Armağan POYANLI, Prof. Dr. Memduh DURSUN, Prof. Dr. Artür SALMASLIOĞLU, Doç. Dr. M. Gülbiz KARTAL, Doç. Dr. Ravza YILMAZ, Doç. Dr. Zuhale BAYRAMOĞLU ve Doç. Dr. Mesut BULAKÇI'ya teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmam boyunca desteklerinden dolayı Kulak Burun Boğaz Anabilim dalı'nda başta Dr. Öğr. Üyesi Cömert ŞEN olmak üzere tüm hocalara ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi gibi zorlu süreci güzel hale getiren, aile gibi olduğumuz değerli asistan arkadaşlarıma sevgilerimi ve şükranlarımı sunuyorum.

Hayatımın her anında sevgi ve desteğini hissettiğim sevgili babam Abuzar Mammadov, canım annem Kamala Mammadova, kardeşlerim Aysel Mammadzada ve Ayan Mammadzada'ya, ayrıca yol arkadaşım Hanım Mammadzada'ya teşekkürü borç bilirim.

Dr. Ruslan Mammadzada

İstanbul 2023

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
TABLO LİSTESİ	vii
KISALTMALAR.....	viii
ÖZET	1
SUMMARY	4
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. Kulak Embriyolojisi	9
2.2. Temporal Kemik Anatomisi.....	9
2.2.1. Sküamöz Segment	10
2.2.2. Timpanik Segment.....	11
2.2.3. Mastoid Segment.....	11
2.2.4. Petroz segment.....	11
2.3. Dış Ve Orta Kulak Anatomisi.....	12
2.3.1. Dış Kulak Yolu	12
2.3.2. Timpanik Membran.....	13
2.3.3. Orta Kulak Boşluğu	13
2.3.4. Orta Kulak Kemikçikleri	14
2.4. Kronik Otitis Media	14
2.4.1. Tanım.....	14
2.4.2. Epidemiyoloji.....	14
2.4.3. Patogenez	15

2.4.4. Mikrobiyoloji.....	15
2.4.5. İmmunoloji.....	16
2.4.6. Patoloji.....	16
2.4.7. Kronik Otitis Media sınıflandırması.....	17
2.4.8. Kolesteatom.....	18
2.4.9. Kronik Otitis Media Komplikasyonları.....	22
2.4.10. Kronik Otitis Media Tedavisi.....	23
2.5. Kronik Otitis Media’da Görüntüleme Yöntemleri	24
2.5.1. KOM Tanısında Radyografi.....	24
2.5.2. KOM Tanısında Temporal YÇBT.....	24
2.5.3. KOM Tanısında MR.....	25
2.6. Radiomiks ve Makine Öğrenmesi.....	26
2.6.1. Radiomiks.....	26
2.6.2. Makine Öğrenmesi.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Çalışma Grubu	34
3.2. Temporal YÇBT Görüntüleme Protokolü	34
3.3. Tekstür Analizi Protokolü.....	35
3.4. Özellik Seçme ve Sınıflandırma.....	40
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ	64
7. KAYNAKLAR	65
8. EKLER.....	72
ETİK KURUL KARARI	72

9. ÖZGEÇMİŞ	73
--------------------------	-----------

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Dış ve orta kulak gelişimini gösteren şematik çizim ¹⁰	10
Şekil 2. Sol temporal kemik. Lateral görünüm.	12
Şekil 3. Kolestomatolu Kronik Otitis Media. Otoskop görüntüsü. ³⁴	20
Şekil 4. Kolestomat MR ve BT bulguları.....	27
Şekil 5. Radiomiks iş akışı. ⁵⁷	29
Şekil 6. Radiomiks iş akışı ⁶⁹	30
Şekil 7. Çarpıklık ve Basıklık gösteren histogram ⁷²	32
Şekil 8. OLEA Sphere uygulamasında kolesteomatolu otitis media hastasının Temporal YÇBT görüntüleri üzerinde serbest elle çizilmiş ROI.....	36
Şekil 9. OLEA Sphere uygulamasında kolesteatomsuz otitis media hastasının Temporal YÇBT görüntüleri üzerinde serbest elle çizilmiş ROI.....	37
Şekil 10. Kolestomatolu ve kolesteatomsuz hasta sayıları	42
Şekil 11. Hastaların cinsiyete göre dağılımı	42
Şekil 12. Lojistik Regresyon. Eğitim ve Test Veri Setlerinde Doğruluk Skoru.	55
Şekil 13. Lojistik Regresyon. Eğitim ve Test Veri Setlerinde Pozitif Prediktif Değer.	56
Şekil 14. Lojistik Regresyon. Eğitim ve Test Veri Setlerinde Duyarlılık Skoru.	56
Şekil 15. Destek Vektör Makineleri. Eğitim ve Test Veri Setlerinde Doğruluk Skoru.	57
Şekil 16. Destek Vektör Makineleri. Eğitim ve Test Veri Setlerinde Duyarlılık Skoru.	57
Şekil 17. LR modelinde ROC eğrisi grafiği.....	58
Şekil 18. SVM modelinde ROC eğrisi grafiği	59

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Olea sphere uygulamasından aynı hasta için çıkarılan özniteliklerin tablosu.....	37
Tablo 2 Kolesteatom ve Non-kolesteatom hastalarının tanımlayıcı özellikleri.....	43
Tablo 3. Kolesteatom ve non-kolesteatom KOM'da grupta anlamlı farklılık gösteren Şekil(Shape) özellikleri	43
Tablo 4. Kolesteatom ve non-kolesteatom KOM'da grupta anlamlı farklılık gösteren histogram(first order) özellikleri	45
Tablo 5. Kolesteatom ve non-kolesteatom KOM'da grupta anlamlı farklılık gösteren GLCM özellikleri	46
Tablo 6. Kolesteatom ve non-kolesteatom KOM'da grupta anlamlı farklılık gösteren GLRLM özellikleri	48
Tablo 7. Kolesteatom ve non-kolesteatom KOM'da grupta anlamlı farklılık gösteren radiomics GLSZM özellikleri	49
Tablo 8. Kolesteatom ve non-kolesteatom KOM'da grupta anlamlı farklılık gösteren radiomics GLDM özellikleri.....	51
Tablo 9. Ardışık Öznitelik Seçim Algoritması kullanılarak seçilen özellikler	53
Tablo 10. LR ve SVM'de eğitim ve test veri setinde ortalama doğruluk, duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri.	54

KISALTMALAR

KOM: Kronik Otitis Media

AOM: Akut Otitis Media

EAONO/JOS: Avrupa Otoloji ve Nörotoloji Akademisi ve Japon Otolojik Derneği

YÇBT: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ROI: Region of interest

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DAG: Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

MR: Manyetik Rezonans

TA: Tekstür analiz

ITF: İstanbul Tıp Fakültesi

ICC: Intraclass correlation coefficient

PPD: Pozitif Prediktif Değer

NPD: Negatif Prediktif Değer

ÖZET

KOLESTEATOMLU VE KOLESTEATOMSUZ KRONİK OTİTİS MEDIA HASTALARININ BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ GÖRÜNTÜLERİ ÜZERİNDEN MAKİNE ÖĞRENMESİ YÖNTEMLERİ İLE BELİRLENMESİ

GİRİŞ VE AMAÇ: Kronik otitis media(KOM) timpan zarı perforasyonunun sonucu olarak otore ile kendini gösteren orta kulak ve mastoid kavitenin enflamasyonudur. Kolesteatomla seyreden ve kolesteatomsuz olmak üzere iki ana alt gruba ayrılmaktadır. Kolesteatom orta kulak boşluğunda keratin birikimi ile karakterize, kemik rezorpsiyonu, intra ve ekstrakranial komplikasyonlar ile seyir gösteren non-neoplastik lezyon olup erken tanı konularak cerrahi tedavi gerektirmektedir.

Günümüzde Kolesteatomlu ve kolesteatomsuz orta kulak enflamasyonunun tanısı kemik yapılar da erozif değişiklikler ve enflamasyon lokalizasyonu incelenerek Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi ile ayırt edilebilmekle birlikte tarif edilen özellikler kesin tanı için yetersiz kalabilmektedir. Kolesteatom ve non-kolesteatom kronik otitis media hastalarının preoperatif değerlendirilmesi ve tedavi yaklaşımı farklı olup, kolesteatom tanısı Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntülemesiyle tespit edilebilse de sağlık sistemi için yüksek maliyet oluşturmakta ve ayrıca tanı konma süresini uzatmaktadır. Buradan yola çıkarak yürütülen bu çalışmada bahsi geçen maliyet ve zorlukların makine öğrenmesi yöntemleri ile en aza indirgenmesi ve karar destek sistemi oluşturulması planlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: Çalışmamız İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kulak, Burun, Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 2018-2022 yılları arasında KOM nedeniyle opere edilmiş tanı almış hastalara ait preoperatif temporal yüksek çözünürlü Bilgisayarlı Tomografi BT kesitleri retrospektif olarak iki radyolog tarafından değerlendirildi. Orta kulak boşluğunda enflamatuvar yumuşak doku değerleri barındıran hastalar seçilerek çalışmamızın konusu olan tekstür analizi parametreleri incelendi. Tekstür analizi için iki radyolog tarafından, Canon firmasına ait 'OLEA' yazılımı üzerinden serbest el region of interest (ROI) yerleştirilerek volümetrik segmentasyonları yapıldı. Görüntüler normalize edilerek, aykırı pikseller +/-3 sigma tekniği ile çıkarıldı. Pikseller yeniden şekillendirildi, gri seviyeler diskretize edildi. Tekstür

analizi parametrelerinden kolesteatomlu ve kolesteatomsuz grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren özellikler saptandı. Olea yazılımında olan Pyradiomics tabanlı öznelikler çıkarıldı. Veriler standardize edildi. Öznelik seçilimi aşamasında, intra-class correlations(ICC) analizi (threshold 0.75) ile tekrarlanabilir öznelikler seçildi. Pearson korelasyon değerine göre birbiri ile 0.7'den fazla korelasyon göstermeyen öznelikler üçüncü aşamaya alındı. Son aşamada wrapper tabanlı ardışık öznelik seçim algoritması (AÖS) kullanılarak öznelikler seçildi. Lojistik Regresyon(LR) ve Destek vektör makineleri(SVM) algoritmaları kullanılarak modeller oluşturuldu. Çift katmanlı çapraz validasyon tekniği ile modellerin optimizasyonu sonrasında validasyonu yapıldı.

BULGULAR: Çalışmaya operasyonla kolesteatom ve non-kolesteatom KOM tanısı alan, preoperatif Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (YÇBT) tetkikinde orta kulak boşluğunda enflamatuvar yumuşak doku değerleri barındıran ve histopatolojik olarak verifiye 46 kolesteatomlu ve 39 kolesteatomsuz olmakla toplamda 85 hasta dahil edildi. Her görüntüden 111 öznelik (17 shape,19 first order, 24 GLCM, 5 NGTDM, 16 GLRLM, 16 GLSZM, 14 GLDM) çıkarıldı. Tekstür analizinde 111 öznelikten 56 tanesi Mann-Whitney ve Student-T testlerinde anlamlı farklılık göstermekte olup ICC analizi sonrasında bu parametrelerden 44'ü 0.75 üzerinde bulundu. Pearson korrelasyon analizi ve wrapper tabanlı ardışık öznelik seçimi sonrasında 9 parametre ile SVM ve LR modellerinde doğruluk oranları hesaplandı. Lojistik Regresyon'da AUC değeri 0.82, Doğruluk %74, Duyarlılık %76, Özgüllük %81, PPD: %80, NPD ise %74 olarak hesaplandı. SVM'de ise AUC değeri 0.78, Doğruluk %64, Duyarlılık %63, Özgüllük %72, PPD: %68, NPD ise %70 olarak hesaplandı. Sonuç olarak YÇBT'de makine öğrenmesi yöntemleri ile yapılan çalışmada Lojistik Regresyon modeli Destek Vektör makineleri'ne göre daha başarılı bulundu.

SONUÇ: Kolesteatom ciddi komplikasyonlara neden olan, genellikle kemik destrüksiyonu ile seyir gösteren, destrüktif kitle olup hastalığın erken tedavisi komplikasyonların yol açtığı mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. YÇBT’de orta kulak boşluğu ve mastoid kavitede izlenen enflamatuvar yumuşak doku komponentleri kolesteatom tanısına özgü olmadığından Bilgisayarlı Tomografinin kolesteatom ve granülasyon dokusunu ayırt etmede sınırlılıkları mevcuttur. Bu nedenle makine öğrenmesi algoritmalarının sağladığı kantitatif verilerin Bilgisayarlı Tomografi tetkikinde kolesteatom ve granülasyon dokusunun ayırımında daha yüksek doğruluk oranlarına katkısını araştırarak bu iki dokunun ayırt edilmesinde rol alabileceği sonucuna vardık. Ancak tanıda invazif yöntemlerin yerini alabilmesi için daha fazla sayıda hasta grubunda, çok merkezli ve prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Kolesteatom, Kronik otitis media, Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans görüntüleme, radiomiks, tekstür analizi, makine öğrenmesi

SUMMARY

DETERMINATION OF CHRONIC OTITIS MEDIA PATIENTS WITH AND WITHOUT CHOLESTEATOMA BY MACHINE LEARNING METHODS ON COMPUTERIZED TOMOGRAPHY IMAGES

INTRODUCTION AND AIM: Chronic otitis media is an inflammation of the tympanic cavity and mastoid cavity manifested by otorrhea due to perforated tympanic membrane. It is divided into subgroups with and without cholesteatoma. Cholesteatoma is characterized by keratin deposition in the middle ear cavity, bone resorption, intra and extracranial complications, which requires early diagnosis and surgical treatment.

Nowadays, the diagnosis of middle ear inflammation with and without cholesteatoma can be differentiated by High Resolution Computed Tomography by examining erosive changes in bone structures and inflammation localization, but the described features may be insufficient for a definitive diagnosis. The preoperative evaluation and treatment approach of cholesteatoma and non-cholesteatoma chronic otitis media patients are different, and although the diagnosis of cholesteatoma can be detected by Diffusion-weighted Magnetic Resonance imaging, it creates a high cost for the health system and also prolongs the diagnosis time. Based on this, to minimize the costs and difficulties it is planned to create a decision support system with machine learning methods.

MATERIALS AND METHODS: Preoperative Temporal High Resolution Computed Tomography of patients who were diagnosed with chronic otitis media with or without cholesteatoma by operation in Istanbul University Istanbul Medical Faculty Ear, Nose and Throat Department between 2018 and 2022 were evaluated retrospectively by two radiologists. Patients with inflammatory soft tissue components in the tympanic cavity were selected and the texture analysis parameters, which are the subject of our study, were examined. For texture analysis, volumetric segmentation was performed by two radiologists by placing a free-hand region of interest (ROI) on Canon's 'OLEA' software.

The images were normalized and outlier pixels were removed with ± 3 sigma technique. Pixels were reshaped, gray levels were discretized. Among the texture analysis parameters, features that showed statistically significant differences in the groups with and

without cholesteatoma were determined. Pyradiomics based features in Olea software have been removed. Data were standardized. In the feature selection phase, reproducible features were selected with intra-class correlations(ICC) analysis (threshold 0.70). The features that did not correlate more than 0.7 with each other according to the Pearson correlation value were included in the third stage. At the last stage, the features were selected using the wrapper-based sequential feature selection algorithm. Models were created using support vector machines (SVM) and Logistic Regression (LR) methods. After the optimization of the models with the double-layered cross-validation technique, validation was performed.

RESULTS: A total of 85 patients, 46 with cholesteatoma and 39 without cholesteatoma, who were diagnosed with cholesteatoma and non-cholesteatoma COM, had inflammatory soft tissue values in the middle ear cavity in preoperative High Resolution Computed Tomography (HRCT) and were histopathologically confirmed, were included in the study. 111 features (17 shapes, 19 first order, 24 GLCM, 5 NGTDM, 16 GLRLM, 16 GLSZM, 14 GLDM) were extracted from each image. In the texture analysis, 56 of 111 features showed significant differences in Mann-Whitney and Student-T tests, and 44 of these parameters were found above 0.75 after ICC analysis. After Pearson correlation analysis and wrapper-based sequential feature selection, accuracy rates were calculated in SVM and LR models with 9 parameters. In Logistic Regression, AUC value was 0.82, Accuracy 74%, Sensitivity 76%, Specificity 81%, PPD: 80%, NPV 74%. In SVM, the AUC value was 0.78, Accuracy 64%, Sensitivity 63%, Specificity 72%, PPD: 68%, NPV 70%. As a result, a study with machine learning methods in HRCT, the Logistic Regression model was found to be more successful than the Support Vector machines.

CONCLUSION: Cholesteatoma is a destructive mass that causes serious complications and usually progresses with bone destruction. Early treatment of the disease reduces the mortality and morbidity caused by the complications. Since inflammatory soft tissue components observed in the middle ear cavity and mastoid cavity in HRCT are not specific for the diagnosis of cholesteatoma, Computed Tomography has limitations in distinguishing between cholesteatoma and granulation tissue. Therefore, by investigating the contribution of quantitative data provided by machine learning algorithms to higher accuracy rates in the differentiation of cholesteatoma and granulation tissue in Computed Tomography examination, we concluded that it can play a role in distinguishing these two tissues. However, in order to replace invasive methods in diagnosis, there is a need for multicenter and prospective studies in a larger number of patient groups.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Otitis Media (KOM) mastoid kavite ve orta kulağın kronik enflamasyonudur. Klinik olarak en sık karşılaşılan semptom kulak zarı perforasyonunun sonucu olarak sürekli ve tekrarlayan kulak akıntısı olup, iletim tipi işitme kaybına ve özellikle kolesteatomlu tipte orta kulak kemikçiklerinde erozif değişikliklere neden olabilir¹. Antibiyoterapinin önem kazanması ve sosyoekonomik düzeyin yükselmesi ile özellikle komplikasyonlarda belirgin düşüş dikkati çekmekle birlikte bazı ülkelerde halen ciddi sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.

Kronik otitis media'da görülen histopatolojik özellikler genel olarak epitelyal metaplazi, granülsiyon dokusu, kemik destrüksiyonu, kolesterol granülomu, timpanoskleroz, fibrozistir.²

Kronik otomastoidit ve östaki borusu disfonksiyonunun devam etmesi timpanik membranda zayıflamaya neden olur ve bu durum özellikle kolesteatomlu kronik otitis media oluşumuna yatkınlığı artırır³.

Kronik otitis media güncel sınıflamada mukozal ve sküamöz tip olmak üzere 2 tipe ayrılır. Mukozal tipte altta yatan neden esas olarak kulak zarının perforasyonu olup orta kulak mukozasında purulen akıntıya neden olmaktadır. Sküamöz tipte ise östaki borusunun disfonksiyonu nedeni ile orta kulakta negatif basıncın devam etmesi timpanik membranda retraksiyona neden olarak keratin migrasyonuna engel olur. Bu durum sonucunda keratin birikimi ile karakterize kolesteatom adı verilen genellikle tek taraflı, neoplastik olmayan, lokal osteit ve kemik erozyonuna neden olan destrüktif kitle oluşur⁴.

Kronik otitis media, özellikle kolesteatom, subperiosteal abse, bezold absesi, labirintin fistül, mastoidit, petroz apisit, fasial paralizi gibi ekstrakranial, menenjit, beyin absesi, epidural abse ve ototik hidrosefali, sigmoid sinüs trombozu gibi intrakranial komplikasyonlara neden olmaktadır.

Kronik otitis media tedavisinde ilk aşamada medikal tedavi yer almakta olup orta kulak boşluğu ve mastoid kavitede enflamasyonun tamamen yok edilmesi ve orta kulağın rekonstrüksiyonu amacıyla cerrahi tedavi planlanmaktadır. Özellikle kolesteatom ossiküler zincire, fasial sinir ve labirintlerde hasara neden olduğundan erken teşhis edilerek cerrahi tedavi gerektirmektedir⁵.

KOM cerrahisinde preoperatif olarak varyasyonların değerlendirilmesinde, enflamasyonun yaygınlığı, fasial kanal, labirent ve kemiklerde erozyonlar gibi komplikasyonların tespit edilmesi amacıyla öncelikle Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi (YÇBT)

kullanılmaktadır. Ossiküler yapıların değerlendirilmesinde en iyi tetkik olan bilgisayarlı tomografide kolesteatomda izlenen yumuşak doku değerleri diğer patolojilerde de benzer olabileceği için ayırıcı tanıda kısıtlılıklar vardır.

Difüzyon ağırlıklı Manyetik Resonans Görüntüleme’de epidermoid kistlere benzer şekilde difüzyon kısıtlılığı izlenmekte olup bu özelliği ile orta kulağın diğer hastalıklarından ayırt edilebilmektedir. Bu görüntüleme yönteminde akkiz kolesteatomun tespit edilmesinde duyarlılık %88, özgüllük %100’dür⁶. Ancak tanı için ek tetkike ihtiyaç duyulması sağlık sistemi için yüksek maliyet oluşturmakta olup teşhis süresinin uzamasına neden olmaktadır.

Son yıllarda klinik rutinde üretilen bilgilerin dijitalleştirilmesinde sürekli artış mevcuttur. Özellikle sağlık alanında yapılan çalışmalarda insan gözü ile ölçülemeyen, kantitatif veriler sunan makine öğrenmesi yöntemleri daha yüksek özgüllük ve duyarlılık oranlarına ulaşmaktadır. Bu nedenle çalışmada yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi incelemesinde daha kısa sürede başarılı sonuçlar üreten makine öğrenmesi yöntemleri kullanılarak, ilgili konuda karar destek sistemi oluşturulması planlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kulak Embriyolojisi

Embryoda gelişen kulağın ilk işareti rombensefalonun yüzey ektoderminin kalınlaşması sonucu otik plakodun oluşumu olup embryonun 21-22. gününde ortaya çıkar. 26. Günde plakodun kenarları çökerek otik çukuru oluşturur. 28. Günde otik çukur mediale göç ederek ektodermal yüzeyden ayrılır ve otokist gelişir⁷. Otokist hücreleri farklılaşır ve vestibulokoklear ganglion hücrelerinin oluşumunu indükler. Gelişimin sonraki evrelerinde bu otokist hücreleri ventral ve dorsal komponente ayrılır. Ventral komponent sakkul ve kohlear kanalı, dorsal komponent ise utrikul, semisirkular kanal ve endolimfatik duktusun oluşumuna yol açar⁸.

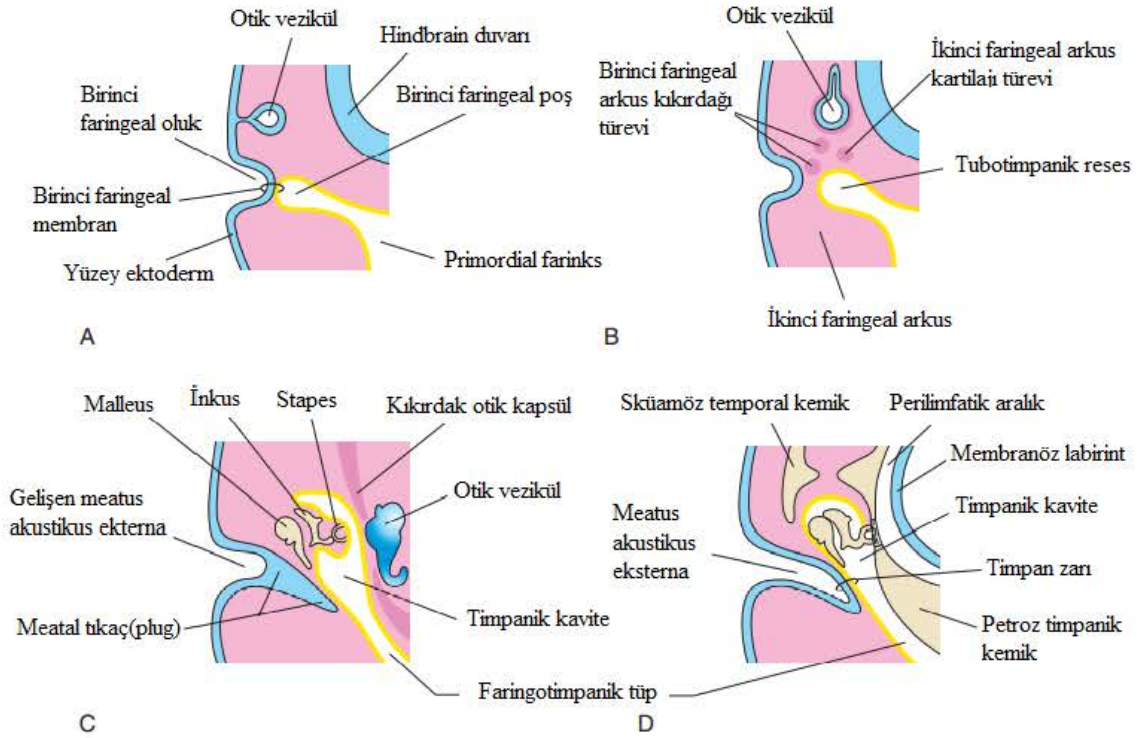
Dış kulak pinna, dış kulak yolu ve kulak zarının dış tabakasından oluşur. İntrauterin gelişimin 36-38. Gününde aurikulanın öncüleri görünmeye başlar. 1. Brankial oluk etrafında olan 1. Ve 2. Brankial arkın 6 adet tümsek oluşur ki, bu tümsekler 43. Günde migre olur ve aurikulayı oluşturmak için birleşmeye başlar⁷.

Dış kulak yolu 1. Brankial oluğun dorsal kısmında gelişmekte olup 1.brankial olukta ektoderm tabakası derinleşerek ve mediale göçerek dış kulak yolunu oluşturur. Mediale göç ettikçe endoderm tabakasına yaklaşır ki, bu endoderm tabakası orta kulak yarığını oluşturur. Bu iki tabakanın yaklaşması ile tabakalar arasında kulak zarının fibröz tabakası oluşmaya başlar⁷.

Orta kulakta timpanik aralık 1. Faringeal poşun laterale doğru genişlemesiyle oluşur ve bu poşun distal kısmı tubotimpanik resess adını alır. Bu resessin genişlemesiyle primitif orta kulak boşluğu oluşur. 1. Faringeal poşun proksimal kısmı ince kalarak Östaki borusunu oluşturur. Malleus ve inkus 1. Brankial arkın kırırdağından, stapes ise 2. Brankial arkın kırırdağından gelişir⁸.

2.2. Temporal Kemik Anatomisi

Kranial sinirler, damarlar ve orta kulak dahil olmak üzere birçok kritik yapıyı içinde bulunduran temporal kemik, kafatası tabanında yerleşim gösteren kompleks bir yapıdır. Temporal kemik sküamöz, mastoid, timpanik, ve petröz olmak üzere 4 farklı osseoz segmentten oluşmaktadır⁹.



Şekil 1. Dış ve orta kulak gelişimini gösteren şematik çizim¹⁰

A. 4. haftada, otik vezikülün faringeal aparat ile ilişkisi gözlenmektedir.

B. 5. haftada, çizim tubotimpanik reses ve faringeal ark kıkırdaklarını göstermektedir.

C. Daha sonraki bir aşamanın çizimi, kemikçikleri sarmaya başlayan tubotimpanik reses'i göstermektedir.

D. Kulak gelişiminin son aşamasının çizimi, orta kulağın perilimfatik boşlukla ve dış kulak yolu ile ilişkisini gösterir¹⁰.

2.2.1. Sküamöz Segment

Sküamöz segment anterosuperiorda konkav, lateralde ise konveks yapıdadır. Konkav yüzeyde temporal lob kıvrımları için girintiler, ve orta meningeal arter dalları için oluk mevcuttur. Dış konveks yüzey ise temporalis kasının derin lifleri ve temporalis fasyanın tutunduğu temporal fossayı oluşturur. Sküamöz segmentin alt kısmından bir çıkıntı anteriora doğru uzanır ve masseter kas lifleri buraya tutunur. Bu çıkıntıya zigomatik proçes adı verilmektedir. Zigomatik proçesin anterior ucu zigomatik kemik ile eklem yapar¹¹.

2.2.2. Timpanik Segment

Timpanik segment skuamoz segmentin inferiorunda, mastoid segmentin anteriorunda yer almaktadır. Bu segment dış kulak yolunun ön, alt duvarını, ve arka duvarının bir kısmını oluşturmaktadır. Skuamoz segment ile arasında timpanoskuamoz sütün, mastoid segment ile arasında timpanomastoid sütün, petroz segment ile arasında ise petrotimpanik fissür yer almaktadır. (surgery of temporal bone). Medialde timpanik sulkus timpanik membranın pars tensa'nın bağlanması için halka görevi görür.

2.2.3. Mastoid Segment

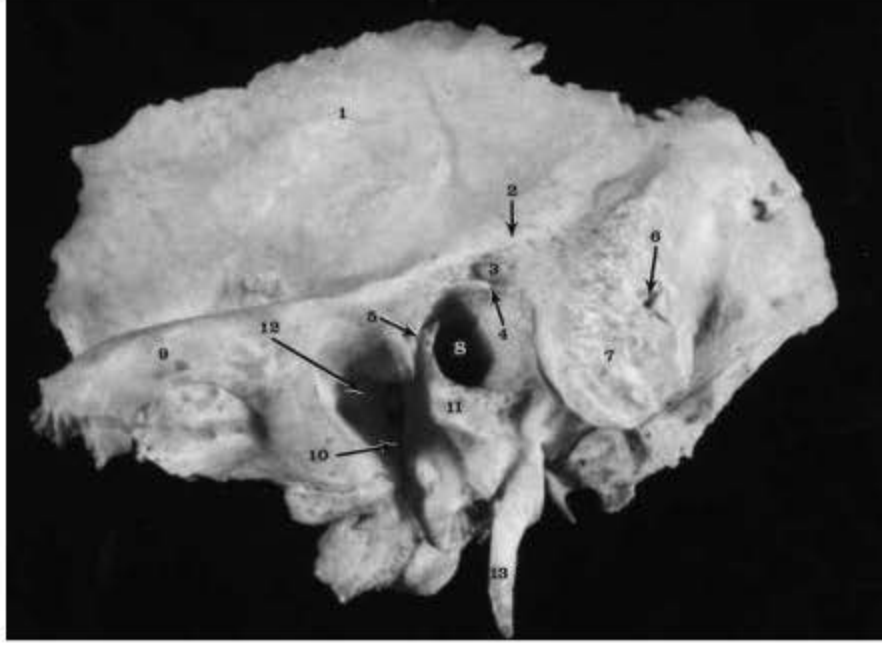
Mastoid segment temporal kemiğin en arkada kalan segmentidir. Oksipitalis ve posterior auriküler kaslar bu segmentin dış yüzüne tutunur. İnferiorda yer alan mastoid proçes sternokleidomastoid, splenius kapitis ve longissimus kapitis kasları için tutunma yeridir. Bu proçes medialinde digastrik kasların tutunma yeri olan digastrik fossa dikkati çekmektedir.

Mastoid segmentin iç yüzeyinde sigmoid oluk bulunur. Bu oluktan sigmoid sinüs geçer.

Mastoid proçesin bir kısmı farklı boyut ve sayıda hava hücresi oluşturmak için pnömonatize edilir. Mukoz membran ile kaplı geniş irregüler hava boşluğu aditustan başlayıp posteriorda antruma kadar uzanır. Timpanik antrum orta kranial fossadan ince laminer kemik olan tegmen timpani ile ayrılır.

2.2.4. Petroz segment

Petröz kemik kafasının en sert kemiğidir. Petröz segment, sfenoid kemik ala majör ile oksipital kemiğin baziler segmenti arasında yerleşen üçgen tabanlı bir piramit şekilli bir yapıdır. Anterosuperior yüzeyi orta kranial fossa tabanının oluşumuna, posteriosuperior yüzeyi posterior kranial fossanın anterolateral duvarının oluşumuna katılır. Alt yüzeyi ise ekstrakranial olup mastoid proçesin posteromedial kısmını oluşturur¹².



Şekil 2. Sol temporal kemik. Lateral görünüm.

1-Skuamoz segment, 2- temporal çizgi, 3- mastoid fossa, 4 – Henle dikenini 5 –timpanoskuamoz suture , 6 – mastoid foramen, 7 – mastoid proçes, 8 – dış kulak yolu, 9 – zigoma, 10 – petrotimpanik fissür, 11 – timpanik segment, 12 – mandibular fossa, 13 – stiloid proçes¹³

2.3. Dış Ve Orta Kulak Anatomisi

2.3.1. Dış Kulak Yolu

Meatus akustik eksternus adı verilen bu yapı yaklaşık 2.5 cm uzunlukta olup sesin orta kulağa iletilmesi için kanal görevi görür. Ayrıca orta ve iç kulağın yabancı cisimlerden ve ortam sıcaklığındaki dalgalanmalardan korunmasını sağlar. 1/3 Lateral segmenti elastik kıkırdak tarafından desteklenmiş olup, superioposteriora oryantedir. Anterior kısım da Sartorini fissürleri adını alan 2 veya 3 adet vertikal fissür yer almaktadır. Bu fissürler enfeksiyon veya neoplazilerin dış kulak yolu ile parotis bezi arasında yayılımı için potansiyel bir yoldur. Medial 2/3 segmenti ise osseoz yapıda olup inferoanteriora doğru orientedir¹³.

2.3.2. Timpanik Membran

Kulak zarı hafif koni şekilli bir yapıdır. Membranın dış yüzeyi çok katlı yassı epitel ile, iç yüzeyi ise basit yassı epitel ile kaplıdır. İki tabaka arasında fibröz bağ dokusu bulunur¹⁴.

Erişkinlerde kulak zarı dış kulak yolunun üst duvarına göre 140 derece açılıdır. Kulak zarının manubrium eksenini boyunca saptanan dikey çapı 8,5-10 mm, yatay çapı 8-9 mm arasında değişmektedir. Manubrium malleinin tutunduğu zarın iç yüzeyine uygulanan gerilim nedeniyle, zar dışarıdan bakıldığında içbükey bir şekle sahiptir. Zardaki en büyük çöküntü olan alana ise umbo denir. Malleusun lateral çıkıntısının oluşturduğu bir çıkıntı olan malleal çıkıntı, manubriumun üst ucunda yer alır. Manubrium, umbo ve lateral proçes ile timpanik membrana sıkıca tutunmakta olup uzunluğu boyunca (stria mallearis) açıkça görülebilir¹³.

Timpan zarı iki ana parçaya ayrılır: pars flaccida ve pars tensa. Gevşek kısım olarak adlandırılan pars flaccida kulak zarının küçük üçgen şekilli parçası olup, membranın dorsorostral kısmında yer almaktadır. Pars tensa ise geriye kalan büyük gergin parçadır.

Timpanik membranın üst kısmı komşuluğundaki boşluk Prussak aralığı olarak bilinir ve pars flaccida bu boşluğun lateral duvarını oluşturur.

2.3.3. Orta Kulak Boşluğu

Timpan boşluğu, orta kulak boşluğunun büyük bölümünü temsil eder. Timpan boşluğu anteriorda östaki borusu aracılığıyla nazofarinks, posteriorda ise timpanik antrum aracılığıyla mastoid kavite ile bağlantılıdır¹⁵.

Orta kulak boşluğunun lateral duvarı timpanik membran tarafından oluşturulur. Klinik muayene için erişilebilen tek duvardır. Orta kulak boşluğunun tabanı, anteriorda arteria karotis interna, posteriorda ise juguler bulbus ile ayıran ince kemik tabakadan oluşmuştur. Arka duvar petroz kemik tarafından oluşturulmakta olup orta kulak boşluğunu mastoid kaviteden ayırır. Üst duvarı tegmen, anterior duvarı karotid, iç duvarı ise kohlea oluşturmaktadır¹².

2.3.4. Orta Kulak Kemikçikleri

Kemikçikler, orta kulak boşluğunda çok sayıda asıcı bağ ile asılıdır ve orta kulak boşluğunun mukoz membranı tarafından örtülmüştür. Timpan zarı ile birlikte, malleus, incus ve stapes ses iletiminden sorumludur. Memeli orta kulağının karakteristik bir özelliği olan bu üç kemikçik, malleo-inkudal ve inkudo-stapedial eklemler gibi hassas sinoviyal eklemlerle birbirine bağlıdır. Malleus baş, boyun, kısa çıkıntı ve manubrium mallei'ye ayrılmıştır. Manubrium mallei'nin kulak zarı ile bağlantısı çoğunlukla gevşek olup kollajen liflerinin birleştiği umbo'da bağlantı son derece kararludur ve yalnızca keskin aletlerle kesilebilir. Malleusun başı, incus gövdesiyle karakteristik eyer şeklinde eklem yapar.

İnkus, gövde, kısa bacak ve uzun baktan oluşur. Stapes başı iki bacak ve basis stapedis'ten oluşur. Stapes başı, inkusun lentiküler apofizi ile sığ, kıkırdaklı bir eklemle eklem yaparken, basis stapedis oval pencere ile fibröz bir eklemleme sahiptir. Tüm kemikçikler ve tüm timpanik boşluk tek katmanlı epitel ile kaplıdır.¹⁵

2.4. Kronik Otitis Media

2.4.1. Tanım

KOM, 2-3 ay veya daha uzun süren, intakt olmayan bir timpanik membran nedeni ile otore ile kendini gösteren orta kulak ve mastoid iltihabıdır¹⁶.

Kronik Otitis Media'nın klinikte karşılaşılan 3 ana bulgusu mevcuttur: Timpanik membran perforasyonu, akıntı, ileti tipi işitme kaybı.

2.4.2. Epidemiyoloji

KOM bazı ülkelerde önemli sağlık sorunu olup, kutup çemberinden ekvatora kadar uzanan iklimlerde yaşayan çeşitli ırksal ve kültürel grupları etkilemektedir¹⁷. Yetersiz antibiyotik tedavisi, tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları, tıbbi bakıma erişimin yetersiz olduğu kötü yaşam koşulları Kronik Otitis Media'nın gelişimi ile ilgilidir. Kötü hijyen ve beslenme daha yüksek prevalans oranları ile ilişkili olup, şartlardaki iyileşmenin KOM yaygınlığını azalttığı gözlenmiştir. Biberonla beslenme, kreşe gitme, pasif sigara içiciliği,

ailede orta kulak iltihabı öyküsü KOM için risk faktörlerinden bazılarıdır¹⁸. Ayrıca İmmünyetmezlik ve kraniofasyal anomalileri otitis media için yüksek risk faktörüdür¹⁹.

KOM için küresel prevalans oranlarının %1-46 arasında olduğu tahmin edilmekte olup yaklaşık 65-330 milyon kişide kulak akıntısının olduğu düşünülmektedir. Bu hastaların %60-ı önemli işitme fonksiyon bozukluklarından muzdariptir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre Batı Pasifik ülkeleri %2.5-43 ile en yüksek prevalansa sahiptir. Bunu Güneydoğu Asya (%0.9-%7.8), Afrika (%0.4-%4.2), Güney ve Orta Amerika (%3), Doğu Akdeniz(%1.4) ve son olarak Avrupa (%0.4) izlemektedir²⁰.

2.4.3. Patogenez

KOM çevresel, bakteriyel, konak ve genetik risk faktörleri arasındaki etkileşimden kaynaklanan multifaktörial bir hastalıktır. Kronik otitis media iki şekilde ortaya çıkabilmektedir. Hastaların bazılarında, genelde eksik tedavi nedeni ile iyileşmeyen orta kulak enfeksiyonunun sonucu olarak gelişebilmekte olup, diğerlerinde spontan veya timpanostomi tüpü yerleştirildikten sonra kulak zarının perforasyonu sonucu gelişebilir²¹.

Genellikle östaki borusu tıkanıklığı, kronik rinosinüzit veya nazofarenjit, mastoid havalanmasındaki yetersizlik ve yetersiz AOM tedavisi KOM patogenezinden sorumludur²².

2.4.4. Mikrobiyoloji

KOM'da patojenler orta kulağa ya nazofarenksten östaki borusu yolu ile, ya da intakt olmayan bir timpanik zar yoluyla dış kulak yolundan ulaşabilir. KOM'da en sık izole edilen aerobik mikroorganizmalar, *Pseudomonas aeruginosa* (%18-67), *Staf. aureus* (%14-33), *Proteus*, *Klebsiella*, *Escherichia*, *Haemophilus influenza* gibi gram negatif organizmalardır. Anaerobik mikroorganizmalar ise *Bacteroides* ve *Fusobakterium*'dur. Özellikle *Aspergillus* ve *Candida* gibi mantarların da KOM'da rol oynadığı düşünülmekte olup, özellikle sıcak ve nemli bölgelerde KOM vakalarının %50'sinde mantarlar izole edilir²³.

2.4.5. İmmunoloji

KOM gibi mukozal enfeksiyonlara karşı savunmada immunoglobulin G ve immunoglobulin A önemli faktördür. Orta kulak mukozası IgA sentezlemekte olup bakterilerin orta kulakta kolonizasyonunu engeller. IgG sınıfı immünoglobulinler, doğrudan veya kompleman aktivasyonu yoluyla fagositozu kolaylaştırır. IgG ve IgG alt sınıfı konsantrasyonları yaşa bağlıdır. Rekürren üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklar düşük spesifik IgG alt sınıfına sahip olabilir. Ancak KOM için böyle bir veri mevcut değildir²³.

İmmünoglobulinlerin etki göstermesi için temel koşul, bakteri duvarına yapışmaları olup kaplama bunun bir örneği olabilir. KOM'da genellikle bakteriler IgA ve IgG tarafından kaplanmakla birlikte, enfeksiyon etkeni *Psödomonas aeruginosa* olduğunda bu immunoglobulinler bakteri duvarına etki edemez ve kaplama görülmez. Bu, *P. aeruginosa*'nın neden olduğu enfeksiyonların tedavisinin neden bu kadar zor olduğunu açıklamaktadır²³.

KOM hastalarının orta kulak efüzyonunda yüksek düzey Interlökin-8 sitokin miktarı gösterilmiştir. Interlökin-8 Otitis Media'nın kronikleşmesinde rol oynar ve ayrıca bakteri üremesi ile de ilişkilidir. Ayrıca sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında KOM hastalarının orta kulak mukozasında artmış Tümör nekroz faktör-6, Interlökin-6, Interlökin-1beta ve Interferon-gamma protein seviyeleri bulunmuştur²⁴.

2.4.6. Patoloji

Kronik otitis media'da en erken değişiklik kuboid epitelden silyalı kolumnar epitele metaplazidir. Ancak bu metaplastik değişiklik otitis medianın diğer formlarında da mevcut olup KOM'a özgü değildir.²⁵ Enflamatuar süreç kronik faza girdiğinde en önemli değişikliklerden biri, makrofaj, lenfosit, ve plazma hücreleri gibi mononükleer hücrelerde artıştır. Mononükleer lökositler, doku yıkımını ve kronik enflamasyonun karakteristiği olan fibrozisi kolaylaştıran biyolojik olarak aktif maddeler salgılar²⁶.

Aktive edilmiş mononükleer hücreler tarafından üretilen birçok inflamatuvar mediatör ve büyüme faktörü, KOM'un sabit bir patolojik özelliği olan granülasyon dokusunun gelişimi ve proliferasyonunda önemli rol oynamaktadır. Granülasyon dokusunun kemikle temasta olduğu alanlarda kemik rezorpsiyonu ile ilişkili inflamatuvar odaklar izlenir²⁶.

Granülasyon dokusu olgunlaştıkça, bağ dokusunun sürekli proliferasyonu nedeniyle daha yoğun, daha lifli ve avasküler hale gelir. Bu süreç, orta kulağın mukoperiosteumunda fibrozise ve kemikçik zinciri arasında yapışıklıklar oluşmasına neden olabilir²⁶.

2.4.7. Kronik Otitis Media sınıflandırması

Attikoantral, tubotimpanik, güvenli ve güvenli olmayan tip KOM terimleri eski terimler olup, yerini daha basit bir sınıflandırma olan skuamöz ve mukozal tip sınıflandırmasına bırakmıştır²⁷.

Eski sınıflamaya göre klinik olarak KOM Tubotimpanik (güvenli tip) ve Attikoantral(güvenli olmayan tip) olarak ikiye ayrılmaktadır.

Tubotimpanik tip: Kulak zarında santral perforasyon mevcut olup enflamasyon orta kulak mukozasına sınırlıdır. Genel olarak kemik yapılarında defekt izlenmemektedir. Bu nedenle iyi seyirlidir²⁸.

Attikoantral tip: Marjinal veya atik tip timpanik membran perforasyonu dikkati çekmekte olup periostun tutulumu kemik erozyonlarına neden olur. Attikoantral KOM kolesteatomatöz veya non-kolesteatomatöz tipler olarak sınıflandırılabilir. Bu alt tiplerin her ikisinde de granülasyon dokusu mevcuttur; bununla birlikte kolesteatomda vakaların %90'ında kemik ve kemikçik erozyonu izlenmektedir²⁹.

Güncel sınıflamada mukozal ve skuamöz tip olarak ikiye ayrılır.

Mukozal tip Kronik Otitis Media'da altta yatan neden kulak zarının pars tensa kısmının perforasyonudur. Bu büyük olasılıkla tekrarlayan akut otitis media ile birlikte veya tek başına kronik Östaki borusu disfonksiyonundan kaynaklanmaktadır.

a) İnaktif Mukozal KOM: Aktif enflamasyon veya orta kulaktan akan püy yoktur. Mukoza tarafından üretilen pürülan madde olmadığından bu perforasyon 'kuru' perforasyon olarak isimlendirilmektedir.

b) Aktif Mukozal KOM: Orta kulak mukozasında mukopurulen akıntıya neden olan enflamasyon mevcut olup bu enflamasyon sonucu ülserasyon, granülasyon dokusu veya polipler gelişir.

Sküamöz tip KOM: Negatif orta kulak basıncının uzun süre devam etmesi kulak zarının tamamında veya bir kısmında retraksiyona neden olur. Bu retraksiyonun en sık görüldüğü yer

fibröz elemandan yoksun olan timpanik membranda pars flaccida'dır. Kulak zarının retrakte kısmına genelde retraksiyon poşu adı verilir.

a) İnaktif Sküamöz KOM: Burada zar retraksiyonuna rağmen, keratin birikim olmaz. Normalde kulak zarının skuamöz yüzeyinde oluşan keratin kulak zarının dışına doğru hareket eder. Burada retraksiyon olmasına rağmen bu keratin migrasyonu devam eder ve keratin birikimi oluşmaz. Kronik retraksiyon ise zarın fibröz tabakasının bozulmasına, atelektaziye ve zarın orta kulak kemikçiklerine yapışmasına neden olmaktadır.

b) Aktif Sküamöz KOM: Burada retraksiyon keratin maddenin migrasyonuna izin vermez ve retraksiyon poşunda artmış keratin birikimi dikketi çeker. Buna kolesteatom adı verilir. Kolesteatom lokal osteite ve kemik erozyonuna neden olan inflamatuvar bir süreç oluşturmaktadır²⁷.

2.4.8. Kolesteatom

Tanım

Kolesteatom, genellikle "yanlış yerde gelişen deri" olarak karakterize edilen, keratinize skuamöz epitelin anormal büyümesinden kaynaklanan, iyi sınırlı kistik bir lezyondur.³⁰ Kolesteatomlar genellikle tek taraflı, neoplastik olmayan, çoğunlukla destrüktif ve lokal invaziv kitlelerdir. Fibröz bir matriksle çevrili, deskuamatif keratin ve skuamöz debrisin birikmesiyle oluşan kistik bir yapı ve eşlik eden inflamatuvar reaksiyonun tipik bulguları olarak tasvir edilirler. İlk olarak literatürde 1838'de J. Müller tarafından yanlış olarak yağ dokusu tümörü(steatoma) olarak adlandırılmıştır⁴.

Epidemiyoloji

Kolesteatomun yıllık insidansı çocuklarda 100.000'de 3 ve erişkinlerde ise 100.000'de 9.2 olarak bildirilmektedir⁴. Kraniofasiyal sendromlu çocukların kolesteatom geliştirmeye yatkın oldukları ileri sürülmüştür. Özellikle yarı damaklı çocukların tahminen %0.9-5.9'unda akkiz kolesteatom gelişmektedir³¹.

Kolesteatom tipleri ve patogenezi

Kolesteatomlar üç kategoriye ayrılır: Doğuştan gelen konjenital tip, sonradan edinilen yetişkinleri ve çocukları etkileyebilen akkiz tip ve sınıflandırılmayan tip, kökeni tam olarak belirlenemeyen bir kolesteatomdur.

Konjenital kolesteatom, tipik olarak sağlam kulak zarının medialinde yer alan keratinize skuamöz epitelde genişleyen kistik bir kitledir. Doğumda var olduğu düşünülmele birlikte otore, timpanik membran perforasyonu veya geçirilmiş kulak operasyon öyküsü olmayan hastalarda genellikle bebeklik veya erken çocukluk döneminde teşhis edilmektedir. Bununla birlikte, Avrupa Otoloji ve Nörotoloji Akademisi ve Japon Otolojik Derneği (EAONO/JOS) çalışma grubu, daha önce olan otitis media veya efüzyon öyküsünün konjenital kolesteatomu dışlamadığını belirtmiştir. Konjenital kolesteatomun tanımlanmasında genellikle üzerinde uzlaşılan ek kriterler, dış kulak yolu ile devamlılık göstermemeleri ve pars flaccida ve pars tensa'nın retraksiyon göstermemesidir. EAONO/JOS çalışma grubuna göre konjenital kolesteatom genellikle orta kulağın anterosuperior kadranda yerleşim göstermekle birlikte posterosuperior kadranda veya başka yerde de izlenebilmektedir³².

Güncel olarak konjenital kolesteatom oluşumunu açıklayan tek model mevcut olmamakla birlikte kabul edilen en popüler teori 'rest' epitel teorisidir. Bu teoriye göre, normalde intakt timpan zarı arkasında yerleşim gösteren ve gestasyonel dönemin 33. Haftasında rezorbe olan epibrankial plakod, irritasyon nedeni ile involusyona uğramamaktadır.⁴ Ancak Bennet ve arkadaşlarına göre bu teori sadece kulak zarının anterosuperior kadranda oluşan kolestatomu açıklamakta olup diğer kadranslar için ek oluşum teorisine ihtiyaç duyulmaktadır³³.

Konjenital kolestatom gelişimini açıklayabilecek diğer teoriye göre, dış kulaktan gelen yassı epitel timpanik halka aracılığıyla orta kulağa göç etmektedir. İntrauterin dönem veya çocukluk döneminde kulak zarının malleus boynuna yakın olan kısmında oluşan enflamatuar hasar konjenital lezyon oluşmasına yol açan invajinasyonu tetikler. Bu nedenle bu teoriye invajinasyon teorisi adı verilmekte olup anterosuperior kadranda dışında oluşan konjenital kolesteatomları açıklayabilmektedir.³⁵



Şekil 3. Kolesteatomlu Kronik Otitis Media. Otoskop görüntüsü.³⁴

Akkiz kolesteatom'un geçirilmiş sık orta kulak enfeksiyonlarını takiben Östaki borusu disfonksiyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Konjenital tipte olduğu gibi, edinilmiş kolesteatomların oluşumunu açıklamak için çok sayıda patofizyolojik teori öne sürülmüştür, ancak henüz tüm vakaların oluşumunu açıklayan oluşum mekanizması ortaya konamamıştır. Genel olarak karmaşık mekanizma ile oluştuğuna inanılmaktadır. Bu mekanizmalar, perforasyon nedeni ile keratinize epitelin orta kulağa göç etmesine dayanmaktadır. Akkiz kolesteatom retraksiyon poş varyantı ve non-retraksiyon varyant olarak iki tipe ayrılmaktadır.

Retraksiyon poş varyantının oluşum mekanizması genelde altta yatan Östaki borusu disfonksiyonuna sekonder olup, bu durum epitimpanumun yetersiz havalanması ile sonuçlanmaktadır. Orta kulakta yetersiz aerasyona sekonder olarak gelişen negatif basınç nedeniyle pars flaccida, pars tensa veya her ikisi malleus boynuna kadar retrakte olur ve

retraksiyon poşu oluşur. Bu poşun gelişimi orta kulağın normal migratuar paternini kısıtlamakta olup, keratin artıklarının birikimi ile kesenin genişlemesini sağlar. ³⁶

Non-retraksiyon varyant akut otitis media hastalarında yaygın bulunmakta olup üç farklı oluşum mekanizması olduğu düşünülmektedir. Epitel migrasyon teorisi, skuamöz metaplazi teorisi ve bazal hücre hiperplazi teorisi.

Epitel migrasyon teorisinde öncü olan timpanik membran perforasyonunun sonucunda timpanik membranın yassı epitelinin orta kulağa göç ettiği varsayılır.

Skuamöz metaplazi teorisi, deskuamatif orta kulak epitelinin, kronik veya tekrarlayan orta kulak enflamasyonuna sekonder keratinize çok katlı yassı epitele dönüştüğünü ve böylece kolesteatom oluşumuna yol açtığını ileri sürer.

Bazal hücre hiperplazisi teorisinde, pars flaccida epitelinin bazal hücre tabakasında oluşan keratinle dolu psödopodların veya mikrokistlerin Prussak boşluğunun subepitelyumunu işgal ettiği öne sürülmektedir. ³⁷

Patoloji

Makroskopik olarak kolesteatom, beyaz renkli oval veya yuvarlak, yumuşatılmış bir madde içeren ince bir duvarlı bir kitledir. Mikroskopik düzeyde lezyon üç katmana ayrılır: kistik içerik, matriks ve perimatriks ³⁸ Kist içeriği, kolesteatomun ana bileşeni olup, sebace materyal ,pürülan veya nekrotik madde ile karıştırılmış tamamen diferansiye çekirdekli keratin skuamlardan oluşmaktadır. Kolesteatom matriksi, hiperproliferatif çok katlı skuamöz epitelden oluşur. Deride olduğu gibi, kolesteatom epiteli bazal tabaka , spinöz tabaka, granüler tabaka ve lusid tabaka içerir. En dıştaki tabaka, kolajen lifi, fibrositler ve lenfositler, histiyositler, plazma hücreleri ve nötrofil lökositler gibi enflamatuar hücreleri içeren iltihaplı bir subepitelyal bağ dokusu (granülasyon dokusu) olan perimatrikstir (lamina propria). ³⁹

Pediyatrik kolesteatom, erişkin kolesteatomundan farklı olarak daha büyük oranda hücresel perimatriks içerir. Bu, pediyatrik kolesteatomun daha invaziv ve daha az onarıcı olduğunu ortaya koymaktadır. ⁴⁰

İmmunoloji

Kolesteatom, hem kemikçik zinciri, hem de mastoid hücrelerin kemik erozyonu ile sonuçlanabilecek, intra ve ekstrakraniyal komplikasyonlara yol açabilecek bazı migratuar ve

litik özelliklere sahiptir. Kolesteatomda bildirilen sitokinler ve büyüme faktörleri şu şekildedir: Interlökin-1, Interlökin-6, Interlökin-8, Tümör nekroz faktör-alfa, Transforme büyüme faktör-alfa, Transforme büyüme faktörü-beta, Epidermal Büyüme Faktörü. Kolesteatomun agresif özelliklerini oluşturmak için farklı sitokinler arasında bir sinerji oluşmalıdır.⁴¹

Kolesteatomda, interlökin-1, interlökin 6, interlökin-17, interferon-beta ve paratiroid hormonu dahil olmak üzere, birçok upregüle edilmiş sitokin, enflamatuar kemik rezorpsiyonunu desteklediği gösterilmiştir.⁴² Yakın tarihli çalışmalar, kolesteatomlar tarafından kemik dokusunun harabiyetinde nükleer faktör kappa-B ligandı (RANKL) ve matris-metaloproteinazların (MMP'ler) reseptör aktivatörünün önemli rol oynadığını ortaya koymuştur.⁴³

2.4.9. Kronik Otitis Media Komplikasyonları

Orta kulak yarığı ve mastoid hava hücrelerinin intratemporal ve intrakranial kompartmanlara yakınlığı, bu bölgelerde bulunan yapılarda enfeksiyöz komplikasyon riskini artırır.³ Akut otitis media ve komplikasyonları küçük çocuklarda daha sık görülürken, kolesteatomlu ve kolesteatomsuz KOM'a sekonder komplikasyonlar daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde sık görülür. Üstün Osma ve arkadaşları tarafından yapılan geniş bir seride, KOM'a sekonder komplikasyonları olan hastaların %78'inde kolesteatom varlığı bulunmuştur.⁴⁴

AOM ve KOM komplikasyonları intrakraniyal ve ekstrakraniyal komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Ekstrakraniyal komplikasyonlar ayrıca ekstratemporal ve intratemporal komplikasyonlara ayrılır.

Ekstratemporal komplikasyonlar:

Subperiosteal abse: Kronik Otitis Media ile ortaya çıkan en sık ekstratemporal komplikasyon olup antrumun tıkanması, enfeksiyöz sürecin mastoid hava hücrelerinden subperiosteal alana uzanımıyla ortaya çıkmaktadır.³

Bezold absesi: Subperiosteal abseye benzer patoloji ile gelişen servikal abse olup mastoid kemik ucunda oluşan defekttan sternokleidomastoid kasının derinine uzanır. Bu abse boyunda level 2 hizasında ağrılı kitleye neden olur. Bezold absesi çocuklarda mastoiditli AOM'nin daha yaygın bir komplikasyonu olmasına rağmen, kolesteatomlu KOM'un komplikasyonu olarak ta görülebilmektedir.⁴⁵

Intratemporal komplikasyonlar:

Labirint fistül: Kolesteatomla ilişkili en sık komplikasyon olup hastaların %7'de bildirilmiştir. Labirinti örten endokondral kemiği erozyona bağlı kaybı ile karakterize edilir. ⁴⁶ Antruma yakın yerleşimi nedeni ile en sık horizontal semisirküler kanal etkilenmektedir. ⁴⁷

Mastoidit, petroz apisit ve fasial paralizi KOM'un diğer intratemporal komplikasyonlarıdır. Özellikle fasial paralizde petroz kemik timpanik segment içerisindeki fallop kanal dehissansına veya kolesteatomda bu kemik segmentinin erozyonuna bağlı olarak enflamatuvar mediatörler bu seviyedeki fasial sinir segmenti ile iştirak halinde olur. ⁴⁸

Menenjit, beyin absesi, epidural abse, otitik hidrosefali, sigmoid sinüs trombozu KOM'da görülebilen intrakranial komplikasyonlardır³.

2.4.10. Kronik Otitis Media Tedavisi

Kronik otitis media tedavisinde sadece enflamasyon nedenini ortadan kaldırmak değil, aynı zamanda devaskularizasyon gibi oluşan kronik hasarı onarmak ta yer almaktadır. ⁵ KOM tedavisinin ilk aşamasında medikal tedavi kullanılmakla birlikte her zaman başarılı olmaz. Ancak bazı hastalarda aktif süppürasyon varlığında operasyon ihtiyacını ortadan kaldırmakta olup bazı hastalarda ise cerrahi öncesi kanama, travma ve enfeksiyon riskini en aza indirme için kullanılabilir. Ayrıca topikal ve sistemik antibiyotik kullanımı sonrası enfekte mukozanın lokal debridmanı da hastalığın medikal tedavisini kapsamaktadır.

KOM'un cerrahi tedavisi iki nedenden dolayı yapılır: enfeksiyonun yok edilmesi ve ardından orta kulağın rekonstrüksiyonu. Kronik otitis media'da primer enfeksiyon lokalizasyonu mastoid olduğundan, iyileşme olmayan hastalarda mastoidektomi tedavinin bir parçasıdır.

Rekonstrüktif cerrahi, timpanoplasti adı verilen kulak zarı ve ossiküler zincirin yeniden inşasını içermekte olup yalnızca var olan enfeksiyon yeterli tedavi edilirse yapılabilir. Timpanik membran greft rekonstrüksiyonu sadece orta kulak temiz ise ve yeterli östaki borusu fonksiyonu mevcut ise başarılı olabilir. Östaki borusu fonksiyon bozukluğu mevcut ise rekonstrüksiyon, orta kulağın uzun süreli bir havalandırma tüpü kullanılarak aerasyonunu sağlamayı içermelidir. Böylelikle orta kulak negatif basınç ve greft kaybı önlenmiş olur.

Kolesteatom klinisyen tarafından hızlıca tanı konarak cerrahi tedavi gerektirir. Erken dönemde klinik olarak kolesteatomlar kulak kiri veya birikintileri ile karıştırılabilir ve otore

varlığında bile tanı atlanabilir. Kolesteatomlar ossiküler zincire, fasial sinir ve labirentlerde hasara neden olduğundan hastalığın erken teşhis ve tedavisi daha az komplikasyona neden olacaktır⁵.

2.5. Kronik Otitis Media'da Görüntüleme Yöntemleri

2.5.1. KOM Tanısında Radyografi

Schuller, Stenver, Towne ve submentovertikal projeksiyonlar, şüpheli KOM'da temporal kemiğin görüntülenmesinde en yaygın kullanılan radyografik projeksiyonlardır. Ancak mevcut görüntüleme yöntemleri ile orta kulak patolojilerinin değerlendirilmesinde direkt radyografi nadiren kullanılmaktadır. Zayıf uzamsal çözünürlükle birlikte karmaşık kafa tabanı anatomisi, radyografilerdeki daha küçük lezyonların gözden kaçırılmasını kolaylaştırır. Ayrıca, tutulumun uzanımı ve kemik erozyonu radyografilerde iyi görüntülenemez.²⁹

2.5.2. KOM Tanısında Temporal YÇBT

1980'lerde yüksek çözünürlüklü BT taramasının ortaya çıkışı, ameliyat öncesi anatominin mükemmel bir şekilde görüntülenmesine, hastalığın yaygınlığının kanıtlanmasına ve asemptomatik komplikasyonların taranmasına olanak sağlamıştır⁴⁹. Bununla birlikte, cerrahi planlamada temel bir yardımcı olarak geniş bir kabul görmemiş olup klinisyenler tarafından genelde kronik süperatif orta kulak iltihabı (KOM) komplikasyonları olan, konjenital anormalilerden şüphelenilen veya geçirilmiş operasyon nedeni ile yer işareti(landmark) kaybı olan hastalar gibi seçilmiş hastalarda istenmektedir⁴⁹.

Temporal kemik anatomisi mikroskopik yapıları içerdiğinden çözünürlük oldukça önemlidir. Yüksek çözünürlük elde etmek için kollimasyon büyük öneme sahiptir. Rutin olarak 0.6 mm'lik kollimatörler kullanılmakta olup, 1 mm'den geniş kollimasyonda çözünürlük düşük olduğundan genellikle kullanılmaz. 40 ila 64 dedektörlü tarayıcı için etkili mAs yaşa ve kafa büyüklüğüne göre ayarlanır. (Genellikle, yenidoğanlar için 150 efektif mAs, 1-10 yaş arası çocuklar için 200 efektif mAs ve yetişkinler için 320 mAs)⁵⁰.

Temporal kemik BT protokolü, bilateral temporal kemiklerin kontrastsız volümetrik BT verilerini alır ve 0,6 mm kalınlığında aksial ve koronal düzlemler ve ayrıca 0,6 mm kalınlığında superior semisirkular kanala paralel (Poschl) ve dik (Stenver) düzlemler halinde rekonstrukt

edilir. Her bir düzlem, temporal kemik üzerinde ortalanmış bir görüş alanıyla bir kemik algoritmasında yeniden yapılandırılır. Aksial 2 mm kalınlığında yumuşak doku algoritmasındaki BT görüntüleri de yumuşak dokuları değerlendirmek için her iki temporal kemiği içeren bir görüş alanıyla yeniden oluşturulur. İntravenöz kontrast madde sadece dış kulak yumuşak dokularında klinik apse şüphesi halinde veya MR görüntülemenin mümkün olmadığı durumlarda uygulanır.⁵¹

YÇBT, normal olduğu takdirde orta kulak patolojisini dışlayan yüksek duyarlılığa sahip bir tarama aracıdır. Ayrıca orta kulak ossiküler zincirin değerlendirilmesinde de üstün bir görüntüleme yöntemi olup litik değişikliklerin tanınmasında önemli yere sahiptir. Kulak zarı YÇBT'de değerlendirilebilse de, bunun için otoskopi daha güvenilirdir.⁵²

BT görüntülemeye, orta kulakta non-dependan yumuşak doku dansiteleri olarak karakterize edilen Kolesteatom süppüratif KOM ile sıklıkla birlikte görülürler ve klinik olarak olduğu kadar görüntüleme ile de birbirinden ayırmak zor olabilir. Kitle etkisi ve kemik erozyonu, kolesteatomun önemli ayırt edici özellikleridir. Skutum veya lateral epitimpanik duvara, kemikçiklere, lateral semisirküler kanala, tegmen timpani ve fasial sinirin timpanik segmentine erozyon açısından özellikle dikkat gösterilmelidir. Buna karşılık, orta kulak kemikçikleri çevresinde kalsifikasyonların varlığı kronik otitis media zemininde gelişen timpanoskleroz varlığını destekler.⁵²

2.5.3. KOM Tanısında MR

MR, üstün kontrast çözünürlüğü nedeniyle, fasiyal sinir kanalı, iç kulak yapıları ve kafa içi komplikasyonların tutulumunu araştırmak için komplike KOM vakalarında problem çözme aracı olarak hizmet eder. Ameliyat sonrası kulakta rezidüel veya tekrarlayan kolesteatomun granülasyon veya skar dokusundan ayırt etmede son derece faydalıdır.

Temporal kemiğin görüntülenmesi için hem kontrastsız bir protokol hem de kontrastlı bir protokole MR incelemesinin yapılması önerilmektedir. Klinik olarak vestibüler schwannom şüphesi mevcut ise bu hastaların değerlendirilmesinde kontrastsız protokol olan 3D T2 SPACE sekansı ve 1,25 mm kalınlığında 3D koronal T2 sekansından oluşan bir tarama çalışması yapılmaktadır.

Kontrastlı protokol için yazarlar, 3D SPACE sekansına ek olarak 3 mm kalınlıkta aksial ve koronal T1 ağırlıklı prekontrast ve T1 ağırlıklı yağ baskılanmış kontrast sonrası sekanslar

elde ederler. Bu protokol tipik olarak vestibüler schwannoma dışındaki bir bozukluk için klinik şüphe olduğunda kullanılır.⁵¹

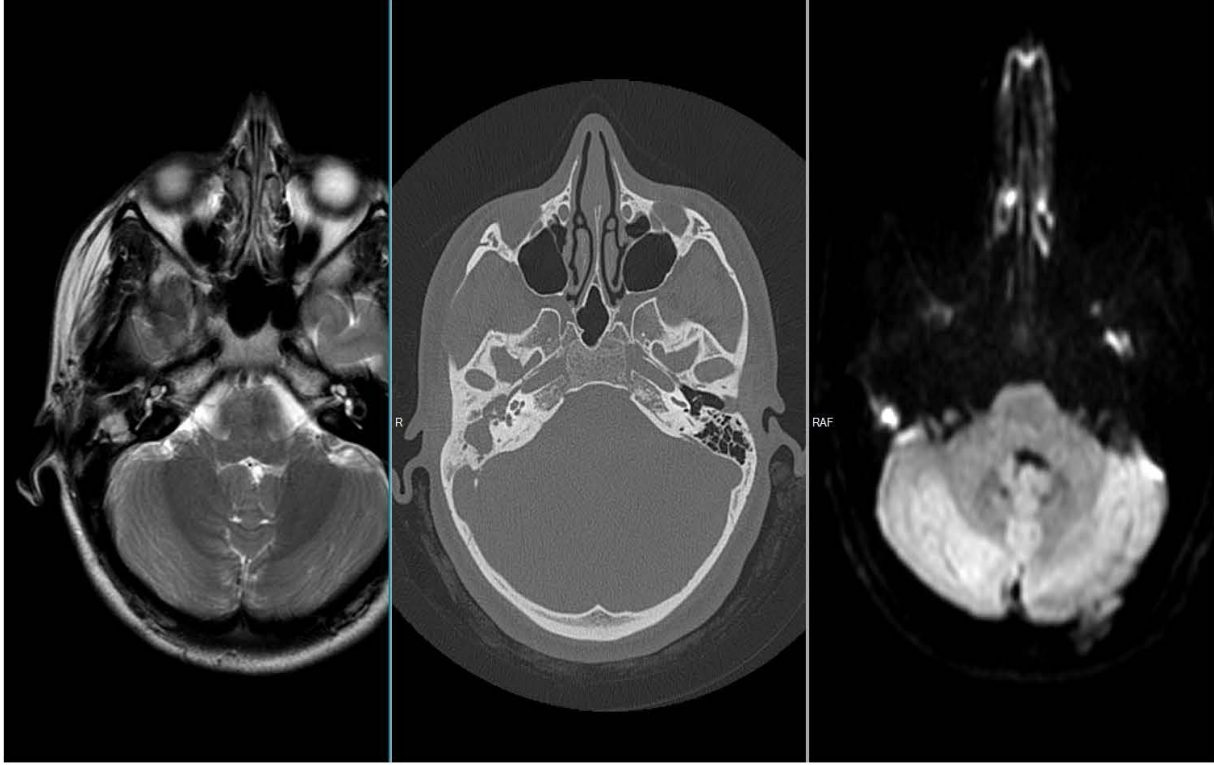
Difüzyon ağırlıklı inceleme epidermoid kistlere benzer şekilde sınırlı difüzyon gösterdiğinden, kolesteatomun orta kulağın diğer bozukluklarından ayırt edilmesinde yararlıdır. Geleneksel eko-planar DAG, kemik duyarlılığı artefaktı nedeniyle temporal kemiğin değerlendirilmesinde sınırlı olabilir. Son zamanlarda, duyarlılık artefaktını önemli ölçüde azaltan, non-eko-planar DAG sekanslarının, tekrarlayan cerrahi sonrası kolesteatomların saptanmasında yararlı olduğu ve hatta birincil saptamada yararlı olduğu kanıtlanmıştır.⁵³

2.6. Radiomiks ve Makine Öğrenmesi

2.6.1. Radiomiks

Radiomiks, insan gözü için tanınması veya ölçülmesi zor olan niceliksel bilgi çıkarmayı hedefler. Radiomiks karar destek araçları geliştirmek için tasarlanmıştır; bu nedenle, karar destek modellerinin gücünü artırmak için radyomik verileri mümkün olan diğer hasta özellikleriyle birleştirmeyi içerir. Radyomiks, standart bakım görüntülerinden maksimum bilgi elde etmeyi amaçladığından, milyonlarca hastadan alınan çok miktarda birleştiren veritabanlarının oluşturulması öngörülebilmektedir.⁵⁴

Son on yılda tıpta klinik rutin sırasında üretilen bilgilerin dijitalleştirilmesinde sürekli artış görülmektedir. Daha fazla tıbbi veri dijital formatta kullanılabilir hale geldikçe, bunların analizinde daha sofistike yazılımlar geliştirilmiştir. Tıpta, yaygın olarak bilinen genomiks, proteomiks veya metabolomiks alanlar gibi büyük veri üretiminin çeşitli yolları mevcuttur. Bu "omiks" kümelerine benzer şekilde, "radyomiks" olarak adlandırılan özel bir küme oluşturmak için görüntüleme giderek daha fazla kullanılmaktadır. Radyomiks, gelişmiş ve sezgisel olmayan matematiksel analiz yoluyla klinisyenlerin kullanımına sunulan mevcut verileri geliştirmeyi amaçlayan, tıbbi görüntülemeye kantitatif bir yaklaşımdır.



Şekil 4. Kolesteatom MR ve BT bulguları.

Soldaki görüntüde MR incemelesinde sağ epitimpanumda T2 Ağırlıklı incelemelerde hiperintens odak mevcut. Sağdaki görüntüde difüzyon ağırlıklı incelemelerde difüzyon kısıtlılığı ve ortadaki görüntüde YÇBT’de bu lokalizasyonda enflamatuvar yumuşak doku değerleri ve ossiküler zincirde erozyon mevcut.

Radyomiks, gelişmiş ve sezgisel olmayan matematiksel analiz yoluyla klinisyenlerin kullanımına sunulan mevcut verileri geliştirmeyi amaçlayan, tıbbi görüntülemeye kantitatif bir yaklaşımdır.

Onkoloji alanında yaygın olarak kullanılan radiomiks kavramı, biomedikal görüntülerin insan gözü tarafından algılanamayan hastalığa özgü bilgiler içerdiği varsayımına dayanmaktadır. Radyomiks, yapay zeka alanındaki analiz yöntemlerini kullanarak dokusal bilgileri kantifiye eder. Ek olarak, görüntü yoğunluğu, şekli veya dokudaki görsel olarak kayda değer farklılıklar, radyomiks aracılığıyla nicelendirilebilir, böylece görüntü yorumlamanın subjektif doğası aşılabılır. Bu nedenle, radyomiks, tanı süreçlerinin herhangi bir otomasyonu anlamına gelmez, bunun yerine mevcut olanlara ek veriler sağlar⁵⁵. Tipik radyomiks analizi, piksel dağılımı hakkında yararlı uzamsal bilgilere sahip boyut, şekil ve dokusal özelliklerin değerlendirilmesini içerir⁵⁶.

Radiomics iş akışı genel başlıklar halinde: görüntünün elde edilmesi, preprocessing aşaması, segmentasyon, özellik çıkarma, öznelik seçimi ve sınıflandırmadan oluşur. Sınıflandırma basamağı, seçilen özelliklerden makine öğrenme algoritmaları ile oluşturulan modellerin tanısal performanslarının değerlendirilmesini kapsar.

Kesitsel görüntüler elde edildikten sonra lezyon sınırları, yarı otomatik/otomatik segmentasyon yöntemleri ile veya manuel olarak çizilerek tariflenen bölgeden nicel görüntü özellikleri çıkarılır. Sonrasında, elde edilen kantitatif görüntü özellikleri bir seçim prosedürüne tabi tutulur. Diğer özelliklerden bağımsız olmaları, tekrarlanabilir olması ve klinik önemine göre bu özellikler arasından seçim yapılır. Seçilen özellikler daha sonra patoloji sonuçları, genetik faktörler veya tedavi sonuçları ile korelasyon açısından değerlendirilir⁵⁷. Radiomics ile özellik seçme sonrası elde edilen veri ile makine öğrenmesi modelleri oluşturma, modellerin validasyonu ve en iyi sınıflandırma yapabilen modeli seçebilmek açısından modellerin performans değerlendirmesi nihai basamaktır. Amaç, görüntüleme özelliklerini tanı, prognoz veya tedavi için öngörücü modellere dahil edebilmektir.

2.6.1.1. Görüntünün elde edilmesi

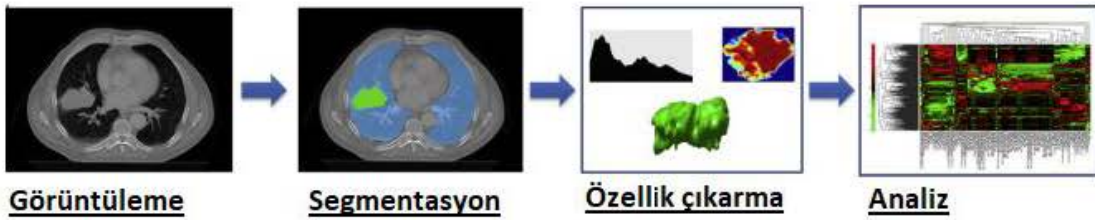
Radyomiks, BT, MRG, X-ray ve ultrasonografi dahil olmak üzere çeşitli görüntüleme tekniklerine uygulanabilir. Günümüzde kullanımda olan çeşitli görüntü elde edinme teknikleri vardır. Ayrıca, farklı firmalar ihtiyaca göre her kurumda özelleştirilmiş çeşitli görüntü rekonstrüksiyon yöntemleri sunar. Bu sadece çok kurumlu ölçekte değil, aynı kurumda da sorun teşkil etmektedir. Vizuel analizde genellikle göz ardı edilse de, görüntünün farklı şekilde elde edilmesi ve farklı görüntü analiz tekniklerinin kullanılması radyomiks analizinde büyük etkiye sahip olabilir, çünkü bu işlem piksel veya voksel düzeyinde bir işlem olup doku analizini etkileyebilir. Bu farklılıklar radyomiks analizlerde bağımsız veri setlerinde tutarsız sonuçlara yol açabilmekte olup bu durum radiomiks analizin en önemli sorunlarından biridir.

Öte yandan, farklı protokollerden elde edilen görüntülere bile uygulanabilen en doğru radyomiks modelleri oluşturmak primer hedefimiz olup bunun için görüntüleme yöntemlerinin kendine has özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır.⁵⁶

2.6.1.2. Preprocessing

Radyomiks, bazı görüntü parametrelerine bağımlıdır. Bir görüntüleme yönteminde ele alınması gereken esas parametreler, piksel/voksellerin boyutu⁵⁸, gri seviyelerin sayısı değer aralığıdır⁵⁹. Ayrıca MRG'de sinyal şiddeti düzensizliği giderilmelidir⁶⁰. Gri seviye değerlerinin normalizasyonu için ± 3 sigma normalizasyonu en yaygın kullanılan yöntemdir.

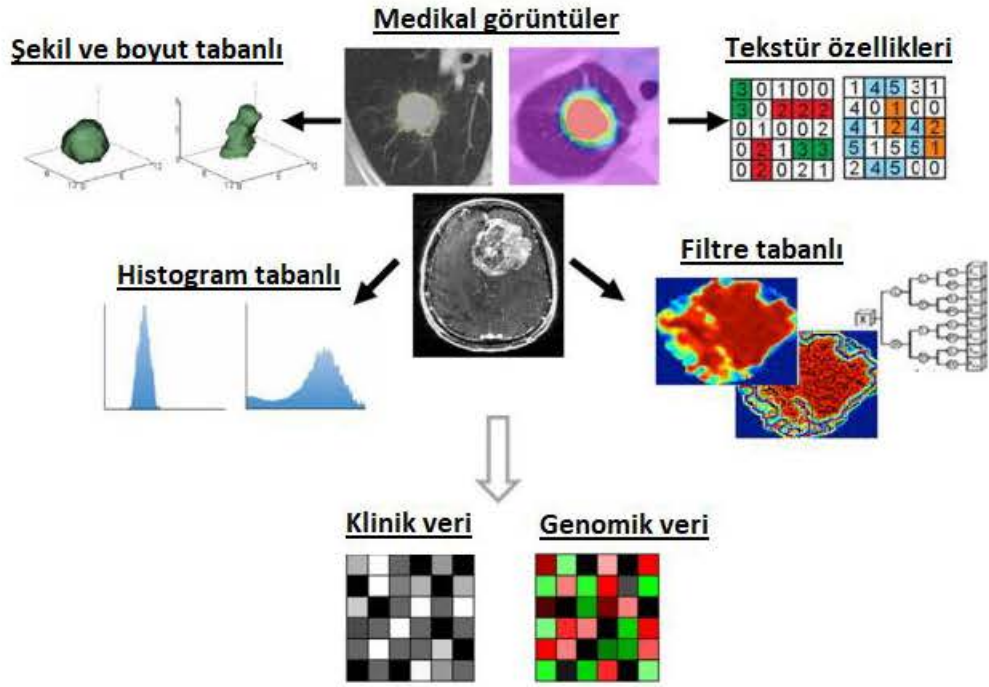
Piksel yeniden örnekleme, doğrusal ve kübik B-spline interpolasyonu gibi çeşitli interpolasyon yöntemleri kullanılarak yapılabilir⁶¹. Farklı yazılım programları, sabit kutu boyutu ve sabit kutu numarası⁶² gibi farklı ayrıklaştırma yöntemleri sunar. N3 ve N4 bias alan düzeltme algoritmaları, sinyal yoğunluğu düzensizliğini önlemek için yaygın olarak kullanılan tekniklerdir⁶³.



Şekil 5. Radyomiks iş akışı. 57

2.6.1.3. Segmentasyon

Öznitelikler çoğunlukla parçalanmış alanlardan veya hacimlerden çıkarıldığı için, radyomiksteki en kritik adım bölütleme işlemidir. Bölütleme işlemi, bazı lezyonların çok belirsiz bir sınıra sahip olması nedeniyle zor olup manuel olarak yapılan segmentasyon uzmanlar tarafından gerçekleştirilmesi koşuluyla altın standart olarak kabul edilir. Diğer taraftan, manuel bölütleme okuyucu içi ve okuyucular arası değişkenliğe tabidir. Bu nedenle birkaç otomatik ve yarı otomatik yöntem şu şekilde tanımlanmıştır: aktif kontur (yılan) yöntemleri⁶⁴, seviye yöntemleri ayarla⁶⁵, bölge tabanlı yöntemler⁶⁶, grafik tabanlı yöntemler⁶⁷ ve derin öğrenmeye dayalı yöntemler⁶⁸. Otomatik segmentasyon teknikleri objektif olmakla birlikte görüntülerde artefakt varlığında ve lezyonların belirgin heterojen olması halinde hataya eğilimlidirler.



Şekil 6. Radiomiks iş akışı⁶⁹

Tümörlerin içindeki tıbbi görüntülerden şekil/boyut tabanlı, histogram tabanlı, filtre tabanlı ve dokusal özellikler gibi çeşitli radyomik özellikler çıkarılabilir. Radyomik özellikler daha sonra klinik ve genomik verilerle karşılaştırılır.

2.6.1.4. Özellik çıkarma

Radyomiks özellikler kabaca alt gruplara ayrılabilir⁷⁰:

- (1) Histogram ve tekstür tabanlı grup
- (2) Model tabanlı;
- (3) Dönüşüm tabanlı; ve
- (4) Şekil tabanlı.

Ayrıca doku özellikleri, tekstür matris tasarımında yer alan vokselle sayısına göre birinci, ikinci ve daha yüksek sıra olarak kategorize edilir⁷¹. Birinci sıra histogram analizi, piksellerin konumunu kullanmaz ve gri değerler arasında uzamsal karşılıklı ilişkiye dair bilgiyi hesaba

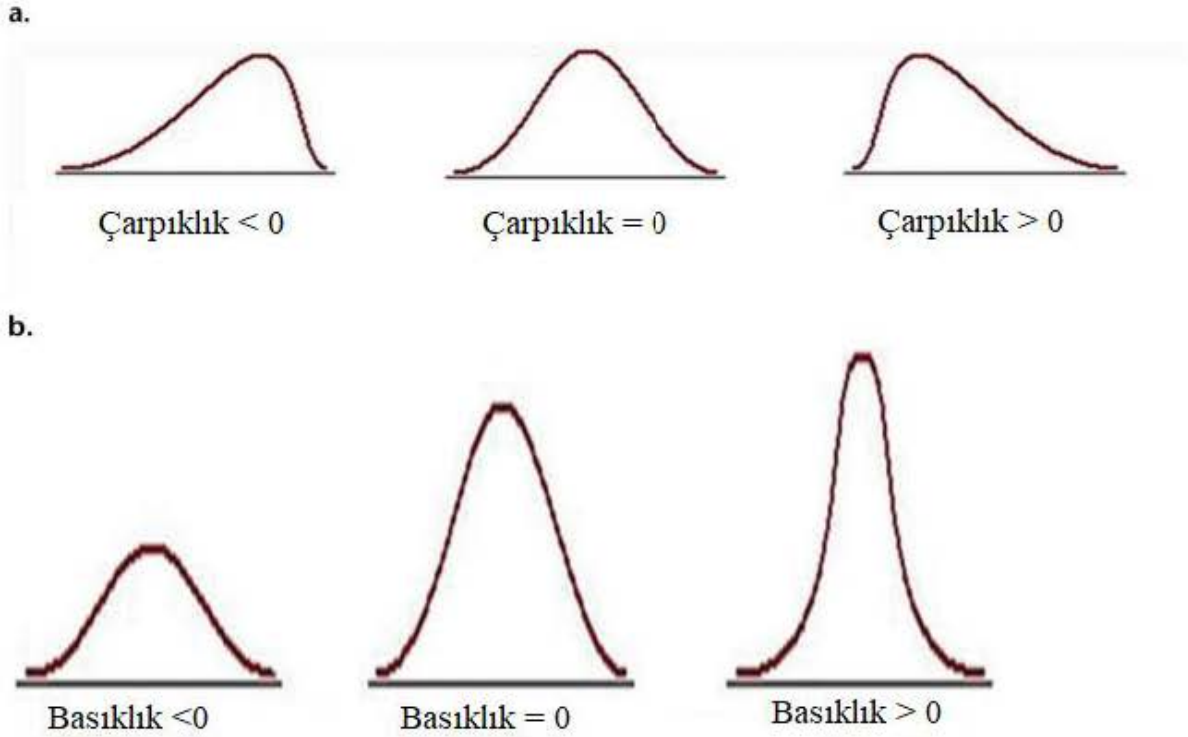
katmaz⁷². Daha yüksek sıra doku özellikleri, 3 veya daha fazla vokselin karşılıklı ilişkilerine dayalı olarak hesaplanan birkaç doku matrisinden hesaplanır⁷¹.

Histogram tabanlı grup: En basit istatistiksel tanımlayıcılar, gri seviye histograma dayalıdır ve gri seviyeli ortalama, maksimum, minimum, varyans ve persantil değerleri içerir. Bu özellikler, tek piksel/voksel analizlerine dayandığından, birinci sıra tekstür özellikleri olarak adlandırılırlar. Daha karmaşık özellikler, verilerin yoğunluk dağılımının şeklini tanımlayan Çarpıklık (Skewness) ve Basıklığı/(Kurtosis) içerir: Çarpıklık veri dağılım eğrisinin asimetrisini sola (negatif eğrilik, ortalamanın altında) veya sağa (ortalamanın üzerinde pozitif eğrilik) yansıtır; Basıklık ise Gauss dağılımına göre bir veri dağılımının basıklığı ve sivrilğini yansıtır. Diğer özellikler arasında Entropi ve Tekdüzelik (Uniformity) yer alır⁷³.

Doku tabanlı grup:

Mutlak Gradyan: Radyomiks tekstür tanımına basit bir yaklaşım, gri düzey yoğunluk dalgalanmalarının derecesini yansıtan mutlak gradyanın analizidir. İki komşu piksel/voksel için, biri siyah ve diğeri beyazsa gradyan en yüksekken, her iki piksel de siyahsa (veya her ikisi de beyazsa) o konumdaki gradyan sıfırdır. Histogram özelliklerine benzer şekilde, gradyan özellikler gradyan ortalaması, çarpıklık (skewness), basıklık(kurtosis) ve varyans terimlerini içerir⁷³.

Grey Level Co-occurrence Matrix (GLCM): GLCM, ikinci sıra gri seviye histogramdır. GLCM, belirli intensiteye sahip ve belirtilen bir uzamsal ilişkideki voksel çiftlerinin sıklığını belirtir ve farklı yerlerdeki iki farklı pikseli karşılaştırır. ⁷⁴ GLCM özellikleri şunları içerir: Entropi(gri-level rastgelelik ölçüsü), gri düzey homojenliği veya düzeni yansıtan Açısıl İkinci Moment (Homojenite) ve bir piksel/voksel çiftine ait pikseller/vokseller arasındaki gri düzey yoğunluk farklarını vurgulayan Kontrast.



Şekil 7. Çarpıklık ve Basıklık gösteren histogram⁷²

Grey Level Run-Length Matrix (GLRLM). GLRLM, bir veya daha fazla yönde, aynı gri düzey değere sahip ardışık piksel dizilerinin dağılımı hakkında bilgi sağlamaktadır. GLRLM özellikleri arasında, ROI içindeki çalışmaların bir parçası olan piksellerin/voksellerin yüzdesini değerlendiren ve bu nedenle "grenliliği" yansıtan Fraksiyon; Sırasıyla uzun ve kısa dönem sayılarının varlığına göre ağırlıklandırılan 'Long and Short Run Emphasis Moments', sırasıyla farklı gri seviyeler ve çalışma uzunlukları üzerindeki çalıştırmaların dağılımını değerlendiren 'Gray-Level and Run-Length Non-Uniformity' yer almaktadır⁷³.

Grey Level Size Zone Matrix (GLSZM): belirli bir yönde aynı gri seviyeli voksellerin uzunluğundan ziyade aynı gri seviyeli devam eden voksellerin alanının boyutunu göz önünde bulundurarak oluşturulan matristir.

Neighborhood grey tone difference matrix (NGTDM), her bir vokseller ve belirli bir mesafe içindeki komşu vokseller arasındaki farkları hesaplayan yüksek dereceli tekstür matrislerinden biridir.⁷¹ Temel özellikler şunlardır: coarseness(kabalık), busyness ve complexity (karmaşıklık). Coarseness, merkezi piksel/vokseller ve çevresi arasındaki gri seviye

farkını yansıtır ve böylece gri seviye yoğunluklarındaki uzamsal değişim oranını yakalar. Mesela, nispeten uniform gri seviye değerlerine sahip alanlar daha yüksek coarseness(kabalık) değerindedir. Öte yandan busyness, merkezi piksel/voksel ve komşuları arasındaki hızlı gri seviye değer değişikliklerini yansıtır. Yani, farklı gri-seviye intesiteye sahip küçük alanların busyness değeri yüksek olacaktır⁷³.

2.6.2. Makine Öğrenmesi

Makine öğrenimi, açık bir belirtim olmaksızın verilerdeki kalıpları tanımlayabilen algoritmalar geliştirmeye odaklanan bir yapay zeka alt türüdür. Denetimli ve denetimsiz öğrenme olarak iki alt sınıfa ayrılır. Denetimli öğrenme algoritmaları etiketlenmiş veriler üzerinden sınıflandırma veya tahmin problemleri için kullanılmaktadır. En yaygın denetimli makine öğrenimi yöntemleri, Lojistik Regresyon, destek vektör makineleri (SVM'ler), Naive Bayes, karar ağaçları ve random forest yöntemleridir.

Denetimsiz makine öğrenimi algoritmaları ile insanlar tarafından bilinmeyen, etiketlenmemiş veri kümeleri oluşturulmaktadır. En yaygın denetimsiz makine öğrenimi yöntemleri arasında K-ortalamlar, ortalama kaydırma, yakınlık yayılımı, hiyerarşik kümeleme, Gauss modelleme ve selforganizing haritalar bulunur.

Destek vektör makineleri(SVM) ve random forest, bir nesneyi farklı kategorilerde sınıflandırmak için yararlı olan nispeten basit denetimli makine öğrenimi algoritmalarıdır. SVM algoritması, yüksek boyutlu bir uzayda (hiperdüzlem) bir karar düzlemi oluşturup sınıflar arasındaki marjı maksimize etmeye yarayan düzlemi bulmaya çalışır. Random forest algoritmaları, birden fazla karar ağacı geliştirmekte olup daha doğru bir tahmin sağlamak için bu verileri birleştirir. En yaygın yapay zeka algoritmalarından biri olup sınıflandırma ve regresyon için kullanılabilir.

Modellerin performansını analiz etmek için en yaygın kullanılan istatistiksel testlerden biri, sınıflandırma modelinin tüm sınıflandırma eşiklerindeki performansını gösteren ROC Eğrisidir. Bu ölçüt temel olarak gerçek pozitif ve yanlış pozitif oranlarına bağlı olup ROC Eğrisinin Altındaki Alan (AUC), 0 ve 1 arasındaki değeri ifade eder. Bu sayı bire ne kadar yakınsa, sınıflandırma algoritmasının performansı o kadar iyidir⁷⁵.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya başlamadan önce İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Akademik Kurul onayı ve İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu izni alınmıştır. (23.12.2022 tarihli 2022/2152 no'lu dosya numarası)

3.1. Çalışma Grubu

2018-2022 yılları arası İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kulak, Burun, Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda operasyon sonucu kolesteatomlu ve kolesteatomsuz KOM tanısı almış hastalara ait preoperatif temporal yüksek çözünürlü Bilgisayarlı Tomografi BT görüntülemeleri bulunan hastalar değerlendirildi. Orta kulak boşluğunda enflamatuvar yumuşak doku değerleri mevcut olan 46 kolesteatomlu ve 39 kolesteatomsuz kronik otitis media tanılı toplam 85 hasta retrospektif değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

Kolesteatom ve non-kolesteatom KOM nedeni ile opere edilerek verifiye edilen, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YÇBT) incelemesinde orta kulak boşluğunda enflamatuvar yumuşak doku komponenti bulunan hastalar.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

Preoperatif görüntüsü bulunmayan

Postoperatif patolojik tanısı bilinmeyen

Yüksek rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi incelemesinde orta kulak boşluğunda enflamatuvar yumuşak doku komponenti bulunmayan

Yüksek rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi incelemesinde görüntüleri artefaktlı olan hastalar

3.2. Temporal YÇBT Görüntüleme Protokolü

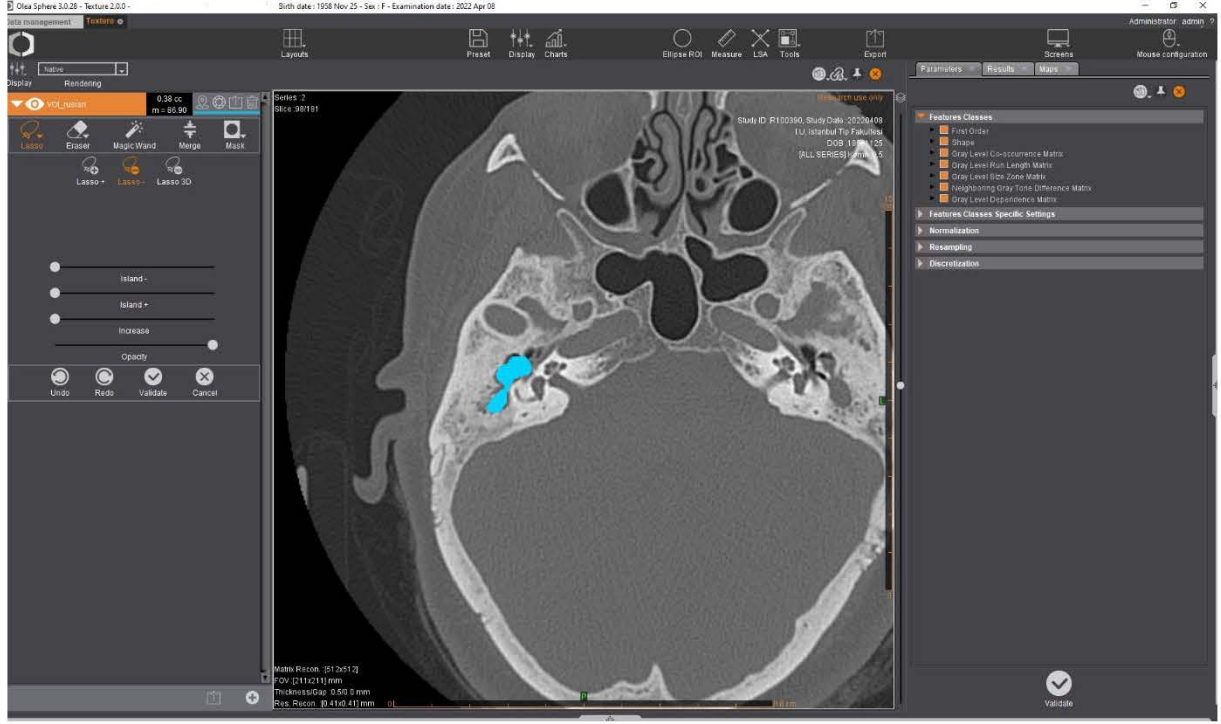
Hastaların preoperatif BT'leri İstanbul Üniversitesi ITF Radyoloji kliniğinde 640 kesitli BT (Aquilion ONE GENESIS, Canon Medical Systems) marka ve model bilgisayarlı

tomografide elde edilmiştir. Bilgisayarlı tomografi çekimleri kontrastsız olup sırtüstü pozisyonda aksiyel planda 0,5 mm kesit kalınlığında, 120 kV parametreleri kullanılarak yapıldı. Ölçümlerde pencere aralığı olarak temporal kemik penceresi seçilmiştir.

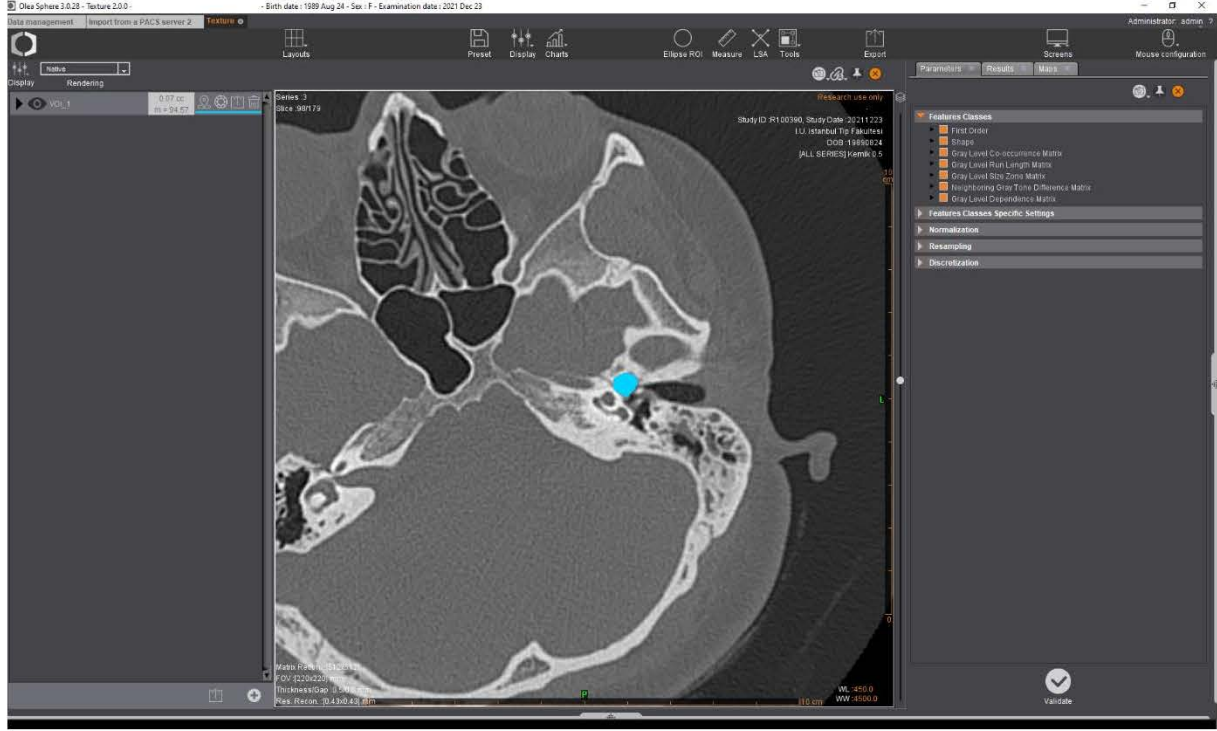
3.3. Tekstür Analizi Protokolü

Orta kulak boşluğunda enflamatuvar yumuşak doku değerleri bulunan hastaların elde edilen YÇBT görüntüleri OLEA SPHERE 3.0 uygulaması kullanılarak 3 boyutlu olarak segmente edilerek orta kulak boşluğunda bulunan enflamatuvar dansiteler tespit edildi ve tüm kesitlerde manuel olarak 3D ROI ile işaretlenerek 3 boyutlu VOİ'ler (Volume of Interest) 2 radyolog tarafından elde olundu. Çizim yapılırken mastoid boşluğundaki effüzyon ile uyumlu olabilecek düşük dansiteli alanlar ROI içerisine alınmamıştır. Görüntüler normalize edilerek, aykırı pikseller +/-3 sigma tekniği ile çıkarıldı. Pikseller yeniden şekillendirildi, gri seviyeler diskretize edildi. Tekstür analizi parametrelerinden kolesteatomlu ve kolesteatomsuz grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren özellikler saptandı. Segmentasyon sonrasında programın PyRadiomics tabanlı Radiomics modülünde elde edilen volümlerden özellik çıkarmadan önce, tüm olgularda aynı olmak üzere, modülün resampling başlığı altındaki bin width değeri sabit olarak 0,05 değerinde tutuldu. Bu işlemlerle özellik çıkarmadan önce olgular arasında belirli bir standardizasyon, daha çok sayıda veri ve radiomics veri setinde yüksek boyutluluk yakalamak amaçlandı. Çizilen ROI'lere ait histogram, GLCM, GLRM, NGTDM, GLZLM matrisleri oluşturularak; birincil, ikincil ve yüksek sıralı istatistiksel hesaplamalar ile tekstür parametreleri niceliksel olarak elde edilmiştir. BT görüntülerinde her bir hastaya ait 111 öznitelik (17 shape, 19 first order, 24 GLCM, 5 NGTDM, 16 GLRLM, 16 GLSZM, 14 GLDM) çıkarıldı.

Öznitelik seçilimi aşamasında, intra-class correlations (ICC) analizi (threshold 0.75) ile tekrarlanabilir öznitelikler seçildi. Pearson korelasyon değerine göre birbiri ile 0.7'den fazla korelasyon göstermeyen öznitelikler üçüncü aşamaya alındı. Son aşamada wrapper tabanlı ardışık öznitelik seçim algoritması (AÖS) kullanılarak öznitelikler seçildi. Lojistik Regresyon (LR) algoritmaları ve Destek vektör makineleri (SVM) yöntemleri kullanılarak modeller oluşturuldu. Çift katmanlı çapraz validasyon tekniği ile modellerin optimizasyonu sonrasında validasyonu yapıldı.



Şekil 8. OLEA Sphere uygulamasında kolesteatomlu otitis media hastasının Temporal YÇBT görüntüleri üzerinde serbest elle çizilmiş ROI



Şekil 9. OLEA Sphere uygulamasında kolesteatomsuz otitis media hastasının Temporal YÇBT görüntüleri üzerinde serbest elle çizilmiş ROI

Tablo 1. Olea sphere uygulamasından aynı hasta için çıkarılan özneliklerin tablosu

Patient name+A1:B58	*****
Study ID	R100390
Study date	20220124
Study description	BT, TEMPORAL KEMİK - BILATERAL
Series time	192722.032
Series description	Kemik 0.5
Original Shape Mesh Volume	355.1666666666667
Original Shape Voxel Volume	369.0
Original Shape Surface Area	429.3764495446171
Original Shape Surface Area to Volume Ratio	1.2089435463480538
Original Shape Sphericity	0.5648511754048996
Original Shape Compactness 1	0.02252163585115519
Original Shape Compactness 2	0.1802196369447395
Original Shape Spherical Disproportion	1.7703778332109776
Original Shape Maximum 3D Diameter	21.42428528562855
Original Shape Maximum 2D Diameter Slice	21.400934559032695

Original Shape Maximum 3D Diameter	21.42428528562855
Original Shape Maximum 2D Diameter Slice	21.400934559032695
Original Shape Maximum 2D Diameter Column	12.36931687685298
Original Shape Maximum 2D Diameter Row	13.341664064126334
Original Shape Major Axis Length	20.273434940403664
Original Shape Minor Axis Length	7.776037887512043
Original Shape Least Axis Length	5.004032186237191
Original Shape Elongation	0.3835579866150306
Original Shape Flatness	0.24682705229514276
Original First Order Energy	480.08743481299086
Original First Order Total Energy	480.08743481299086
Original First Order Entropy	4.7042976262571425
Original First Order Minimum	-0.8284899122939753
Original First Order 10th Percentile	0.6788220893094906
Original First Order 90th Percentile	1.5865549586935828
Original First Order Maximum	2.8284899248131854
Original First Order Mean	1.04232930226664
Original First Order Median	0.9622501722102254
Original First Order Interquartile Range	0.3124981440042597
Original First Order Range	3.6569798371071607
Original First Order Mean Absolute Deviation	0.30169501088542855
Original First Order Robust Mean Absolute Deviation	0.15313230612798556
Original First Order Root Mean Squared	1.1406357695788756
Original First Order Standard Deviation	0.4632489443907382
Original First Order Skewness	0.6429073221952166
Original First Order Kurtosis	6.865293586825447
Original First Order Variance	0.21459958447913327
Original First Order Uniformity	0.05892289275196276
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Autocorrelation	1478.560316210615
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Joint Average	38.28586877674104
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Cluster Prominence	266244.3544982006
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Cluster Shade	2151.424539267005
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Cluster Tendency	193.1304251451729
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Contrast	142.24709770996114
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Correlation	0.15102128675260434
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Difference Average	7.66258225747948
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Difference Entropy	4.257825230803679
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Difference Variance	82.9596992713139
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Joint Energy	0.007127693139402471
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Joint Entropy	7.625268704820003
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Informal Measure of Correlation 1	-0.3295795365712728
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Informal Measure of Correlation 2	0.9745610820667705
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Inverse Difference Moment	0.19070252806868604
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Maximal Correlation Coefficient	0.9363691826369503

Original Gray Level Co-occurrence Matrix Inverse Difference Moment Normalized	0.9778017578834604
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Inverse Difference	0.272240277407442
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Inverse Difference Normalized	0.915536572191939
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Inverse Variance	0.18631276893693563
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Maximum Probability	0.024247759338461787
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Sum Average	76.57173755348207
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Sum Entropy	5.132577044155225
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Sum of Squares	83.84438071378348
Original Gray Level Run Length Matrix Short Run Emphasis	0.9630932404289521
Original Gray Level Run Length Matrix Long Run Emphasis	1.1629567664842153
Original Gray Level Run Length Matrix Gray Level Non Uniformity	19.734302419318666
Original Gray Level Run Length Matrix Gray Level Non Uniformity Normalized	0.05623938323165313
Original Gray Level Run Length Matrix Run Length Non Uniformity	318.4848936533402
Original Gray Level Run Length Matrix Run Length Non Uniformity Normalized	0.9074606105856462
Original Gray Level Run Length Matrix Run Percentage	0.9508025849489266
Original Gray Level Run Length Matrix Gray Level Variance	90.05758196507216
Original Gray Level Run Length Matrix Run Variance	0.05614151316460755
Original Gray Level Run Length Matrix Run Entropy	4.984179598223073
Original Gray Level Run Length Matrix Low Gray Level Run Emphasis	0.003794544078871881
Original Gray Level Run Length Matrix High Gray Level Run Emphasis	1568.2063820185615
Original Gray Level Run Length Matrix Short Run Low Gray Level Emphasis	0.003765937014874126
Original Gray Level Run Length Matrix Short Run High Gray Level Emphasis	1518.6790016797188
Original Gray Level Run Length Matrix Long Run Low Gray Level Emphasis	0.0039204490842262235
Original Gray Level Run Length Matrix Long Run High Gray Level Emphasis	1786.8926865633161
Original Gray Level Size Zone Matrix Small Area Emphasis	0.7886376772589166
Original Gray Level Size Zone Matrix Large Area Emphasis	9.96551724137931
Original Gray Level Size Zone Matrix Gray Level Non Uniformity	7.12807881773399
Original Gray Level Size Zone Matrix Gray Level Non Uniformity Normalized	0.035113688757310295
Original Gray Level Size Zone Matrix Size Zone Non Uniformity	117.88669950738917
Original Gray Level Size Zone Matrix Size Zone Non Uniformity Normalized	0.5807226576718678
Original Gray Level Size Zone Matrix Zone Percentage	0.5501355013550135
Original Gray Level Size Zone Matrix Gray Level Variance	141.62930427819168
Original Gray Level Size Zone Matrix Zone Variance	6.661360382440729
Original Gray Level Size Zone Matrix Zone Entropy	6.050188905906918
Original Gray Level Size Zone Matrix Low Gray Level Zone Emphasis	0.0059977003595270495
Original Gray Level Size Zone Matrix High Gray Level Zone Emphasis	1712.9901477832511
Original Gray Level Size Zone Matrix Small Area Low Gray Level Emphasis	0.005832056095715506

Original Gray Level Size Zone Matrix Small Area High Gray Level Emphasis	1409.1437770408863
Original Gray Level Size Zone Matrix Large Area Low Gray Level Emphasis	0.01284798836676148
Original Gray Level Size Zone Matrix Large Area High Gray Level Emphasis	13678.093596059114
Original Neighboring Gray Tone Difference Matrix Coarseness	0.015160666297946932
Original Neighboring Gray Tone Difference Matrix Contrast	0.3016113364424124
Original Neighboring Gray Tone Difference Matrix Busyness	0.02394148789249557
Original Neighboring Gray Tone Difference Matrix Complexity	7866.646415786427
Original Neighboring Gray Tone Difference Matrix Strength	26.00413258247595
Original Gray Level Dependence Matrix Small Dependence Emphasis	0.49818122461269965
Original Gray Level Dependence Matrix Large Dependence Emphasis	7.303523035230352
Original Gray Level Dependence Matrix Gray Level Non Uniformity	21.742547425474253
Original Gray Level Dependence Matrix Dependence Non Uniformity	97.5691056910569
Original Gray Level Dependence Matrix Dependence Non Uniformity Normalized	0.26441492057196997
Original Gray Level Dependence Matrix Gray Level Variance	86.34119902174632
Original Gray Level Dependence Matrix Dependence Variance	2.1090767547241867
Original Gray Level Dependence Matrix Dependence Entropy	6.252217394300234
Original Gray Level Dependence Matrix Low Gray Level Emphasis	0.003645365812427218
Original Gray Level Dependence Matrix High Gray Level Emphasis	1557.0325203252032
Original Gray Level Dependence Matrix Small Dependence Low Gray Level Emphasis	0.003257809475617461
Original Gray Level Dependence Matrix Small Dependence High Gray Level Emphasis	8.657.868.648.181.940
Original Gray Level Dependence Matrix Large Dependence Low Gray Level Emphasis	0.008548601929604492
Original Gray Level Dependence Matrix Large Dependence High Gray Level Emphasis	9882.046070460705

3.4. Özellik Seçme ve Sınıflandırma

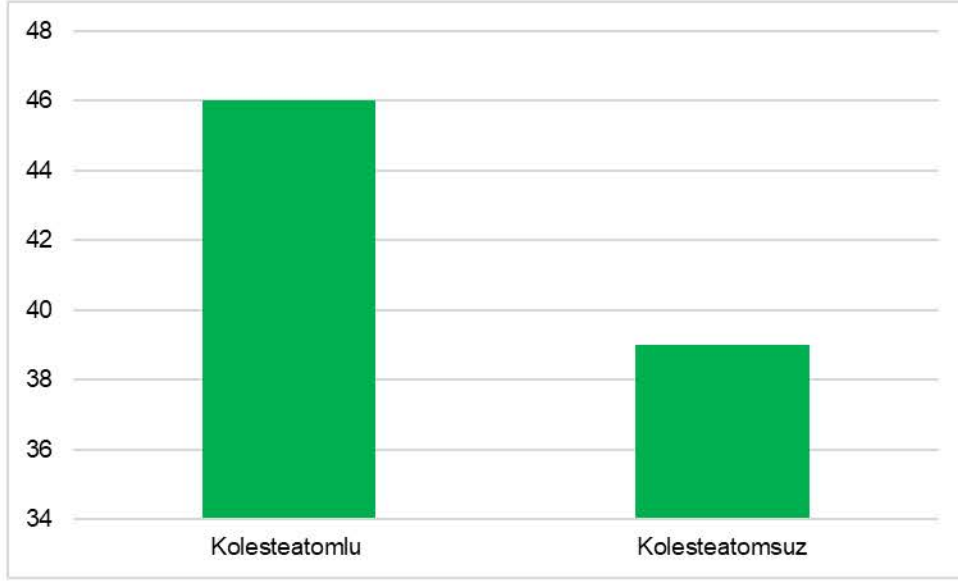
Her olguda BT, görüntülerden her biri için 111 öznelik mevcut olup, tekstür analizinde 111 öznelikten 56 tanesi Mann-Whitney ve Student-T testlerinde anlamlı farklılık göstermekteydi. ICC analizi sonrasında bu parametrelerden 44'ü 0.75 üzerinde bulundu. Pearson korelasyon analizi ve wrapper tabanlı ardışık öznelik seçimi sonrasında 9 öznelik seçildi. SVM ve LR olmak üzere 2 ayrı Makine Öğrenmesi algoritması ile sınıflandırma yapıldı. Çift katmanlı çapraz validasyon tekniği ile modellerin optimizasyonu sonrasında validasyonu yapıldı. Makine öğrenmesi modellerinin performansının değerlendirilmesinde AUC, sensitivite (duyarlılık) ve spesifite (özgülük), PPD ve NPD değerleri kullanıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel veriler IBM SPSS Statistics 26.0 ve Python programları aracılığıyla analiz edilmiştir. Veriler tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum) ile değerlendirildi. Kantitatif verilerin normal dağılıma uygunlukları histogram, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren nicel değişkenli iki grubun karşılaştırılmasında Student-t testi kullanılmış olup normal dağılım göstermeyen nicel değişkenli iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U test kullanıldı. Student's t testi yapılmadan önce varyansların homojenitesi Levene testi aracılığıyla değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Öznitelik seçilimi aşamasında, intra-class correlations (ICC) analizi ile tekrarlanabilir öznitelikler seçildi. ICC için anlamlılık 0,75 ve üzeri olarak kabul edildi. Nicel değişkenlerin ilişkisinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Pearson korelasyon katsayılarına göre birbiri ile 0.7'den fazla korelasyon göstermeyen öznitelikler üçüncü aşamaya alındı. Ardından wrapper tabanlı Ardışık Öznitelik Seçim sonrasında Lojistik Regresyon(LR) algoritmaları ve Destek vektör makineleri(SVM) yöntemleri kullanılarak modeller oluşturuldu.

Bu testler sonucunda kolesteatomda ve kolesteatomsuz otitis mediada istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren özellikler Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analizi ile incelendi; AUC, duyarlılık ve özgüllük, PPD ve NPD değerleri hesaplandı.

4. BULGULAR



Şekil 10. Kolesteatomlu ve kolesteatomsuz hasta sayıları



Şekil 11. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Tablo 2 Kolesteatom ve Non-kolesteatom hastalarının tanımlayıcı özellikleri

		<i>Kolesteatom</i>	<i>Non-Kolesteatom KOM</i>
Hasta Sayısı		<u>46</u>	<u>39</u>
Etkilenen taraf		<u>Sol: 24</u> <u>Sağ:22</u>	<u>Sol:20</u> <u>Sağ:19</u>
Yaş	Ortalama ±Standart Sapma	37,847±17,688	38,416±13.55

Tablo 3. Kolesteatom ve non-kolesteatom KOM'da grupta anlamlı farklılık gösteren Şekil(Shape) özellikleri

Şekil özellikleri	Kolesteatom	n	1.gözlemci			2.gözlemci			ICC
			Ort	SS	p	Ort	SS	p	
Mesh Volume	var	46	285,7618	211,3212	<0,001	308,8598	230,0054	<0,001	0,91
	yok	39	117,9647	110,300		54,4474	43,7025		

Voxel Volume	var	46	298,826 1	215,097 4	<0,001	287,7261	262,46 12	<0, 001	0,85
	yok	39	130,846 2	114,924 4		64,4359	49,712 8		
Compactness 2	var	46	0,1938	0,1111	0,003	0,2745	0,1184	0,00 6	0,8
	yok	39	0,2578	0,1112		0,2155	0,1344		
Surface area to volume ratio	var	46	1,3740	0,9076	<0,001	1,4674	0,6471	<0, 001	0,77
	yok	39	2,3191	0,4464		2,5031	1,1233		
Spherical Disproportion	var	46	1,6326	0,2283	0,001 ^a	1,7445	0,2405	0,04 9 ^a	0,84
	yok	39	1,8363	0,3112		1,8804	0,3820		
Flatness	var	46	0,4123	0,1379	0,001 ^a	0,4403	0,1505	<0, 001	0,76
	yok	39	0,3152	0,1311		0,3209	0,1486		
Maximum 2D Diameter Column	var	46	11,9939	3,6108	0,007 ^a	12,7706	3,8315	<0, 001	0,84
	yok	39	9,7290	3,9219		8,9675	3,9115		
Minor Axis Length	var	46	8,0056	1,9661	0,001 ^a	8,5302	2,0702	<0, 001	0,78
	yok	39	6,3770	2,3747		5,5477	2,4536		
	var	46	5,0412	1,6328		5,3678	1,7597		0,83

Least Axis Length	yok	39	3,8120	1,6093	0,001 ^a	3,3725	1,7169	<0,001	
Maximum 2D Diameter Row	var	46	11,0011	3,6108	0,008 ^a	11,7437	3,1983	<0,001	0,75
	yok	39	9,7290	3,9219		7,7836	3,5863		

^aStudent-t Test

Tablo 4. Kolesteatom ve non-kolesteatom KOM'da grupta anlamlı farklılık gösteren histogram(first order) özellikleri

Histogram özellikleri	Kolesteatom	1.gözlemci				2.gözlemci			ICC
		n	Ort	SS	p	Ort	SS	p	
Total Energy	var	46	295,7580	229,5915	<0,001	313,4773	242,9693	<0,001	0,91
	yok	39	126,4975	136,1417		72,5568	77,4707		
10th Percentile	var	46	0,6019	0,2010	0,001 ^a	0,6288	0,2016	0,003 ^a	0,78
	yok	39	0,4259	0,2470		0,4782	0,2445		
Interquartile Range	var	46	0,2638	0,1002	0,006 ^a	0,2817	0,1083	0,007 ^a	0,97
	yok	39	0,3328	0,1250		0,3531	0,1288		
	var	46	0,2261	0,0804		0,2409	0,0857		0,98

Mean									
Absolute Deviation	yok	39	0,2737	0,0909	0,012 ^a	0,2908	0,0951	0,013 ^a	
	var	46	0,1183	0,0475		0,1263	0,0510		
Robust Mean Absolute Deviation	yok	39	0,1529	0,0575	0,003 ^a	0,1625	0,0606	0,004 ^a	0,98

^aStudent-t Test

Tablo 5. Kolesteatom ve non-kolesteatom KOM'da grupta anlamlı farklılık gösteren GLCM özellikleri

GLCM özellikleri	Kolesteatom	n	1.gözlemci			2.gözlemci			ICC
			Ort	SS	p	Ort	SS	p	
Difference Average	var	46	5,7190	2,2349	0,018	6,0922	2,3585	0,011	0,77
	yok	39	7,1327	2,5840		6,1102	2,5244		
	var	46	6,4934	1,0762	0,001	6,9347	1,2034		0,76

Joint Entropy								<0,00	
	yok	39	5,4252	1,6902		4,8499	1,7229	1	
Informal Measure of Correlation 2	var	46	0,9099	0,1016	<0,001	0,9718	0,1206	0,013	0,78
	yok	39	0,9765	0,0234		1,0394	0,0840		
Maximal Correlation Coefficient	var	46	0,7790	0,1342	<0,001	0,8303	0,1510	<0,001	0,91
	yok	39	0,9038	0,1043		0,9622	0,1349		
Inverse Difference	var	46	0,3172	0,0975	0,004	0,3393	0,1038	0,004	0,97
	yok	39	0,2638	0,0601		0,2806	0,0665		
Inverse Variance	var	46	0,2317	0,0741	0,004	0,2630	0,0850	0,004	0,8
	yok	39	0,1849	0,0717		0,3209	0,1486		
Sum Entropy	var	46	4,3595	0,6470	0,024	4,6543	0,7303	0,034	0,96
	yok	39	3,7483	1,2210		3,9784	1,3238		

^aStudent-t Test

Tablo 6. Kolesteatom ve non-kolesteatom KOM'da grupta anlamlı farklılık gösteren GLRLM özellikleri

GLRLM özellikleri	Kolesteatom	n	1.gözlemci			2.gözlemci			ICC
			Ort	SS	p	Ort	SS	p	
Long Run Low Gray Level Emphasis	var	46	0,0154	0,0268	<0,001	0,0168	0,0283	0,001	0,99
	yok	39	0,0330	0,0379		0,0356	0,0426		
Short Run Low Gray Level Emphasis	var	46	0,0116	0,01	<0,001	0,0128	0,0108	<0,001	0,98
	yok	39	0,0325	0,0379		0,0350	0,0426		
Low Gray Level Run Emphasis	var	46	0,0121	0,0116	<0,001	0,0134	0,0125	<0,001	0,98
	yok	39	0,0326	0,0379		0,0351	0,0426		
Run Variance	var	46	0,0830	0,1125	<0,001	0,0884	0,1181	<0,001	0,99
	yok	39	0,0353	0,0230		0,0373	0,0242		
	var	46	244,0358	171,5202	<0,001	258,2817	182,2291	<0,001	0,99

Run Length Non Uniformity	yok	39	115,5053	97,9542		121,8228	100,5359		
Gray Level Non Uniformity	var	46	22,7650	18,3049		24,0935	19,2969		
	yok	39	8,2316	7,6304	<0,001	8,6636	7,8614	<0,001	0,99

^aStudent-t Test

Tablo 7. Kolesteatom ve non-kolesteatom KOM'da grupta anlamlı farklılık gösteren radiomics GLSZM özellikleri

GLSZM özellikleri	Kolesteatom	n	1.gözlemci			2.gözlemci			IC C
			Ort	SS	p	Ort	SS	p	
Large Area High Gray Level Emphasis	var	46	13836,9872	21319,9635	<0,001	14369,0688	22459,7084	<0,001	0,98
	yok	39	2484,6728	2692,7934		1151,8352	1091,8827		
Low Gray Level Zone Emphasis	var	46	0,0185	0,0195	0,002	0,0206	0,0214	<0,001	0,78
	yok	39	0,0392	0,0410		0,0521	0,0660		

Zone Entropy	var	46	5,4146	0,5209	0,002	5,7806	0,6022	0,009	0,91
	yok	39	4,8430	0,9240		5,1477	1,0334		
Zone Variance	var	46	37,8681	106,5213	<0,001	39,8949	111,8125	<0,001	0,99
	yok	39	2,5478	4,5151		2,6545	4,6498		
Zone Non Uniformity Normalized	var	46	0,5497	0,0863	<0,001	0,5847	0,0982	<0,001	0,93
	yok	39	0,6525	0,1242		0,6965	0,1540		
Size Zone Non Uniformity	var	46	77,3242	49,2977	0,006	81,7022	52,7245	0,010	0,99
	yok	39	50,8481	39,6733		53,8599	41,3162		
Gray Level Non Uniformity	var	46	6,8026	3,8762	<0,001	7,2225	4,1668	<0,001	0,99
	yok	39	3,8971	2,3328		4,1312	2,4361		
Small Area Emphases	var	46	0,7632	0,0667	<0,001	0,8132	0,0794	0,002	0,81
	yok	39	0,8265	0,0737		0,8809	0,1139		
	var	46	0,5290	0,1673		0,4986	0,2008		

Zone									
Percentage	yok	39	0,7074	0,1431	<0,001 ^a	0,7171	0,1559	<0,001 ^a	0,77
Large Area Emphasis	var	46	46,0778	130,4837	<0,001	48,6528	136,9560	<0,001	0,99
	yok	39	4,8195	5,4307		5,0594	5,5862		

^aStudent-t Test

Tablo 8. Kolesteatom ve non-kolesteatom KOM'da grupta anlamlı farklılık gösteren radiomics GLDM özellikleri

GLDM özellikleri	Kolesteatom	n	1.gözlemci			2.gözlemci			ICC
			Ort	SS	p	Ort	SS	p	
Gray Level Non-uniformity	var	46	26,4288	22,6517	<0,001	27,9491	23,8308	<0,001	0,99
	yok	39	8,9962	8,9556		9,4614	9,2374		
Dependence Non-	var	46	69,3757	42,3271	0,002	73,6214	45,2081	<0,001	0,86
	yok	39	44,0966	32,1128		30,7807			

uniformity							23,287 2		
Dependence Non-uniformity Normalized	var	46	0,2756	0,1164		0,2945	0,1247		0,84
	yok	39	0,4391	0,1818	<0,00 1	0,4801	0,2434	<0,00 1	
Dependence Variance	var	46	3,1415	4,0228	<0,00 1	3,3347	4,2293	<0,00 1	0,98
	yok	39	1,2233	1,2396		1,2836	1,6767		
Low Grey Level Emphasiss	var	46	0,0117	0,0110	<0,00 1	0,0129	0,0119	<0,00 1	0,98
	yok	39	0,0320	0,0374		0,0345	0,0421		
Dependence Entropy	var	46	5,6845	0,4722	<0,00 1	6,0689	0,5655	0,002	0,92
	yok	39	4,9989	1,0166		5,3151	1,1411		
Large Dependence Emphasiss	var	46	11,5747	16,9005	<0,00 1	12,3150	17,738 4	<0,00 1	0,99
	yok	39	4,6690	3,2729		4,9343	3,4202		
Large Dependa	var	46	5022,42 58	3942,729 7	<0,00 1	5273,9316	4164,0 176	<0,00 1	0,87

nce High Gray Level Emphasi s	yok	39	2497,98 23	2169,786 2		1332,0278	1183,5 652		
---	-----	----	---------------	---------------	--	-----------	---------------	--	--

^aStudent-t Test

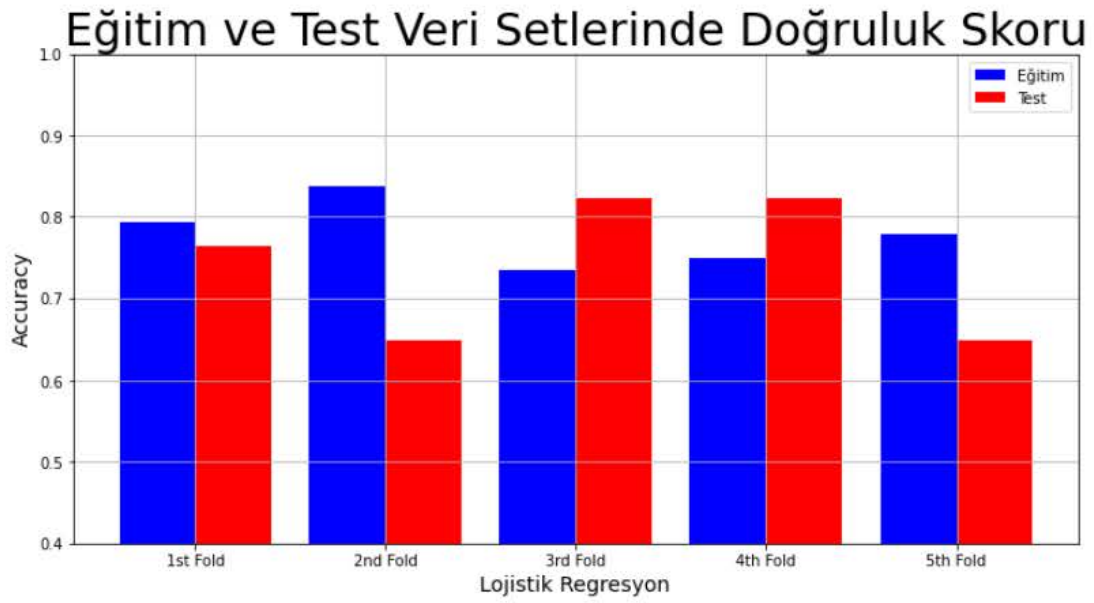
Tablo 9. Ardışık Öznitelik Seçim Algoritması kullanılarak seçilen özellikler

ARDIŞIK ÖZNİTELİK SEÇİMİ SONRASI PARAMETRELER

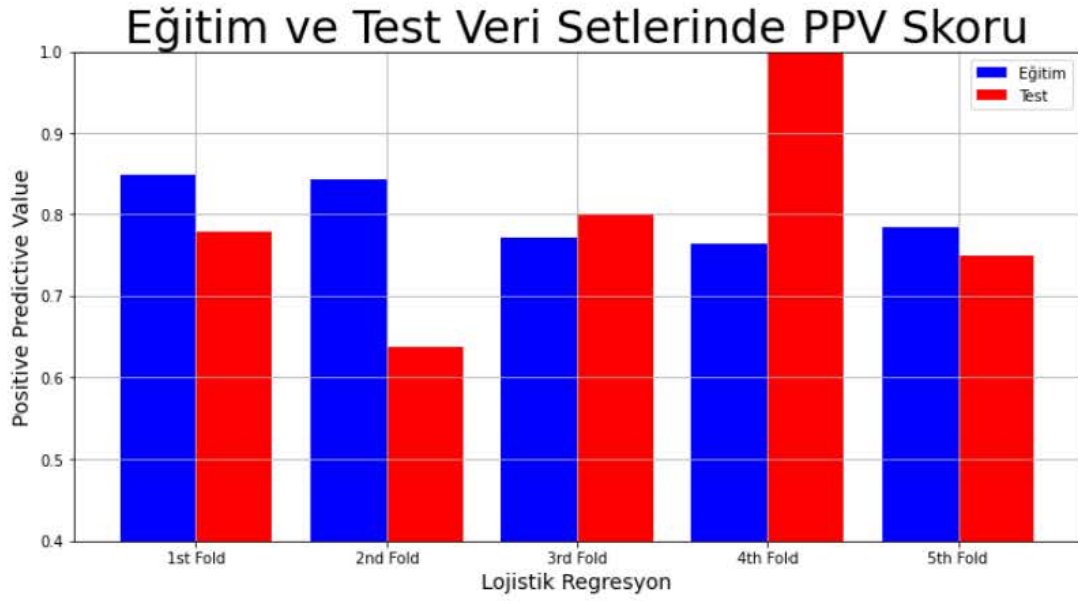
Original Shape Mesh Volume	Original Shape Surface Area to Volume Ratio
Original Shape Compactness 2	Original Shape Maximum 2D Diameter Row
Original First Order 10th Percentile	Original First Order Interquartile Range
Original Gray Level Co-occurrence Matrix Informal Measure of Correlation 2	Original Gray Level Dependence Matrix Large Dependence Low Gray Level Emphasis
Original Gray Level Dependence Matrix Large Dependence High Gray Level Emphasis	

Tablo 10. LR ve SVM’de eğitim ve test veri setinde ortalama doğruluk, duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri.

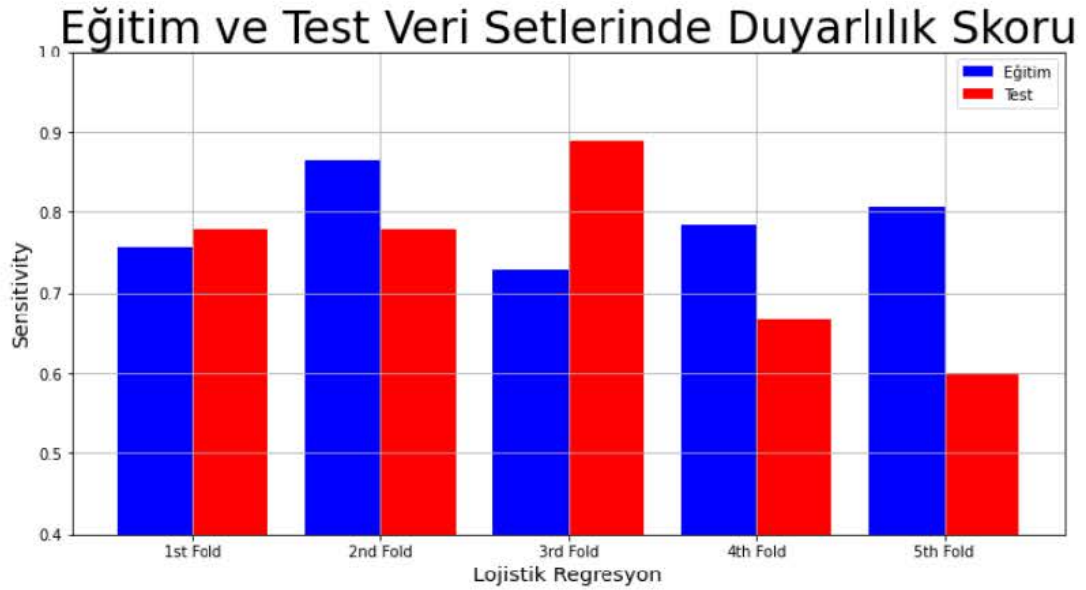
Model		Doğruluk	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif Prediktif Değer	Negatif Prediktif Değer
Lojistik Regresyon	Eğitim	78	79	82	80,5	77
	Test	74	76	81	80	74
Destek Vektör Makineleri	Eğitim	65	63	72	69	72
	Test	64	63	72	68	70



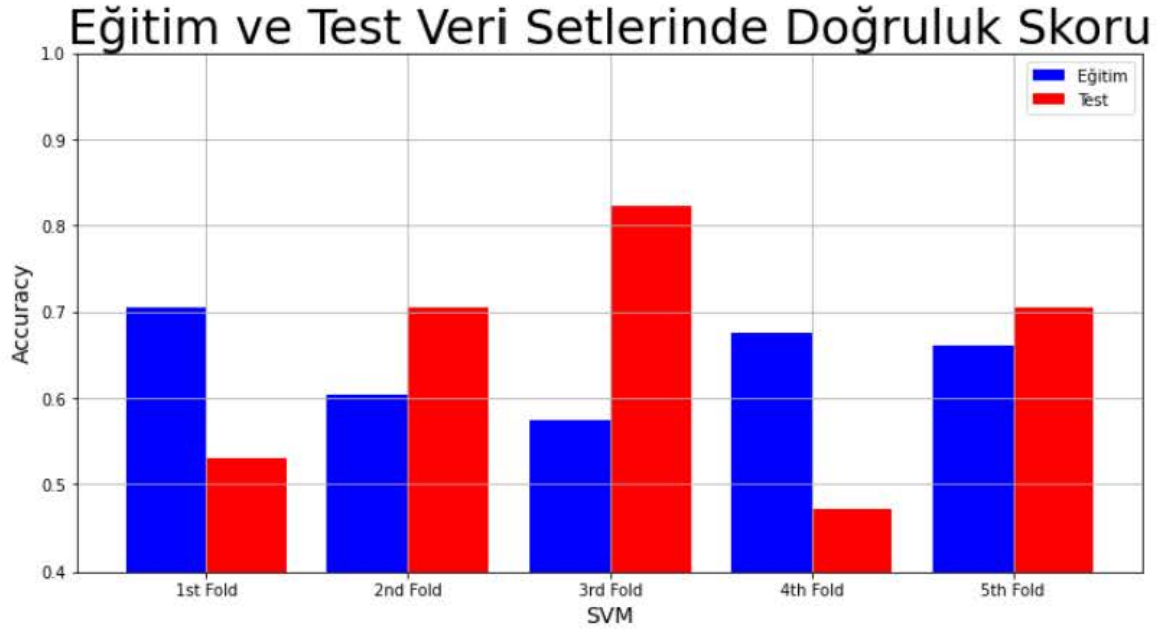
Şekil 12. Lojistik Regresyon. Eğitim ve Test Veri Setlerinde Doğruluk Skoru.



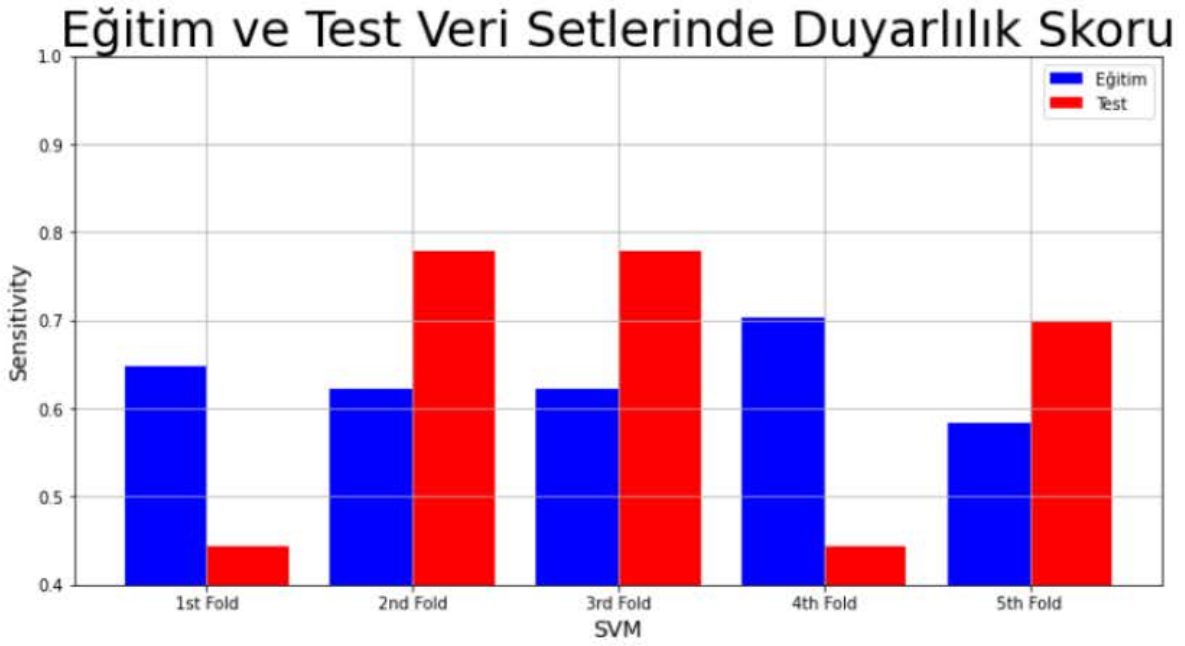
Şekil 13. Lojistik Regresyon. Eğitim ve Test Veri Setlerinde Pozitif Prediktif Değer.



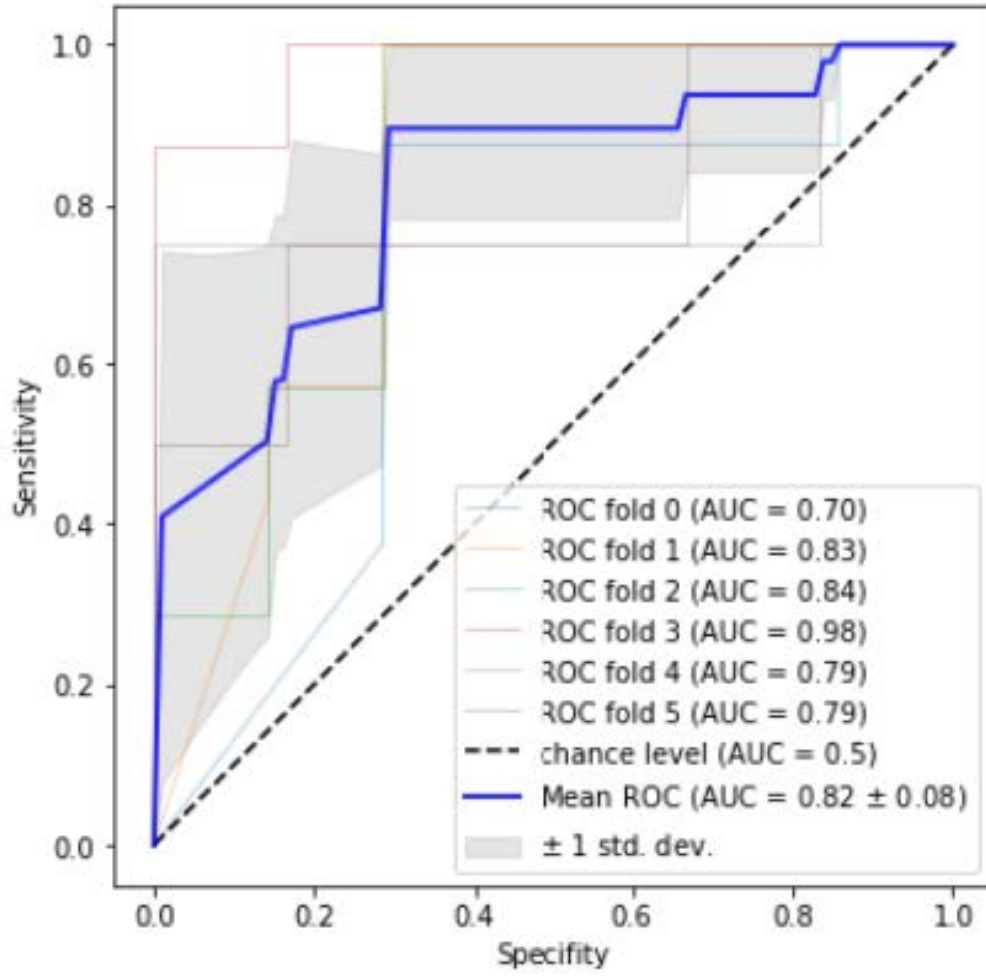
Şekil 14. Lojistik Regresyon. Eğitim ve Test Veri Setlerinde Duyarlılık Skoru.



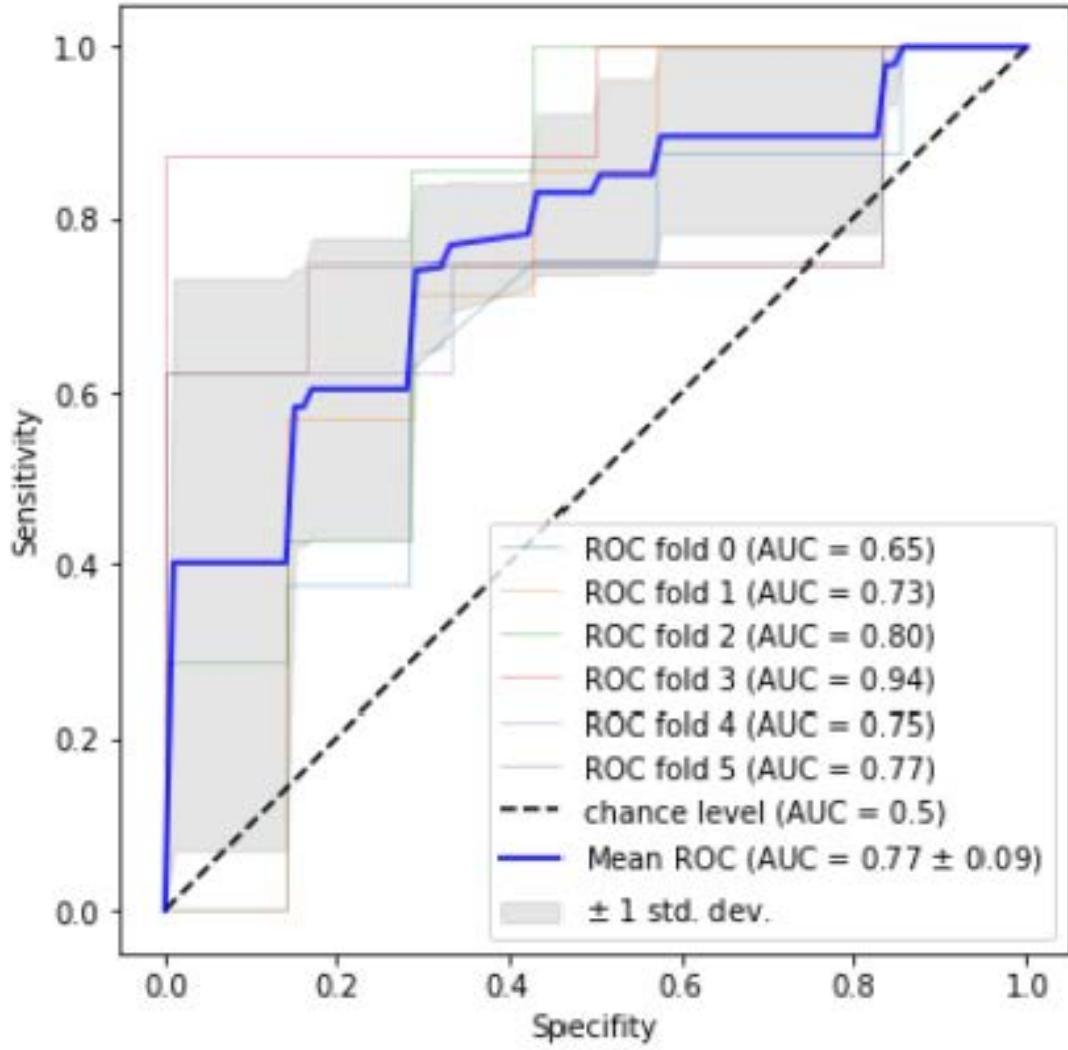
Şekil 15. Destek Vektör Makineleri. Eğitim ve Test Veri Setlerinde Doğruluk Skoru.



Şekil 16. Destek Vektör Makineleri. Eğitim ve Test Veri Setlerinde Duyarlılık Skoru.



Şekil 17. LR modelinde ROC eğrisi grafiği



Şekil 18. SVM modelinde ROC eğrisi grafiği

5. TARTIŞMA

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi tetkikinde orta kulak boşluğu ve mastoid kavitede izlenen enflamatuvar yumuşak doku dansiteleri kolesteatom tanısına özgü olmadığından radyografik görünüm kolesteatom veya granülasyon dokusunu ayırt etmez, ancak kemik erozyonu birlikteliği yüksek oranda kolesteatom tanısını düşündürür. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT), özellikle inkudostapedial bileşke gibi daha küçük kısımlar olmak üzere kemikçiklerdeki erken eroziv değişikliklerin saptanmasında en değerli yöntemdir. Gaurano ve arkadaşlarının⁷⁶ 64 hastada kolesteatomun karakteristik BT bulguları üzerinde yaptığı çalışmada hastaların %92'sinde aditus ve mastoid antrumda genişleme, %92'sinde ossiküler zincirde erozyon, %75'inde inkusun uzun çıkıntısının tutulumu, %86 hastada erode skutum, %75'inde tegmen erozyonu, %98'inde ise antral duvar erozyonu dikkati çekmektedir.

Trojanowska ve arkadaşlarının⁷⁷ kolesteatom tanısında doğruluk oranını artırması için geç faz kontrastlı temporal BT tetkikleri ile yaptığı çalışmada, revizyon cerrahisinde 17 hastanın sekizinde rezidüel kolesteatom bulunmuş olup altı hastada (%75) geç faz kontrast sonrası BT görüntülerinde doğru teşhis kondu. Geç kontrastlı görüntülerde, kolesteatomlarda dansitede anlamlı bir değişiklik izlenmezken, granülasyon dokusunda önemli kontrast artışı görülmüştür. Çalışmaya göre bu görüntüleme testinin duyarlılığı yüzde 75, özgüllüğü yüzde 60,1, pozitif öngörü değeri yüzde 88,1 ve negatif öngörü değeri yüzde 81,8 olarak hesaplandı.

Park ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada⁷⁸ kronik otit tedavisi için timpanomastoidektomi uygulanan 82 hasta incelenmiş olup 41 hastaya patolojik olarak kolesteatom, diğerlerine inflamatuvar granülasyon tanısı konmuştur. Bu hastaların preoperatif bilgisayarlı tomografi tetkikinde ardışık 3 kesitte HU değerleri ölçülmüş olup kolesteatomlu ve kolesteatomsuz dokular arasında anlamlı HU farkı tespit edildi. Kolesteatomlu grupta $42,68 \pm 24,42$, kolesteatomsuz grupta ise $86,07 \pm 26,50$ olarak hesaplandı. Çalışmada duyarlılık %51,2–%80,5, özgüllük %80,5–%87,8, pozitif prediktif değer %72,4–%86,8 ve negatif prediktif değer %62,3–%81,8 olarak hesaplandı.

Tatlıpınar ve arkadaşlarının⁷⁹ 50 hastada kolesteatomun preoperatif BT tetkikinde tespiti ve intraoperatif bulgularla karşılaştırıldığı çalışmada 23 hastada intraoperatif kolesteatom tespit edilmiş olup preoperatif BT'de 31 hasta kolesteatom lehine yorumlanmıştır. 4 hastada intraoperatif kolesteatom tanısına rağmen BT'de ön planda granülasyon dokusu lehine

değerlendirilmiştir. 7 hastada ise BT'de kolesteatom lehine değerlendirilmesine rağmen bu hastalarda intraoperatif olarak granülasyon dokusu tespit edilmiştir. Preoperatif BT'nin kolesteatom tanısında duyarlılığı %82,6 özgüllüğü %55,6 hesaplanmıştır.

Kolesteatomların Konvansiyonel MR görüntülerinde tanısı zor olup spesifik olmayan lezyonlar olarak görülebilir, ancak keratin Diffüzyon Ağırlıklı Sekanslarda kısıtlama gösterir. Bununla birlikte, konvansiyonel eko planar DAG, özellikle 5 mm'den küçük kolesteatomların tanısında kesin sonuçlar vermemiştir. Jindal ve arkadaşları⁸⁰ %83 duyarlılık ve %82 özgüllük bildirirken, Verduyssen ve arkadaşları⁸¹ primer kolesteatomlar için %81 ve %100, rezidüel veya tekrarlayan kolesteatomlar için %12,5 duyarlılık ve %100 özgüllük değerleri bildirdi. Eko planar DAG'da, nispeten kalın kesitler ve artefaktların varlığı bu problemlerden sorumludur.

Non-Eko Planar DAG, daha az artefakt ve daha ince kesitlerle artan duyarlılık ve özgüllük göstererek 2–3 mm kolesteatomların saptanmasına olanak sağlamıştır. Son zamanlarda, Li ve arkadaşları⁵³ 10 makalede 342 hastayı içeren bir meta-analizde DAG görüntülerin duyarlılığını %94 ve özgüllüğünü ise %94 olarak bildirdi.

Son zamanlarda doku analiz çalışmaları insan gözü ile tanınması zor olan kantitatif verileri sağlamada önem kazanmakta olup bizim çalışmamızda preoperatif olarak kolesteatom tanısının saptanmasında daha yüksek doğruluk oranının elde edilmesi ve karar destek sisteminin oluşturulması amaçlanmaktadır.

Yurttutan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 41 kolesteatom ve 36 non-kolesteatom otitis media hastasının preoperatif BT tetkikleri değerlendirilmiştir. Yapılan BT histogram analizinde dikkate alınan 10 parametreden ortalama(mean), maksimum ve medyan değerler açısından kolesteatomlu ve kolesteatomsuz otitis media grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (sırasıyla $p = 0.036$, $p = 0,006$ ve $p = 0,043$). Ortalama, maksimum ve medyan değerler, kolesteatomsuz gruba kıyasla kolesteatomlu grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Minimum, basıklık ve uniformity değerleri kolesteatomlu grupta, varyans, çarpıklık ve entropi değerleri kolesteatomsuz grupta daha yüksek saptanmakla birlikte bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.⁸²

Bu çalışmada histogram analizinde istatistiksel olarak anlamlı parametrelerin ortalamasından elde edilen ROC eğrisi incelendiğinde, eğri altında kalan alan (AUC) = 0,638 dikkate alındığında ve eşik değeri 42,55 olarak seçildiğinde, ortalama değerinde ayırıcılık duyarlılık %86,50 ve özgüllük ise %56,10 olarak saptandı.⁸²

Literatürde çalışmamıza benzer tek yayın olan Arendt ve arkadaşlarının⁸³ 52 Kronik Otitis Media'lı, 48 kolesteatomlu hasta olmak üzere toplam 100 hastada yaptığı iki merkezli çalışmada bu iki hastalığın non-invaziv ayrımı için kontrastsız YÇBT radyomiks özelliklerinin faydası değerlendirildi ve çalışmada bizim çalışmamızın aksine ROI'ler yalnızca tek kesit üzerinde yuvarlak şekilde çizildi. Ayrıca iki rekonstrüksiyon yöntemi sonrası radiomiks yönteminin etkisi araştırıldı.

Sonuç olarak çeşitli radiomiks özellikleri arasında Histogram özelliklerinin, GLCM (Gray Level Co-Occurrence Matrix), GLRLM (Gray Level Run Length Matrix) özelliklerinin aksine, radiomiks tabanlı lezyon sınıflandırması için uygun olmadığını göstermiştir. Özellikle, gri seviye homojenitesini ölçen angular second moment gibi GLCM özellikleri ve bir piksel çiftinin iki pikseli arasındaki gri düzey yoğunluk farklarını vurgulayan kontrast, ilgili özellikler listesinin başında yer almıştır. Ayrıca bu çalışmada iki rekonstrüksiyon sonrası radiomiks etkisini araştırılmıştır. KOM ve kolesteatomun ayrımında rekonstrüksiyon öncesi modifiye edilmemiş verinin AUC değeri 0.78 ölçülmüş olup çalışmada post-processing yapılmadan çok merkezli verilerin birleştirilmesinin anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Rekonstrüksiyon sonrası ComBat ile harmonize edilmiş verilerle ölçülen AUC değeri 0.89 olarak hesaplanmıştır.

Bizim çalışmamız Arendt ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak tek merkezli olarak yapılmış olup, 0.5 mm-lik kontrastsız aksial kesitlerde görüntüler 3D volümetrik olarak 2 radyolog tarafından çizilmiştir. Radiomiks özellikleri arasından ardışık öznelik seçim algoritması kullanılarak 9 parametre seçildi. (Original Shape Mesh Volume, Original Shape Surface Area to Volume Ratio, Original Shape Compactness 2, Original Shape Maximum 2D Diameter Row, Original First Order 10th Percentile, Original First Order Interquartile Range, Original Gray Level Co-occurrence Matrix Informal Measure of Correlation 2 , Original Gray Level Dependence Matrix Large Dependence Low Gray Level Emphasis, Original Gray Level Dependence Matrix Large Dependence High Gray Level Emphasis). Diğer çalışmadan farklı olarak tek merkezli olarak yürütülen çalışmamızda bu nedenle görüntü harmonizasyonu yapılmamış olup modifiye edilmemiş görüntülerde LR modeli SVM modeline göre daha başarılı bulundu. Lojistik Regresyon Analizinde AUC:0.82, Doğruluk %74, Duyarlılık %76, Özgüllük %81, PPD: %80, NPD ise %74 olarak hesaplandı. SVM'de ise AUC değeri 0.78, Doğruluk %64, Duyarlılık %63, Özgüllük %72, PPD: %68, NPD ise %70 olarak hesaplandı.

Çalışmanın limitasyonlarından en önemlileri retrospektif tasarımı ve tek merkezli olmasıdır. İkincisi, LR ve SVM gibi makine öğrenme yöntemlerinden daha fazla gizli katmana sahip, gelişmiş sinir ağları(neural networks), makine öğrenimi alanında altın standart olarak

kabul edilmekte olup yapay sinir ağları algoritması ile çok merkezli ve prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

Son olarak kolesteatom ve kronik orta kulak iltihabının ayırt edilmesinde YÇBT’de radiomiks verilerinin Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemelerin yerine kullanılabilirliğini araştırmak için gelecekteki çalışmalarda YÇBT radiomiks analizinin DAG ile karşılaştırması yapılmalıdır.

6. SONUÇ

Kolesteatom ciddi intrakranial ve ekstrakranial komplikasyonlara yol açan, genellikle kemik destrüksiyonu ile seyir gösteren, non-neoplastik,destrüktif kitle olup hastalığın erken tedavisi komplikasyonların yol açtığı mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Klinik olarak ve Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi tetkikinde Kronik Otitis Media ile ayırıcı tanısında zorluklar yaşanabilmekle birlikte Difüzyon ağırlıklı MRG incelemesinde yüksek duyarlılık ve özgüllükle tanı konabilmektedir. Ancak ek tetkike ihtiyaç duyulması sağlık sistemi için ek maliyetlere, teşhis süresinde uzamaya, tedavinin gecikmesine ve sonuç olarak hastalığın progresyonuna neden olabilmektedir.

YÇBT’de orta kulak boşluğu ve mastoid kavitede izlenen enflamatuvar yumuşak doku komponentleri kolesteatom tanısına özgü olmadığından Bilgisayarlı Tomografinin kolesteatom ve granülasyon dokusunu ayırt etmede sınırlılıkları mevcuttur. Bu nedenle makine öğrenmesi algoritmalarının sağladığı kantitatif verilerin Bilgisayarlı Tomografi tetkikinde kolesteatom ve granülasyon dokusunun ayırımında daha yüksek doğruluk oranlarına katkısını araştırarak bu iki dokunun ayırt edilmesinde rol alabileceği sonucuna vardık. Ancak tanıda invazif yöntemlerin yerini alabilmesi için daha fazla sayıda hasta grubunda, çok merkezli ve prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Schilder AG, Chonmaitree T, Cripps AW, et al. Otitis media. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2(1):16063. (In eng). DOI: 10.1038/nrdp.2016.63.
2. Brell JF, Groves J, Scott Brown. *Disease of the Nose, Throat and Ear*. Bristol 1982
3. Smith JA, Danner CJ. Complications of chronic otitis media and cholesteatoma. *Otolaryngol Clin North Am* 2006;39(6):1237-55. (In eng). DOI: 10.1016/j.otc.2006.09.001.
4. Castle JT. Cholesteatoma Pearls: Practical Points and Update. *Head Neck Pathol* 2018;12(3):419-429. (In eng). DOI: 10.1007/s12105-018-0915-5.
5. Jahn AF. Chronic otitis media: diagnosis and treatment. *Med Clin North Am* 1991;75(6):1277-91. (In eng). DOI: 10.1016/s0025-7125(16)30388-1.
6. Bassiouni MAK, Atalla MB, Omran AA, Ibrahim ME, Talaat IM, Abdel Kader ANI. Evaluation of diffusion weighted MRI sequence as a predictor of middle ear cleft cholesteatoma: Imaging, operative and histopathological study. *Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences* 2017;18(2):103-110. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejenta.2017.01.004>.
7. Karmody CS, Annino DJ, Jr. Embryology and anomalies of the external ear. *Facial Plast Surg* 1995;11(4):251-6. (In eng). DOI: 10.1055/s-2008-1064541.
8. Langman J, Sadler TW, Leland J. *Langman's Medical Embryology: Williams & Wilkins*, 1995.
9. Isaacson B. Anatomy and Surgical Approach of the Ear and Temporal Bone. *Head Neck Pathol* 2018;12(3):321-327. (In eng). DOI: 10.1007/s12105-018-0926-2.
10. Moore K, Persaud V, Torchia M. *The Developing Human. Clinically Oriented Embryology* 2013.
11. Nayak S. Segmental anatomy of the temporal bone. *Semin Ultrasound CT MR* 2001;22(3):184-218. (In eng). DOI: 10.1016/s0887-2171(01)90007-1.
12. Mansour S, Magnan J, Ahmad HH, Nicolas K, Louryan S. *Comprehensive and Clinical Anatomy of the Middle Ear*. Cambridge International Law Journal 2013.
13. Gulya AJ. Anatomy of the Temporal Bone with Surgical Implications. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 1995;112(5):P165-P165. DOI: 10.1016/S0194-5998(05)80437-1.
14. Heine PA. Anatomy of the ear. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004;34(2):379-95. (In eng). DOI: 10.1016/j.cvsm.2003.10.003.
15. Luers JC, Hüttenbrink KB. Surgical anatomy and pathology of the middle ear. *J Anat* 2016;228(2):338-53. (In eng). DOI: 10.1111/joa.12389.
16. Nelson JD. Chronic suppurative otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7(6):446-8. (In eng). DOI: 10.1097/00006454-198806000-00033.

17. Bluestone CD. Epidemiology and pathogenesis of chronic suppurative otitis media: implications for prevention and treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998;42(3):207-23. (In eng). DOI: 10.1016/s0165-5876(97)00147-x.
18. Chronic suppurative otitis media: Burden of illness and management options.
World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2004.
http://www.who.int/pbd/deafness/activities/hearing_care/otitis_media.pdf.
19. Morris PS, Leach AJ. Acute and chronic otitis media. *Pediatr Clin North Am* 2009;56(6):1383-99. (In eng). DOI: 10.1016/j.pcl.2009.09.007.
20. Muftah S, Mackenzie I, Faragher B, Brabin B. Prevalence of Chronic Suppurative Otitis Media (CSOM) and Associated Hearing Impairment Among School-aged Children in Yemen. *Oman Med J* 2015;30(5):358-65. (In eng). DOI: 10.5001/omj.2015.72.
21. Roland PS. Chronic suppurative otitis media: a clinical overview. *Ear Nose Throat J* 2002;81(8 Suppl 1):8-10. (In eng).
22. İncesulu A. Kronik Süpüratif Otitis Media. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005;(107): 66-70.
23. Verhoeff M, van der Veen EL, Rovers MM, Sanders EA, Schilder AG. Chronic suppurative otitis media: a review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70(1):1-12. (In eng). DOI: 10.1016/j.ijporl.2005.08.021.
24. Mittal R, Lisi CV, Gerring R, et al. Current concepts in the pathogenesis and treatment of chronic suppurative otitis media. *J Med Microbiol* 2015;64(10):1103-1116. (In eng). DOI: 10.1099/jmm.0.000155.
25. Meyerhoff WL, Kim CS, Paparella MM. Pathology of chronic otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1978;87(6 Pt 1):749-60. (In eng). DOI: 10.1177/000348947808700602.
26. Wright CG, Meyerhoff WL. Pathology of otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1994;163:24-6. (In eng). DOI: 10.1177/00034894941030s507.
27. Wallis S, Atkinson H, Coatesworth AP. Chronic otitis media. *Postgrad Med* 2015;127(4):391-5. (In eng). DOI: 10.1080/00325481.2015.1027133.
28. Özbilen S: Kronik süpüratif otitis media, *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi* 1. Baskı, Onur Çelik (ed), Turgut Yayıncılık, İstanbul. 2002, s:160-163.
29. Bhalla AS, Singh A, Jana M. Chronically Discharging Ears: Evaluation with High Resolution Computed Tomography. *Pol J Radiol* 2017;82:478-489. (In eng). DOI: 10.12659/PJR.901936.
30. Kuo CL, Shiao AS, Yung M, et al. Updates and knowledge gaps in cholesteatoma research. *Biomed Res Int* 2015;2015:854024. (In eng). DOI: 10.1155/2015/854024.

31. Kuo CL, Lien CF, Chu CH, Shiao AS. Otitis media with effusion in children with cleft lip and palate: a narrative review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77(9):1403-9. (In eng). DOI: 10.1016/j.ijporl.2013.07.015.
32. Yung M, Tono T, Olszewska E, et al. EAONO/JOS Joint Consensus Statements on the Definitions, Classification and Staging of Middle Ear Cholesteatoma. *J Int Adv Otol* 2017;13(1):1-8. (In eng). DOI: 10.5152/iao.2017.3363.
33. Bennett M, Warren F, Jackson GC, Kaylie D. Congenital cholesteatoma: theories, facts, and 53 patients. *Otolaryngol Clin North Am* 2006;39(6):1081-94. (In eng). DOI: 10.1016/j.otc.2006.08.001.
34. Rebol J. Chronic Otitis Media with Cholesteatoma. In: Rebol J, ed. *Otoscopy Findings*. Cham: Springer International Publishing; 2022:103-114.
35. Aimi K. Role of the tympanic ring in the pathogenesis of congenital cholesteatoma. *Laryngoscope* 1983;93(9):1140-6. (In eng). DOI: 10.1288/00005537-198309000-00005.
36. Sudhoff H, Tos M. Pathogenesis of attic cholesteatoma: clinical and immunohistochemical support for combination of retraction theory and proliferation theory. *Am J Otol* 2000;21(6):786-92. (In eng).
37. Karmody CS, Northrop C. The pathogenesis of acquired cholesteatoma of the human middle ear: support for the migration hypothesis. *Otol Neurotol* 2012;33(1):42-7. (In eng). DOI: 10.1097/MAO.0b013e31823c919c.
38. Ferlito A. A review of the definition, terminology and pathology of aural cholesteatoma. *The Journal of Laryngology & Otology* 1993;107(6):483-488. DOI: 10.1017/S0022215100123539.
39. Lim DJ, Saunders WH. Acquired Cholesteatoma: Light and Electron Microscopic Observations. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology* 1972;81(1):2-12. DOI: 10.1177/000348947208100102.
40. Bassiouny M, Baddour N, Omran A, Nasef H. Histopathological and immunohistochemical characteristics of acquired cholesteatoma in children and adults. *Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences* 2012;13:7-12. DOI: 10.1016/j.ejenta.2012.02.007.
41. Alves A, Ribeiro F. The role of cytokines in aquired middle ear cholesteatoma: Literature review. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* 2004;70:813-818.
42. Ahn JM, Huang C-C, Abramson M. Interleukin 1 Causing Bone Destruction in Middle Ear Cholesteatoma. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 1990;103(4):527-536. DOI: 10.1177/019459989010300403.
43. Olszewska E, Wagner M, Bernal-Sprekelsen M, et al. Etiopathogenesis of cholesteatoma. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology*

- Head and Neck Surgery 2004;261:6-24. DOI: 10.1007/s00405-003-0623-x.
44. Osma U, Cureoglu S, Hosoglu S. The complications of chronic otitis media: report of 93 cases. *J Laryngol Otol* 2000;114(2):97-100. (In eng). DOI: 10.1258/0022215001905012.
 45. Furukawa K, Arai E, Kobayashi T, Takasaka T. [A case of Bezold's abscess associated with cholesteatoma]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1992;95(12):1901-5. (In jpn).
 46. Rosito LPS, Canali I, Teixeira A, Silva MN, Selaimen F, Costa SSD. Cholesteatoma labyrinthine fistula: prevalence and impact. *Braz J Otorhinolaryngol* 2019;85(2):222-227. (In eng). DOI: 10.1016/j.bjorl.2018.01.005.
 47. Copeland BJ, Buchman CA. Management of labyrinthine fistulae in chronic ear surgery. *Am J Otolaryngol* 2003;24(1):51-60. (In eng). DOI: 10.1053/ajot.2003.10.
 48. Harker LA, Shelton C. Complications of temporal bone infections. In: Cummings CW, editor. *Cummings otolaryngology head and neck surgery*. 4th edition. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 3013–38.
 49. Watts S, Flood LM, Clifford K. A systematic approach to interpretation of computed tomography scans prior to surgery of middle ear cholesteatoma. *J Laryngol Otol* 2000;114(4):248-53. (In eng). DOI: 10.1258/0022215001905454.
 50. *Imaging of the Temporal Bone*, 4th ed. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 May;30(5):e74. doi: 10.3174/ajnr.A1524. PMID: PMC7051635.
 51. Abele TA, Wiggins RH, 3rd. *Imaging of the temporal bone*. *Radiol Clin North Am* 2015;53(1):15-36. (In eng). DOI: 10.1016/j.rcl.2014.09.010.
 52. Eshetu T, Aygun N. Imaging of the temporal bone: a symptom-based approach. *Semin Roentgenol* 2013;48(1):52-64. (In eng). DOI: 10.1053/j.ro.2012.09.004.
 53. Li PM, Linos E, Gurgel RK, Fischbein NJ, Blevins NH. Evaluating the utility of non-echo-planar diffusion-weighted imaging in the preoperative evaluation of cholesteatoma: a meta-analysis. *Laryngoscope* 2013;123(5):1247-50. (In eng). DOI: 10.1002/lary.23759.
 54. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* 2016;278(2):563-77. (In eng). DOI: 10.1148/radiol.2015151169.
 55. van Timmeren JE, Cester D, Tanadini-Lang S, Alkadhi H, Baessler B. Radiomics in medical imaging-"how-to" guide and critical reflection. *Insights Imaging* 2020;11(1):91. (In eng). DOI: 10.1186/s13244-020-00887-2.

56. Koçak B, Durmaz E, Ateş E, Kılıçkesmez Ö. Radiomics with artificial intelligence: a practical guide for beginners. *Diagn Interv Radiol* 2019;25(6):485-495. (In eng). DOI: 10.5152/dir.2019.19321.
57. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer* 2012;48(4):441-6. (In eng). DOI: 10.1016/j.ejca.2011.11.036.
58. Shafiq-Ul-Hassan M, Zhang GG, Latifi K, et al. Intrinsic dependencies of CT radiomic features on voxel size and number of gray levels. *Med Phys* 2017;44(3):1050-1062. (In eng). DOI: 10.1002/mp.12123.
59. Shafiq-Ul-Hassan M, Latifi K, Zhang G, Ullah G, Gillies R, Moros E. Voxel size and gray level normalization of CT radiomic features in lung cancer. *Sci Rep* 2018;8(1):10545. (In eng). DOI: 10.1038/s41598-018-28895-9.
60. Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans Med Imaging* 1998;17(1):87-97. (In eng). DOI: 10.1109/42.668698.
61. Parker J, Kenyon RV, Troxel DE. Comparison of interpolating methods for image resampling. *IEEE Trans Med Imaging* 1983;2(1):31-9. (In eng). DOI: 10.1109/tmi.1983.4307610.
62. Duron L, Balvay D, Vande Perre S, et al. Gray-level discretization impacts reproducible MRI radiomics texture features. *PLoS One* 2019;14(3):e0213459. (In eng). DOI: 10.1371/journal.pone.0213459.
63. Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, et al. N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE Trans Med Imaging* 2010;29(6):1310-20. (In eng). DOI: 10.1109/tmi.2010.2046908.
64. Kass M, Witkin A, Terzopoulos D. Snakes: Active contour models. *International Journal of Computer Vision* 1988;1(4):321-331. DOI: 10.1007/BF00133570.
65. Suzuki K, Kohlbrenner R, Epstein ML, Obajuluwa AM, Xu J, Hori M. Computer-aided measurement of liver volumes in CT by means of geodesic active contour segmentation coupled with level-set algorithms. *Med Phys* 2010;37(5):2159-66. (In eng). DOI: 10.1118/1.3395579.
66. Peng J, Hu P, Lu F, Peng Z, Kong D, Zhang H. 3D liver segmentation using multiple region appearances and graph cuts. *Med Phys* 2015;42(12):6840-52. (In eng). DOI: 10.1118/1.4934834.
67. Wu W, Zhou Z, Wu S, Zhang Y. Automatic Liver Segmentation on Volumetric CT Images Using Supervoxel-Based Graph Cuts. *Comput Math Methods Med* 2016;2016:9093721. (In eng). DOI: 10.1155/2016/9093721.
68. Pereira S, Pinto A, Alves V, Silva CA. Brain Tumor Segmentation Using Convolutional Neural Networks in MRI Images. *IEEE Trans Med Imaging* 2016;35(5):1240-1251. (In eng). DOI: 10.1109/tmi.2016.2538465.

69. Yip SS, Aerts HJ. Applications and limitations of radiomics. *Phys Med Biol* 2016;61(13):R150-66. (In eng). DOI: 10.1088/0031-9155/61/13/r150.
70. Materka A. Texture analysis methodologies for magnetic resonance imaging. *Dialogues Clin Neurosci* 2004;6(2):243-50. (In eng). DOI: 10.31887/DCNS.2004.6.2/amaterka.
71. Ha S, Choi H, Paeng JC, Cheon GJ. Radiomics in Oncological PET/CT: a Methodological Overview. *Nucl Med Mol Imaging* 2019;53(1):14-29. (In eng). DOI: 10.1007/s13139-019-00571-4.
72. Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, Sahani DV, Pickhardt PJ. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges. *Radiographics* 2017;37(5):1483-1503. (In eng). DOI: 10.1148/rg.2017170056.
73. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, et al. Introduction to Radiomics. *J Nucl Med* 2020;61(4):488-495. (In eng). DOI: 10.2967/jnumed.118.222893.
74. Larroza A, Bodí V, Moratal D. Texture Analysis in Magnetic Resonance Imaging: Review and Considerations for Future Applications. 2016.
75. Sotoudeh H, Shafaat O, Bernstock JD, et al. Artificial Intelligence in the Management of Glioma: Era of Personalized Medicine. *Front Oncol* 2019;9:768. (In eng). DOI: 10.3389/fonc.2019.00768.
76. Gaurano JL, Joharjy IA. Middle ear cholesteatoma: characteristic CT findings in 64 patients. *Ann Saudi Med* 2004;24(6):442-7. (In eng). DOI: 10.5144/0256-4947.2004.442.
77. Trojanowska A, Trojanowski P, Olszanski W, Klatka J, Drop A. Differentiation between cholesteatoma and inflammatory process of the middle ear, based on contrast-enhanced computed tomography imaging. *J Laryngol Otol* 2007;121(5):444-8. (In eng). DOI: 10.1017/s0022215106003793.
78. Park MH, Rah YC, Kim YH, Kim JH. Usefulness of computed tomography Hounsfield unit density in preoperative detection of cholesteatoma in mastoid ad antrum. *Am J Otolaryngol* 2011;32(3):194-7. (In eng). DOI: 10.1016/j.amjoto.2010.01.008.
79. Tatlipinar A, Tuncel A, Öğredik EA, Gökçeer T, Uslu C. The role of computed tomography scanning in chronic otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269(1):33-8. (In eng). DOI: 10.1007/s00405-011-1577-z.
80. Jindal M, Doshi J, Srivastav M, Wilcock D, Irving R, De R. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the management of cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267(2):181-5. (In eng). DOI: 10.1007/s00405-009-1023-7.
81. Vercruyse JP, De Foer B, Pouillon M, Somers T, Casselman J, Offeciers E. The value of diffusion-weighted MR imaging in the diagnosis of primary acquired and residual cholesteatoma: a surgical verified study of 100

- patients. *Eur Radiol* 2006;16(7):1461-7. (In eng). DOI: 10.1007/s00330-006-0160-2.
82. Yurttutan N, Bilal N, Kızıldağ B, Doğaner A. Could computed tomography histogram analysis add value to the diagnosis of cholesteatoma? *Turk J Med Sci* 2022;52(1):216-221. (In eng). DOI: 10.3906/sag-2105-12.
83. Arendt CT, Leithner D, Mayerhoefer ME, et al. Radiomics of high-resolution computed tomography for the differentiation between cholesteatoma and middle ear inflammation: effects of post-reconstruction methods in a dual-center study. *Eur Radiol* 2021;31(6):4071-4078. (In eng). DOI: 10.1007/s00330-020-07564-4.