



DERLEME

KOLESTEATOM

Dr. Yusuf VAYISOĞLU, Dr. Murat ÜNAL

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, KBB Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

ÖZET

Kolesteatom, keratinizasyon gösteren çok katlı yassı epitelin olmaması gereken orta kulakta veya temporal kemiğin diğer pnömatize bölgelerinde birikimidir. Histolojik olarak benign fakat klinik olarak destrüktif bir lezyondur. Lezyon temel olarak 3 yapı içerir ; kistik yapı, matriks ve perimatriks. Konjenital ve edinilmiş kolesteatom olarak başlıca iki gruba ayrılmaktadır. Edinilmiş kolesteatom da primer ve sekonder edinilmiş kolesteatom olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Konjenital kolesteatom embriyonal epitelyal kalıntılardan yada inklüzyonlardan meydana gelmektedir. Edinilmiş kolesteatom için temel olarak dört farklı mekanizma tanımlanmıştır: (1) skuamöz metaplazi, (2) epitelyal invazyon, (3) bazal hücre hiperplazisi, (4) invajinasyon teorileri ve ek olarak tüm bu teorilerin bir karışımı etken olabilir. Çok katlı yassı epitelin orta kulağa nasıl geldiği halen tartışmalı bir konudur. Bu derlemede kolesteatom etyopatogenezi için öne sürülen teori ve hipotezler incelenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Kolesteatom, patogenezi, sınıflama

CHOLESTEATOMA

SUMMARY

Cholesteatoma is an accumulation of keratin-producing squamous epithelium in the foreign place in the middle ear cavity or other pneumatized regions of the temporal bone. Cholesteatoma is a histologically benign disease but clinically destructive disease. Cholesteatoma is composed of the three components: cystic content of desquamated keratin, matrix and perimatrix. Cholesteatoma can be divided into congenital and aquired cholesteatoma . Acquired cholesteatomas can be further divided into primary and secondary acquired. Congenital cholesteatomas are thought to arise from embryonal inclusions or rests of epithelial cells. There are four basic theories of the pathogenesis of aquired cholesteatoma : (1) squamous metaplasia, (2) epithelial invasion, (3) basal cell hyperplasia and (4) invagination theories and additionally a combination of this theories. The discussion about how squamous epithelium get into the middle ear is still controversial. This review was evaluated theories and hypotheses for etiopathogenesis of cholesteatoma.

Keywords: Cholesteatoma, pathogenesis, classification

GİRİŞ

Kolesteatom, keratinizasyon gösteren çok katlı yassı epitelin olmaması gereken orta kulakta veya temporal kemiğin diğer pnömatize bölgelerinde birikimidir. Histolojik olarak benign fakat klinik olarak destrüktif bir lezyondur¹. Çok katlı yassı epitelin orta kulağa nasıl geldiği ve hiperkeratinize olmaya nasıl başladığı yapılan çok sayıdaki çalışmalara rağmen halen tartışmalı bir konudur.

İlk olarak Du Verney 1683 yılında steatoma adını verdiği kolesteatom benzeri lezyonu serebellum ve serebrum arasındaki kitle olarak tanımlamıştır². Fransız patolojist Cruveilhier 1829 yılında kolesteatomu subaraknoid boşluk hücrelerinden gelişen avasküler tümör olarak 'inci tümör' şeklinde tanımlamıştır. 1838 yılında Alman fizyolojist Johannes Muller, ilk defa kolesteatom terimini ortaya atmış ve kolesterin ve yağ içeren benign bir tümör olarak tanımlamıştır.

1850 yılında Toynbee dış kulak yolundan kaynaklanan molluscum contagiosum olarak tanımlamış, 1853 yılında ise Virchow kolesteatomun konsantrik lamellar görünümünden hareket ederek kitlenin hiperplastik formasyon gösterdiğini bildirmiştir.

Von Troeltsch 1868'de kolesteatomu orta kulak mukozasının eksüdatif birikintisi olarak tanımlamıştır. 1880'lerde Bezold kolesteatomun östaki disfonksiyonu ve buna bağlı orta kulaktaki negatif basınç nedeni ile kulak zarında meydana gelen retraksiyon cebindeki epidermal debristen meydana geldiğini bildirmiş, aynı yıllarda Habermann ise kolesteatomun perforasyon aracılığı ile orta kulağa giren yassı epitel olduğunu rapor etmiştir³. Kolesteatom matrixi ise ilk olarak Manasse tarafından 1917'de tanımlanmıştır⁴. 1963 yılında Gray, yanlış yerde bulunan deri tanımını önermiştir. 1993 yılında Strunk ise kolesteatom için yanlış yerde gelişen deri tanımını yapmıştır. Ars ise kolesteatomu bazal germinatif tabakanın sürekli ürettiği deskuame epitel ve stratum korneumdan gelen keratinin temporal kemiğin havalı boşlukları ve kulak zarında birikmesi şeklinde tanımlamıştır⁵. Schuknecht ise

İletişim kurulacak yazar: Dr. Dr. Yusuf Vayısoğlu, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, KBB Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye, Tel: +90 324 3267132 Faks: +90 324 3374305 E-mail: yvayisoglu@gmail.com

Gönderilme tarihi: 29 Kasım 2005, revizyon isteme tarihi: 9 Ocak 2006, yayın için kabul edilme tarihi: 10 Ocak 2006



keratoma terimini kullanmış ve orta kulak ve temporal kemiğin diğer havalı boşluklarında keratinize skuamöz epitelden kaynaklanan keratin debrislerinden oluştuğunu bildirmiştir⁴ Bu lezyonu tanımlamak için, margaritoma, inci tümör, keratoma, keratinöz kist, kolesteatozis, epidermoid kist gibi çeşitli isimler kullanılmış olsa da, yanlış bir tanımlama olmakla birlikte kolesteatom halen en çok kullanılan terimdir¹.

Epidemiyoloji

Kolesteatom ile ilgili ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalar yetersiz olup, Finlandiya'da kolesteatom insidansı 100.000 de 9.2 olup erkeklerde daha sık görülmektedir⁶. İsrail'de yapılan bir çalışmada kronik otitis media (KOM) prevalansı %0,95 ve kolesteatom prevalansı %0,4 olarak bulunmuş ve KOM'lu hastaların %41'inde kolesteatom geliştiği bildirilmiştir⁷. Kafkaslarda primer edinilmiş kolesteatom daha sık görülür iken Asya'da sekonder edinilmiş kolesteatomun daha sık görüldüğü ve daha sık komplikasyon riski olduğu bildirilmektedir⁸. Konjenital kolesteatom görülme yaşı 5.6 +/- 2.8 yaş olup çocuklardaki edinilmiş kolesteatom görülme yaşı ise 9.7 +/- 3.3 yaşlarıdır⁹. Kolesteatom Kafkaslarda yüksek insidansda görülmekte olup bunu Afrika yerlileri takip etmekte ve Asya'da daha az (Hindistan hariç) görülmektedir¹⁰. Kemppainen ve ark., kolesteatomun alt sosyal gruplarda fazla görülmediğini bildirmişlerdir. Ayrıca yarık damaklı hastalarda daha sık görüldüğü aynı çalışmada bildirilmektedir⁶. Kolesteatomlu hastaların % 10-17'sinde karşı kulak tutulumu bildirilmektedir. Eskimolarda önemli derecede daha az görüldüğü bildirilmektedir. Bu etnik grupta nazofarenksin daha geniş olması nedeni ile orta kulak havalanmasının daha iyi olduğu ve kronik orta kulak hastalığı sekellerinden koruduğu belirtilmektedir¹¹.

Sınıflama

Kolesteatom için klasik olarak üç tip tanımlanmaktadır; sağlam timpanik membran arkasında meydana gelen konjenital yada primer kolesteatom, pars flaksidada retraksiyon cebi ile karakterize primer edinilmiş kolesteatom, timpanik membranda arka-üst kadranda perforasyon ile karakterize sekonder edinilmiş kolesteatom¹². Yapılan bir sınıflamada ise kolesteatom 4 gruba ayrılmıştır; konjenital, primer edinilmiş, sekonder edinilmiş ve tersiyer edinilmiş kolesteatom^{3,13}. Tos ise yapılacak cerrahi müdahale ve hastalığın prognozunda asıl önemli olanın kolesteatomun kaynaklandığı yer olduğunu belirtmiş ve ona göre sınıflandırmayı yapmıştır :

1. Atik kolesteatom; pars flaksida yada Shrapnell membranında retraksiyon ile karakterizedir ve attik yada aditusu uzanır, neticede antrum, mastoid yada timpanik kaviteye yayılır.
2. Sinüs kolesteatom; pars tensada arka-üst kadranda retraksiyon yada perforasyon vardır ve timpanik sinüse, posterior timpanuma hastalık yayılır.
3. Tensa kolesteatom; pars tensadaki retraksiyon ve adezyon tuba östakinin timpanik ağzına kadar uzanmakta ve buradan attığe kadar yayılabilmektedir.
4. Dış kulak yolu kolesteatomu; genellikle dış kulak yolu inferiorundan kaynaklanır ve temporal kemiği rezorbe eder.
5. Posttravmatik kolesteatom; travma sonrasında keratinize epitelin orta kulağa girmesi ile meydana gelir.
6. Konjenital kolesteatom; sağlam kulak zarı arkasında mezotimpanumda yada temporal kemikte herhangi bir yerde meydana gelen kolesteatomdur.
7. Rezidüel kolesteatom; genellikle sağlam kulak zarı arkasında timpanik kavitede posteriorda yada attik bölgesinde beyaz bir kitle olarak görülür.
8. Rekürren kolesteatom; dış kulak yolu arka duvarı korunan operasyonlar sonrasında retraksiyon cebinden meydana gelen kolesteatomlardır.
9. İyatrojenik kolesteatom ; daha öncesinde kolesteatom olmayan vakalarda timpanoplasti gibi operasyonlardan sonra meydana gelen kolesteatomlardır¹⁴.

Tos ayrıca kolesteatom için otoskopik bir sınıflama yapmıştır; Attik, Pars tensa I (marginal hastalık) ve Pars tensa II (santral hastalık) kolesteatom. Mills ve ark., Tos'un bu sınıflamasına sağlam timpanik membran arkasında meydana gelen kolesteatomu dördüncü grup olarak eklemişlerdir¹³.

Sanna, temporal kemikte meydana gelen lezyonları supralabirentin, infralabirentin, masif labirentin, infralabirentin-apikal ve apikal tipler olarak sınıflandırmıştır¹¹. Kolestatomun etkilediği yerlere göre yapılan bir sınıflamada ise; S1 kolesteatom başladığı yerde, S2 ikinci bir bölgeye yayılmış, S3 üçüncü bir bölgeye yayılmış, S4 dördüncü bir bölgeye yayılmış ve S5 primer başladığı yere ek olarak 4 yada daha fazla bölgeyi tutmuş. Bu sınıflamada 7 bölge belirtilmiştir; attik, antrum, orta



kulak, mastoid, östaki tüpü, labirent ve orta fossa. Bu sınıflamada petroz apeks tutulumu otoskopik olarak tanı konulmadığı için sınıflama dışında tutulmuştur. Kemikçik zincirin durumuna göre yapılan bir sınıflamada ise ; O0 kemikçik zincir sağlam, O1 inkus erode, kemikçik zincirde devamsızlık var, O2 inkus ve stapes arki erode, O3 malleus ve inkus yok ve stapes arki erode olarak belirtilmiştir¹³.

Diğer bir sınıflama ise preoperatif komplikasyonlara göre yapılmış ve 5 komplikasyon belirtilmiştir; lateral semisirküler kanal fistülü, fasyal paralizi, total sensorinöral tip işitme kaybı, lateral sinüs trombozisi ve intrakraniyal yayılım. Bu sınıflamada 3 grup tanımlanmıştır ; C0 komplikasyon yok, C1 bir komplikasyon var ve C2 iki yada daha fazla komplikasyon var¹³.

Türk Otorinolaringoloji Baş Boyun Cerrahisi Derneği Otoloji-Nörootoloji Çalışma Grubu 2005 Otitis Media Raporuna göre ise evreleme şu şekildedir: Evre 1'de kolesteatom kemikçik zincirde erozyon olmadan orta kulağa sınırlıdır. Evre 2, evre 1'e benzerdir ancak bir veya daha fazla kemikçikte erozyon izlenir. Evre 3'te kemikçik zincirde erozyon olmadan orta kulak ile birlikte mastoid hücreler de etkilenmiştir. Evre 4, evre 3'e benzerdir ancak bir veya daha fazla kemikçik zincirde erozyon izlenir. Evre 5'te orta kulak, mastoid ve temporal kemiğin diğer bölgelerine kadar yayılmış kolesteatom vardır ve cerrahi ile total olarak çıkartılamaz ve 1 veya daha fazla kemikçik etkilenmiştir, labirent fistülü bulunabilir veya bulunmayabilir. Evre 6, evre 5'e benzerdir ancak kolesteatom temporal kemiği aşmıştır¹⁵.

Kolesteatom, ektopik bazal germinatif tabakanın sürekli ürettiği deskuame epitel ve keratinin yaptığı kitlesel lezyon olarak tanımlanabilir. Histolojik olarak keratinize skuamöz hücre kistleri görülür. Lezyon temel olarak 3 yapı içerir ; kistik yapı, matrix (sıklıkla kapsül yada kolesteatom epiteli olarak adlandırılır) ve perimatrix (stroma yada lamina propria). Matrix, kist benzeri yapılar ile döşeli keratinize skuamöz epitelden meydana gelir. Germinatif tabaka kolesteatom matriksi olarak da bilinir. Mitotik aktivitesi yüksek olup, derinin yenilenmesini sağlar. Epitelyal hücreler yenilendikçe bu tabakada mitozlar gözlenir ve bu nedenle bu tabaka kolesteatomun doğurucu tabakası olarak da bilinir. Germinatif tabaka, bazal membran aracılığıyla konnektif doku, korion ile temastadır. Korion tabakası ince retiküler ve elastik lifler ile kemik düzleme yapılmıştır. Kolesteatomun patolojik tanısı için matriks, perimatriks ve kistik yapının birlikte görülmesi gereklidir. Tek başına keratin debris tanısı için yeterli değildir^{1,5}.

Genel olarak kolesteatom, patogenezi ile ilgili mekanizmalara göre konjenital ve edinilmiş kolesteatom olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır.

Edinilmiş kolesteatom

Edinilmiş kolesteatom için temel olarak dört farklı mekanizma tanımlanmıştır:

1. skuamöz metaplazi,
2. epitelyal invazyon,
3. bazal hücre hiperplazisi,
4. invajinasyon teorileri ve ek olarak tüm bu teorilerin bir karışımı etken olabilir¹².

1.Skuamöz metaplazi teorisi

Orta kulaktaki alçak küboidal epitelin ve basit yassı epitelin, rekürren ve kronik kulak enfeksiyonları nedeni ile keratinize yassı epitele dönüşmesi ile kolesteatom meydana geldiği görüşüne dayanır¹⁶. 1864 yılında von Tröltsch kolesteatomun stratifiye keratinize skuamöz epitelinin kurumuş, kazeöz püyün basısı altında orta kulak mukozasının metaplastik bir ürünü olduğuna dikkat çekmiştir. Wendt (1873) orta kulak ve mastoiddeki non-keratinize epitelin keratinize epitele metaplazik değişim gösterdiğini söylemiştir¹⁷. Sade de bu görüşü desteklemiş ve enflamasyon ile stimüle olan orta kulak mukozasının keratinize stratifiye skuamöz epitele değişim gösterdiğini bildirmiştir. Metaplastik epitel keratin birikintileri ile büyümeye devam eder, rekürren enflamasyon ve enfeksiyon lizise neden olur ve tipik attik kolesteatomunun görünümü olan timpanik membranda perforasyonla sonuçlanır. Metaplazi teorisi, pediatrik effüzyonlu otitis medialis hastalarda orta kulaktan alınan biyopsilerde nadiren de olsa keratinize epitel adalarının görülmesi ile desteklenmiştir. Chole ve Frush normal rat orta kulak mukozasında aşırı vitamin A eksikliğinde keratinize skuamöz epitele metaplazi olduğunu gözlemlemişlerdir¹². Vitamin A eksikliğine ek olarak, sigara kullanımı, progesteron ve ortamdaki CO2 ve O2 oranlarının değişmesinin metaplazi sürecinde rol aldığı bildirilmektedir^{17,18}. Ancak yapılan çalışmalarda, çeşitli etkenler ile orta kulak mukozasında metaplazik değişiklikler olduğu, ancak epidermoid karakterdeki bu hücrelerin keratin oluşturmadığı ve bu nedenle gerçek bir kolesteatom oluşumunun söz konusu olmadığı bildirilmiştir⁵. Neticede, kolesteatom nedeni olarak kesin bir kanıtla metaplazi teorisi gösterilememiştir.

2.Epitelyal invazyon teorisi

1880'li yıllarda Haberman ve Bezold timpanik membrandaki perforasyon kenarlarından skuamöz epitelin orta kulağa migrasyonu ile



meydana gelen epitelyal invazyon teorisini ortaya atmışlardır³. Politzer de bu görüşü desteklemektedir. Friedmann, kobaylarda yaptığı çalışmada enfekte perforasyon kenarlarından giren epitelin kolesteatoma ile sonuçlandığını göstermiştir¹¹. Yapılan diğer çalışmalarda da orta kulağa perforasyondan epitel göçü gösterilmiştir^{19,20}. Normalde dış kulak yolu epitel migrasyonu dışa doğru olmaktadır. Bu epitel dokusunun ters yönde hareket ederek perforasyon kenarlarından orta kulağa nasıl girdiği tam olarak anlaşılammıştır. Burada enfeksiyon ortamının kolesteatom matriksi için uygun koşullar hazırladığı sanılmaktadır¹². Yapılan çalışmalarda kolesteatomda epidermisin invaziv ve hiperproliferatif davranışı gösterilmiştir. Sitokeratinler (SK) epitelyal hücrelerde bulunan intermediate bir filament proteinidir. Farklı tipleri (1–20) tanımlanmıştır. SK kolesteatomda, normal dış kulak yolunda ve timpanik membranda gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda SK 10 maddesinin dış kulak yolu epiteli ve kolesteatom matriksi içinde orta kulak mukozasına göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu gözlem kolesteatomun dış kulak yolu derisinden kaynaklanabileceğini desteklemiştir¹¹. Kim ve ark., dış kulak yolu kapatıldığında pars tensa çevresinde, üstaki tüpü kapatıldığında ise pars tensanın hem çevresinde hem de merkezinde SK 10 aktivitesinin arttığını göstermişlerdir²¹. Bujia ve ark., gel elektroforezi ve immünohistokimyasal boyama teknikleri ile kolesteatomda SK 16 varlığını göstermişlerdir²². Bu sonuçlar kolesteatom epitelinde hiperproliferatif bir aktivite olduğunu göstermektedir. Kujipers ve ark., SK analizleri yapmışlar ve kolesteatom epitelini timpanik membran ve dış kulak yolu cildi ile benzer bularak mevcut enflamasyonun derecesine bağlı olarak proliferasyonun değişik aşamalarını gözlemlemişlerdir²³. Kim ve ark., hayvanlarda yaptıkları çalışmada immünohistokimyasal metotla SK'lerin dağılımını ve lektin bağlama özelliklerini incelemişler ve kolesteatomun dış kulak yolu epitelinden gelişebileceğini ve kolesteatom gelişimi esnasında bu hücrelerin yapısında bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Gerbillerde dış kulak yolu kanal ligasyonu ile yapılan bir kolesteatom modeli çalışmasında, orta kulak ve dış kulak yolunda kolesteatom geliştikten sonra timpanik membranın normal keratinize epitelinde de değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Kolesteatomda pars tensada özellikle malleus yakınında keratinosit proliferasyonunda bir artış gözlemlenmiştir. Ek olarak dış kulak yolunda dıştan içe doğru epitel migrasyonunda bir artış olduğunu bildirmişlerdir^{24,25}. Kim ve ark., SK ekspresyonunun kolesteatom dokusunda olmadığını sadece kolesteatoma yakın kısımlarda meydana

geldiğini bildirmişlerdir. Bunun sonucunda da skuamöz epitel hiperproliferasyonu ve transmigrasyonunun sadece kolesteatoma yakın kısımlarda meydana geldiğini bildirmişlerdir²⁶. Sasaki ve ark., kolesteatomda dış kulak yolu derisine yakın olarak SK 16 ekspresyonu olduğunu ve SK 13 ekspresyonu ile de distale doğru büyüme meydana geldiğini bildirmiştir²⁷. Arriga ve ark., SK subtiplerine karşı monoklonal antikoları ile rezidü vakalarda keratinosit büyümesini inhibe etmeyi denemişlerdir. Ancak in vitro olarak bir etki görememişlerdir²⁸. Kountakis ve ark., kolesteatomda epitel migrasyonunun Ca⁺⁺ kanal bağımlı olduğunu ve verapamil gibi Ca⁺⁺ kanal blokerleri ile bu migrasyonun azaltılabileceğini bildirmiştir²⁹. Minotti ve ark. da all-trans retinoik asitin doza bağımlı olarak kolesteatom migrasyonunda geri dönüşümlü inhibitör etki yaptığını bildirmiştir³⁰.

Ayrıca temporal kemik travmalarında da bu mekanizma ile kırık hattı boyunca keratinize epitelin orta kulağa invazyonu ile kolesteatom meydana gelebilmektedir¹².

3. Bazal hücre hiperplazisi teorisi

1925 yılında Lange, pars flaksidanın epitelyal hücrelerinin proliferasyonunu subepitelyal mesafeye invajine olduğunu ve atik kolesteatom ile sonuçlandığını bildirmiştir. Ruedi deneysel ve klinik çalışmalar ile bu teoriyi desteklemektedir¹². Lim ve ark. insan örneklerinde ve hayvan deneylerinde bazal membranda fokal açılmalar olduğunu ve buradan keratinositlerin subepitelyal mesafeye invaze olduklarını bildirmişlerdir¹¹. Masaki ve Wright, lokal propilen glikol uygulamasının 2. günde kulak zarının mukozal ve epidermal tabakalarını tamamen destrukte ettiğini, 2-3 hafta sonra hiperplastik epidermal hücreler tarafından bu mukozal yüzeylerde reepitelizasyon oluştuğunu ve kulak zarının lamina propriyasının hasarlı fibröz tabakasından keratinize epidermisin orta kulağa penetre olduğunu göstermişlerdir. Bu epidermal hücrelerin orta kulak boşluğunda proliferasyon olarak kolesteatomu oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir^{19,20}. Bazal hücre tabakasından meydana gelen psödopodlar ile bazal laminada meydana gelen kırılmalardan epidermal keratinositler lamina propriaya invaze olmaktadır³¹. Bu hücreler daha sonra keratinize olmakta ve inklüzyon kistleri meydana gelmekte ve neticede kolesteatom ile sonuçlanmaktadır. Akyıldız ve ark. retraksiyon ceplerinde önce fibröz tabakanın kaybolduğunu, epitelin mukoza içine papiller uzantılar göndererek kolesteatom oluşturduğunu elektron mikroskopik çalışmalar ile göstermişlerdir⁵.



4. Retraksiyon cebi (invajinasyon) teorisi

Invajinasyon teorisi 1890'da Bezold'un ve 1933'de Wittmack'ın gözlemlerine dayanır. Wittmack'a göre, orta kulaktaki negatif basınca bağlı olarak pars flaksida yada nadiren de olsa pars tensa orta kulağa doğru retrakte olur. Bu retraksiyon ceplerinde toplanan keratin debrisler kolesteatom ile sonuçlanır. Bu teori yapılan hayvan deneylerinde dış kulak yolu ligasyonu ve üstaki tüpü kapatılması ile elde edilen retraksiyon cepleri ile desteklenmiştir¹⁶. Benzer görüşleri Sade de söylemektedir. Sade'ye göre mastoid pnömatizasyonu ile retraksiyon cebi derecesi arasında ilişki vardır. Zayıf pnömatize mastoidlerin hiperekstazi ve atelektazi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir^{32,33}.

Sudhoff ve Tos, attik kolesteatom için retraksiyon teorisi ve bazal hücre hiperplazisi teorisi kombinasyonunu öne sürmüşlerdir. Patolojik süreç sırasıyla; retraksiyon cebi safhası, proliferasyon safhası, ekspansiyon safhası ve kemik rezorbsiyonu safhası olmak üzere 4 aşamaya ayrılmıştır³⁴.

Konjenital kolesteatoma:

Orta kulağın embriyolojik gelişimi sırasında orta kulak, petröz kemik ve mastoid kemikte kalan yassı epitelden gelişen kolesteatomalar konjenital kolesteatoma olarak adlandırılırlar. Tüm kolesteatomaların yaklaşık %2-5'ini meydana getirmektedirler³⁵. Konjenital kolesteatom etyopatogenezi hakkında çeşitli teoriler gündeme gelmiştir. 1854 yılında von Remak dermoidlerin orijinini gündeme getirmiş ve embriyonik hayatın erken dönemlerinde dislokale olmuş deri foliküllerinden geliştiğini ve diğer tümörler ile ilişkili olduğunu belirtmiştir¹¹. 1855 yılında Virchow konjenital kolesteatomun konnektif dokudan kaynaklandığını öne sürmüştür³⁶. Konjenital kolesteatom ilk kez 1885 yılında Luchae tarafından tanımlanmış olup 1922'de Cushing tarafından tekrar gündeme getirilmiştir. 1965 yılında Derlacki ve Clemis konjenital kolesteatomu sağlam kulak zarı arkasındaki beyaz renkli kitle olarak tanımlamış ve hastalarda kulak zarında perforasyon, daha öncesinde kulak akıntısı yada geçirilmiş kulak cerrahisi öyküsü olmaması ve sağlam bir pars tensa ve pars flaksida olması gerektiğini bildirmişlerdir. Levenson ve ark. ise geçirilmiş kulak enfeksiyonu öyküsünü konjenital kolesteatom tanı kriterlerinden çıkarmışlardır². Konjenital kolesteatom sağlam kulak zarı arkasında meydana gelmektedir. Ancak ilerlemiş vakalarda kolesteatom kitlesinin orta kulak ve mastoid boşluğu doldurduktan sonra kulak zarında bir perforasyon ve otore de görülebilmektedir³⁷. İntratimpanik kolesteatom ise ilk olarak 1863 yılında Hinton

tarafından kulak zarının "sebase tümörü" olarak tanımlanmıştır. Çocuklarda daha sık görülmekte ancak konjenital olup olmadığı hakkındaki görüşler tartışmalıdır^{11,38,39}. Konjenital kolesteatom genel olarak ön-üst kadranda başlamakta, ikinci sıklıkta ise arka üst-kadranda görülmektedir. Arka-üst kadranda görülen konjenital kolesteatom her yaş grubunda olmakla birlikte ön-üst kadranda tutulumu sıklıkla erken yaş grubunda olmaktadır⁴⁰. Yeo ve ark. da ön-üst kadranda yerleşimli KK'ların 2-4 yaşlarında posterior yerleşimli olanların ise 12 yaşlarında görüldüğünü bildirmiştir³⁵. Parisier ve ark., konjenital kolesteatomu anatomik yerleşimine göre iki gruba ayırmıştır. Anterior yerleşimli olanlar normal bir işitme ve pnömatize bir mastoid ile karakterize iken posterior yerleşimli olanlar iletim tipi işitme kaybı ve sklerotik bir mastoid ile karakterizedir. Posteriordaki lezyonların anteriordaki epidermoid formasyonun posteriora doğru migrasyonu sonucu meydana geldiğini bildirmiştir⁴¹. Karmarkar ve ark. en sık yerleşim yeri olarak posterior mezotimpanumda inkudostapedial eklem bölgesi olduğunu bildirmiştir⁴². Aimi konjenital kolesteatomu yerleşimine göre: tip 1; timpanik isthmusda, tip 2; malleus ve inkus medialinde, tip 3; aditus ad antrumda ve tip 4; timpanik kavite ve mastoidin farklı yerlerinde lokalize olmak üzere 4 gruba ayırmış ve en sık tip 2'nin görüldüğünü bildirmiştir^{43,5}. Soderberg ve ark. tarafından konjenital kolesteatomun kapalı keratotoik kist ve açık matriks olmak üzere iki tipi olduğunu tanımlamışlardır⁴⁴. Açık tip konjenital kolesteatomların daha ileri yaşlarda görüldüğünü ve arka-üst kadranda yerleşim gösterdiğini bildirmişlerdir. Potsic ve ark. konjenital kolesteatom için 4 evre tanımlamışlardır; Evre1: tek kadranda ve kemik zincir yada mastoid tutulumu yoktur. Evre 2: birden çok kadranda ve kemik zincir yada mastoid tutulumu yoktur. Evre 3 : kemik zincir tutulumu var ancak mastoid tutulum yoktur. Evre 4 : mastoid tutulum var⁴⁰. Ayrıca yayılma şekline göre 3 tip tanımlanmıştır. Tip 1; lezyon orta kulakta sınırlı ancak kemik zincir tutulumu yok (manibrium mallei hariç) ; tip 2 ; arka-üst kadranda ve atikteki lezyon kemikçik zinciri tutmuş; tip 3; lezyon mastoidi tutmuş. Tip 1'den 3'e doğru hastalığın rekürrens riski artmaktadır⁴⁵.

Konjenital kolesteatom patogenezi için öne sürülen teoriler ;

İmplantasyon teorisi: Paparella ve Rybak birinci ve ikinci brankial arkların füzyon hatlarında ektodermal implantasyona bağlı konjenital kolesteatom meydana geldiğini söylemişlerdir³⁶. Amniyon sıvısından köken alan skuamöz epitelyal hücreler yenidoğan orta kulağında görülebilirler.



Northrop ve ark. amniyotik sıvı aspirasyonu teorisini ortaya atmışlar ve yenidoğanların orta kulaklarındaki amniyotik sıvıda yassı epitel hücreleri olduğunu ve konjenital kolesteatomun kaynağı olduğunu öne sürmüşlerdir⁴⁶. Ancak amniyotik sıvıda ve orta kulakta keratinize yassı epitelin görülmediğini bildiren çalışmalar da vardır⁴⁷.

İnvajinasyon teorisi: Ruedi fetus timpanik membranında meydana gelen enflamatuvar travmanın timpanik membranda mikroskopik perforasyonlara neden olduğunu ve proliferatif bazal epidermal tabakanın orta kulağa invajinasyonu ile konjenital kolesteatomun meydana geldiğini öne sürmüştür. Ancak bu teorinin geçerli olabilmesi için fetus kulak zarında enflamasyon meydana gelmelidir³⁶.

Epidermal migrasyon teorisi: Aimi'ye göre konjenital kolesteatomun oluşmasında timpanik halkanın önemli bir rolü vardır. Timpanik isthmus 1. ve 2. brankiyal arkların birleşme hattı üzerinde yer alır ve bu hat pars flaksida ve pars tensanın birleştiği yere uymaktadır. Aimi'ye göre timpanik halka dış kulak yolu yassı epitelinin orta kulak ile ilişkisini sınırlamaktadır. Bu halkanın oluşumu gecikirse dış kulak yolu epiteli orta kulak mezenşimine doğru papiller uzantılar gönderir ve timpanik halka kapansa bile bu papiller uzantılardan zamanla kulak zarı arkasında kolesteatom gelişebilir⁵. Bu teori konjenital kolesteatomun, embriyonik timpanik halkaya yakınlığı nedeni ile orta kulağın arka ve alt kısımlarında meydana gelişini açıklayabilmektedir³⁷.

Metaplazi teorisi: Sade ve arkadaşlarına göre otitis mediaya cevap olarak orta kulakta meydana gelen keratinizasyon gösteren skuamöz metaplazi konjenital kolesteatomaya neden olmaktadır. Friedberg konjenital kolesteatomun lokalizasyonu (ön-üst kadranda) ile orta kulakta meydana gelen metaplazinin lokalizasyonu arasında bir ilgi olmadığını bildirmiştir³⁷. İnvajinasyon teorisi gibi bu teorinin de geçerli olabilmesi için fetusda enflamasyon meydana gelmelidir³⁶.

Epidermoid formasyon teorisi : 1936 yılında Teed ve 1986 yılında Michaels insan fetusu temporal kemiğinde ön-üst kadranda epidermoid bir kalıntıyı tanımlamışlardır. Michaels bunu epidermoid formasyon (EF) olarak tanımlamıştır. EF olarak adlandırılan bu hücre kalıntıları en erken 10. haftada görülmekte 33. haftaya kadar kaybolmaktadır. Ancak görülmeye devam etmesi durumunda konjenital kolesteatom geliştiği görüşünü ortaya atmışlardır³⁷. Liang ve ark. epidermoid formasyonun gestasyonel hayatın 16. haftasında görülmeye başladığını ve post-partum 8.aya kadar görüldüğünü bildirmişlerdir. Aynı çalışmada EF'un orta kulak lateral duvarında her 4

kadranda da görülebildiğini ancak en sık ön-üst kadranda görüldüğünü bildirmişlerdir⁴⁸. Karmody ve ark. post-partum iki hastada skuamöz epitel kalıntılarını histolojik olarak göstermişlerdir³⁶. McGill ve ark. ile Wang ve ark. fetus temporal kemiğinde epitelyal kalıntıların olduğunu ancak keratinizasyon göstermediğini söylemişlerdir³⁷. Kayhan ve ark. da EF'da keratinizasyonun görülmediğini bildirmişlerdir. EF'nun sadece fetusda görülmediğini, infant ve çocuk kulaklarında da görülebildiğini, bazı kulaklarda kaybolmayıp konjenital kolesteatoma neden olabileceğini söylemişlerdir⁴⁹. Levine ve ark. basit ve hiperplastik olarak iki tip EF tanımlamışlar ve basit tipin geriler iken hiperplastik tiplerden kolesteatoma meydana gelebileceğini bildirmişlerdir⁵⁰. Lee ve ark. üstaki tüpü ve orta kulak epiteli birleşim yeri bölgesindeki epitelyal foldlar ile yakın ilişkili EF göstermişler ve bu yapıların kapanması ile kist oluşabileceğini bildirmişlerdir. Bu gözlem ile EF'nin küçük ön-üst konjenital kolesteatomun öncüsü olabileceği bildirilmiştir. EF'nin, gestasyonun 33. haftasından sonra görülmediği görüşünün yanlış olduğunu ve doğumdan sonra 6. aya kadar görülmeye devam ettiğini bildirmişlerdir⁵¹. Levine ve ark. da insan orta kulağında epidermoid kalıntıların post-natal dönemde de görüldüğünü bildirmişlerdir⁵⁰. Bununla birlikte epidermoid formasyondan kolesteatom gelişebileceği tam olarak ortaya konulamamıştır.

Edinilmiş inklüzyon teorisi: Tos'a göre mezotimpanik (konjenital) kolesteatomlar yaygın olarak malleus başını, boynunu yada inkusun uzun kolunu tutmaktadır. Bu teoriye göre tekrarlayan retraksiyonlar ile kulak zarı malleus yada inkusa fikse olmakta sonra tekrar düzelmekte, bu esnada orta kulakta keratinize skuamöz epitel inklüzyonları meydana gelmekte ve bunun sonucunda da kolesteatoma neden olmaktadır⁵².

Yapılan çalışmalarda edinilmiş ve konjenital kolesteatom arasında telomer uzunluğu yönünden farklar olduğu gündeme gelmiştir. Konjenital kolesteatomda telomeraz edinilmiş olana nazaran daha kısa bulunmuştur. Konjenital kolesteatomda telomeraz seviyesi daha düşük bulunmuştur. Konjenital kolesteatomda telomer uzunluğu normal dış kulak yoluna göre daha kısadır, oysa edinilmiş kolesteatom dokusunda normal dış kulak yoluna benzerdir. Konjenital kolesteatom aberran doku yada fetal doku kalıntılarında meydana geliyor olabilir⁵³.

Konjenital kolesteatom en sık 5 ile 7 yaşları arasında görülmekle birlikte ileri yaşlarda da görülebilmektedir^{2,54}. Bilateral konjenital kolesteatom vakaları nadiren görülmekte ve tüm vakalarının %3'den azını oluşturduğu bildirilmektedir^{55,56,57}.



Ayrıca birinci brakiyal yarık anomalileri ile birlikte görülen KK vakaları da bildirilmiş ve embriyolojik dönemdeki ilişkilerine dikkat çekilmiştir⁵⁸.

Petröz apeks kolesteatomu

Konjenital kolesteatom gelişimi için, orta kulak, dış kulak yolu, petröz apeks, serebellopontin köşe, mastoid bölge ve temporal kemiğin skuamöz parçası gibi bölgeler tanımlanmıştır⁵⁹. Petröz apeks kolesteatomları oldukça seyrek görülürler. Konjenital ve edinsel olarak iki gruba ayrılırlar. Primer kolesteatom, epidermoidler olarak da bilinir ve tüm kafa içi tümörlerinin %0,2-1,5'ini oluşturmaktadırlar. Primer kolesteatom temporal kemik yada pontoserebellar köşede kalan epidermal artıklardan köken aldığı sanılan içi deskuame keratin ile dolu dış tabakası çok katlı yassı epitel tabakası ile sarılı olan kitlelerdir. Embriyonal dönemdeki bu epitelyal kalıntılar meninkslerde, beyinde, kafa tabanı ve temporal kemikte görülebilmektedir. Bu lezyonlarda skuamöz epitel tabakasında yoğun bir keratin tabakası vardır ve psödokonnetif stroma ile kapsüle olmuştur^{60,61,62,63}.

Embriyonel hayatın 7.haftasında dış kulak yolu epiteli ile orta kulak mukozası aralarında mezenkimal bir doku olmadan karşı karşıya gelmekte ve petröz apeks kolesteatomlarının bu esnada dış kulak yolu epitelinin iç kulak yolu çevresinde yerleşmesi ile oluşabileceği düşünülmektedir. Başka bir görüşe göre ise; henüz petröz kemik apeksi oluşmadan buraya yerleşen dış kulak yolu epiteli kokleanın apeksini işgal eder, iç kulak yolu da henüz oluşmaktadır. Bu devrede epitelin orta kulak boşluğuna kaçması iç kulak yolunda epitel artığı kalması ile sonuçlanır. 7. ayda koklea normal çaplarına ulaşır iken petröz apeks kokleanın iç yüzünde belirir ve doğumdan sonra gelişmesini tamamlar⁵. Gacek'e göre ise; embriyonel hayatın 3. ve 5. haftaları arasında nöral çatı kapanır ve başın sefalik fleksiyonu esnasında epitelyal kalıntılar (Seessel's pocket) foramen laceruma doğru migrasyona uğrayabilir ve bu epitelyal kalıntılardan kolesteatom meydana gelebilir⁶⁴. Edinsel petröz apeks kolesteatomları ise kronik otitis media sonucunda ortaya çıkan kolesteatomların sekonder olarak petröz apeksi tutması ile meydana gelir⁶².

Dış kulak yolu kolesteatomu ve keratozis obturans

Dış kulak yolu kolesteatomu kemik dış kulak yolunun arka-alt kadranda keratin derbrislerinin birikmesi ile karakterize nadir bir tablodur. İlk olarak 1850 yılında Toynbee tarafından Molluscum Contagiosum olarak tanımlanmıştır. 1874'de Wreden dış kulak yolunda gördüğü epitelyal tıkaçlara

'keratozis obturans' adını vermiştir. Dış kulak yolu kolesteatomu primer yada sekonder olarak meydana gelebilmektedir. Primer dış kulak yolu kolesteatomu çok nadir görülen bir tablo olup insidansının 1000 yeni kulak hastasında 1 olduğu bildirilmiştir. Dış kulak yolu kolesteatomu için; spontan, konjenital (konjenital dış kulak yolu stenozuna bağlı), iyatrojenik (kulak ameliyatları sonrasında), travma sonrası, obstruksiyon bağlı (obstruksiyon yapan osteoma, fibröz displazi, yabancı cisim gibi nedenlere bağlı) ve enflamasyona bağlı (kronik eksternal otit sonrası) şeklinde sınıflamalar da yapılmıştır⁶⁵. Naim ve ark. ise histopatolojik ve klinik görünümüne göre dış kulak yolu kolesteatomu için 4 evre tanımlamışlardır. Bu sınıflamaya göre; Evre 1: Dış kulak yolu epitelinde hiperplazi ve hiperemi vardır. Evre 2: Hiperproliferatif epitelde lokalize bir enflamasyon ve komşu kemikte periostit vardır. Kemik dış kulak yolunda harabiyet yoktur ancak keratin debrisler birikmeye başlamıştır. Evre 2a: Epitel sağlam olup kemik kanal görülmemektedir. Evre 2b: Epitel devamlılığında bozulma vardır ve kemik kanal görülebilmektedir. Evre 3: Kemik dış kulak yolunda harabiyet vardır (aseptik osteonektoz). Evre 4: Komşu anatomik yapılarda harabiyet vardır. Etkilenen yapılar; M: mastoid kemik, S: kafa tabanı ve sigmoid sinüs, J: temporomandibular eklem, F: fasyal sinir olarak belirtilmiştir⁶⁶.

Dış kulak yolu kolesteatomunun etyopatogenezi tam olarak ortaya konulamamıştır. Burada iki temel teori vardır. Birincisi; kanal derisine olan minör travmalar sonucu meydana gelen enflamasyon periosta kadar inmekte ve kemik nekrozuna neden olmaktadır. Bu nekrotik kaviteye skuamöz epitel girer ve keratin debrisler toplanmaya başlar. İkinci görüş ise; migrasyon hızının azalmasına bağlı olabileceğidir. Migrasyon hızının azalması timpanik membran ve dış kulak yolu derisinin kanlanmasının azalmasına bağlı meydana gelen hipoksik durum ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda dış kulak yolu kolesteatomu epitelinin vasküler endotelial büyüme faktör ekspresyonu ettiğini gösterilmiştir. Dış kulak yolu kolesteatomu klinikte en çok keratozis obturans ile karıştırılır. Bu iki hastalık arasındaki farklar şu şekilde özetlenebilir;

Dış kulak yolu kolesteatomu; 40 yaş üzerinde görülür ve genelde tek taraflıdır. Kulak akıntısı, kronik ağrı ve işitme kaybı vardır. Timpanik membran doğaldır. Sistemik hastalıklar ile ilgisi yoktur. Dış kulak yolu arka-alt kadranda erozyon ve keratin debris birikimi vardır. Kanal derisinde fokal ülserasyonlar vardır. Kolesteatoma kesesi kemik dış kulak yolunu erode eder ve sekestrum oluşur.



Keratozis obturans; daha genç yaşlarda görülür ve bilateraldir. Akıntı nadirdir, ani ve şiddetli bir kulak ağrısı vardır. Bronşiektazi ve sinüzit eşlik edebilir. İşitme kaybı orta derecede olup dış kulak yolu kolesteatomasına göre daha fazladır. Timpanik membran kalınlaşmıştır. Dış kulak yolu çevresi genişlemiş ve kanal tamamen keratin debris ile dolmuştur. Kanal epiteli hiperplazik ve subepitelyal dokuda kronik enflamasyon vardır. Kanal derisi genelde intaktır ve osteonekroz yoktur^{65,66,67,68}.

KOLESTEATOM ETYOPATOGENEZİ İLE İLGİLİ YAPILAN ÇALIŞMALAR

Kolesteatom etyopatogenezi ve hiperproliferatif karakteri tam olarak bilinmemekte ve bu konu ile yapılan çalışmalarda çeşitli proliferasyon markerları kullanılmıştır. SK 'ler memeli hücrelerinin intermediate filamentlerinin yapısında bulunan proteinlerdir. PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen), 36 kD ağırlığında hücre siklusunda S ve G1 fazında ortaya çıkan bir nükleer antijendir. EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), 170 kD ağırlığında EGF(Epidermal Growth Factor) ve TGF- α (Transforming Growth Factor-alfa) ile uyarılan hücre proliferasyonu için bir reseptör olarak görev alır. TM (Trombomodulin) hücre yüzey glikoproteinidir ve trombin ile yüksek afinite de non-kovalent bir bağ oluşturur ve keratinositlerin diferansiyasyon markeridir. Park ve ark., Mongolian gerbilllerinde dış kulak yolu ligasyonu ile deneysel olarak kolesteatom oluşturdukları hayvan çalışmalarında kolesteatom keratinositlerinin normal deriye nazaran daha yüksek bir mitotik aktivite gösterdiğini bildirmiştir. SK 13/16 dış kulak yolu ve retroaurikuler deride sadece bazal tabakada boyanma gösterir iken kolesteatomda suprabazal tabakada pozitif boyanma göstermekte ve suprabazal hücre hiperproliferasyonu için bir marker olduğu belirtilmektedir. PCNA pozitif hücreler, kolesteatom epitelinin bazal tabakasında, suprabazal ve subbazal düzeyde tanımlanmışlardır. Normal deri ile karşılaştırıldığında, kolesteatom epitelinde yüksek oranda PCNA pozitif hücre bulunmakta ve bazal ve suprabazal tabakadaki artmış mitotik indeksin bir göstergesi olduğu bildirilmiştir. EGFR ve TM normal deride tüm katlarda boyanma gösterir iken kolesteatomda sadece suprabazal tabakada boyanma göstermiştir. Bu çalışmanın sonucunda da kolesteatom epitelinin normal deriye göre daha çok proliferatif aktivite gösterdiği sonucuna varılmıştır⁶⁹. Kolesteatom matriksi normal orta kulak mukozasında destrüksiyona neden olan keratinosit disregülasyonu ve aşırı büyümesi ile karakterizedir. Kolesteatom epitelindeki bu anormal görünümün bazı sitokinlere ve büyüme faktörlerine bağlı olduğu söylenmiştir.

Normal epidermide, bazal hücre tabakasındaki keratinosit proliferasyonundaki çekilme lokal olarak salınan TGF- α ve EGF ile suprabazal tabakada EGF reseptörlerinin baskılayıcı kontrolü ile sağlanmaktadır. Bazı çalışmalarda kolesteatomda EGF reseptör sisteminde bir bozukluk olduğu gösterilmiştir^{70,71}. Kolesteatomda normal dış kulak yoluna nazaran yüksek EGFR ekspresyonu bazal keratinositlerde sınırlı olmayıp stratum spinosum ve granulozumdaki suprabazal keratinositlerde de gösterilmiştir. Kolesteatomda keratinositlerin %75'i EGFR ekspresyona eder iken normal dış kulak yolunda bu oran sadece %10'dur⁷⁰. Yetişer ve ark., kolesteatom epitelinin yüksek oranda EGF içerdiğini ve normal deriye göre daha invazif özellik gösterdiğini bildirmişlerdir⁷². Sudhoff ve ark., kolesteatom epitelinde yüksek oranda lenfosit ve makrofaj bulunduğunu ve bu immün hücreler tarafından, IL-1, 4F2, TGF- α , EGF ve EGFR salındığını ve EGFR'nin kolesteatoma epitelinin suprabazal tabakasındaki aşırı salınımının hiperproliferatif özelliği oluşturduğunu bildirmişlerdir. 4F2 antijeni bir hücre membran glikoproteini olup hücre siklusunda G0-G1 fazında erken dönemde ayrılmakta ve aktivatör markeri olarak bilinmektedir. Kolesteatom epitelinde suprabazal tabakada keratinositlerdeki 4F2 ekspresyonundaki artış hiperproliferatif durumu desteklemektedir⁷³. Psöriyatik keratinositler interferon gamma (IFN γ) için reseptör ekspresyonunu artırmaktadır. Böylece psöriyatik keratinositlerde EGF-R ekspresyonunda bir mediyatör olarak rol alabilmektedir. IFN γ ve IL-1, lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen -1 (LFA-1) bağlayan, immünglobulin süperfamilyasının bir üyesi olan interselüler adezyon molekül-1 (ICAM-1) ekspresyonunu indüklemektedir¹¹. Edinilmiş kolesteatomun karakteristik bir işareti de immün hücreler ile stromanın infiltrasyonudur. İnterlökin 1 α , ICAM-1, tümör nekroz faktör α (TNF- α), lenfosit fonksiyonel antijen (LFA) gibi bazı markerların edinsel kolesteatomda önemli olduğuna dair çalışmalar vardır⁷². Ottaviani ve ark. yaptıkları çalışmada, tüm kolesteatom örneklerinde bir sitokin ve adezyon molekülü paterninin aktivasyonunu göstermişlerdir. Perimatrikste endotelial hücreler ICAM1 ve ELAM1 (endotelial lökosit bağlayıcı molekül 1) ekspresyonunda artış göstermektedirler ve enflamatuvar hücrelerin toplanması ve immün cevabın düzenlenmesinde rol almaktadır. Kolesteatom matriksinin bazal tabakası ICAM1 pozitif boyanmaktadır. Matrikste IFN γ R aşırı ekspresyonu, lenfokinler aracılı meydana gelen epitelyal hücre hiperproliferasyonu hipotezini desteklemektedir⁷⁵.



Kolesteatom epiteli IL-1, TGF- α ve EGFR için yüksek oranda boyanma özelliği göstermektedir. Buna karşılık orta kulak mukozası bunların hiçbiri ile boyanma göstermemektedir. Kolesteatom etrafındaki stromada yüksek konsantrasyonda lenfosit ve makrofaj bulunmaktadır. Bu hücrelerin büyük bir kısmı IL-1 ve TGF- α eksprese etmektedir. Orta kulak mukozasındaki keratinositler kolesteatom dokusundan salınan enflamatuar uyarılarla reaksiyona girmemektedir. Bu gözlem kolesteatom ve orta kulak mukozasındaki keratinositler arasında hücre biyolojisinde farklılık olduğunu göstermektedir. Wright ve ark., hayvanlarda TGF- α eksikliğini dış kulak ve orta kulak patolojilerinde incelemişlerdir. Ancak bir rolü olmadığı sonucuna varmışlardır⁷⁶. Ishibashi ve ark., normal deri ile karşılaştırıldığında kolesteatomda keratinosit büyüme faktör (KGF) mRNA'sının yüksek oranda eksprese edildiğini oysaki KGF-R mRNA ekspresyonunda bir fark olmadığını bildirmişlerdir⁷⁷. Bu bulgular, aşırı KGF sentezinin kolesteatomda hiperproliferasyon hali için bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Kato ve ark., kolesteatom hücrelerinin IL-6 ve TNF- α ürettiğini bildirmişlerdir. Orta kulak kolesteatomundan salınan IL-6 ve TNF- α mukosiliyer sistem, hücre proliferasyonu ve kemik metabolizmasında rol oynuyor olabilir⁷⁸. Shinado ve ark., ısı şok proteinlerinin (HSP 60 ve 70) kolesteatomda rol oynadığını ve IL-1 ve TNF- α gibi sitokinler aracılığı ile etkisini gösterdiğini bildirmişlerdir⁷⁹.

Siklin ve siklin bağımlı kinaz (sbk) kompleksi hücre siklusunda önemli rol oynamaktadır. Siklin bağımlı kinaz inhibitörleri ile inhibe edilirler. Tanaka ve ark., sbk'ların epitel proliferasyonunda etkili olabileceğini ve sbk 2 ve 4'ün IL-1 ve KGF ekspresyonunda artışa aracılık ettiğini bildirmişlerdir⁸⁰. Siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan P27 (KIP1) tümör baskılayıcı gen olarak bilinir. Beyazıt ve ark. yaptıkları çalışmada P27 seviyesindeki değişikliklerin keratinosit proliferasyonunu etkileyebileceğini bildirmişlerdir⁸¹. MIB 1 (Ki-67) hücre siklusunda G1, S ve G2 fazlarında eksprese edilir iken G0 fazında eksprese edilmemekte ve proliferasyon markeri olarak kullanılmaktadır. Chae ve ark., kolesteatomda Ki-67 ve cdk inhibitörlerinin yüksek oranda eksprese edildiğini göstermişlerdir⁸⁰. Sudhoff ve ark. da yaptıkları çalışmada normal dış kulak yolu derisinde %7 kolesteatomda ise %17 oranında eksprese edildiğini bildirmişlerdir⁸³. Bu çalışmada kolesteatom keratinositlerinde proliferasyon oranının normal dış kulak yolu ile karşılaştırıldığında önemli derecede yüksek olduğu görülmektedir. Yapılan diğer çalışmalarda da kolesteatom stroması ve suprabazal

tabakasında yüksek oranda Ki-67 bulunmuştur⁸⁴. Ayrıca Ki-67 ekspresyonunun çocuk kolesteatomlarında daha fazla olduğu ve çocuklarda kolesteatomun daha agresif seyretmesinde rol aldığı da bildirilmiştir⁸⁵.

Chao ve ark., 140 kD ağırlığında bir sitoplazmik protein olan involukrini diferansiyasyon markeri olarak kullanmışlar ve dış kulak yolu derisine göre kolesteatom epitelinde artmış involukrin ekspresyonunu göstermişlerdir⁸⁶. Sudhoff ve ark., AgNOR boyama ile konjenital ve edinsel kolesteatomda yüksek proliferatif aktiviteyi göstermişlerdir⁸⁷. Park ve ark., kolesteatom epitelinde artmış fosfolipaz C γ 1 ekspresyonunu göstermişler ve keratinositlerdeki artmış büyüme sinyali iletiminde rol oynadığını bildirmişlerdir⁸⁸. Nükleer fosfoprotein p53 tümör supressör geni hücre siklusu ve apoptozisde rol almaktadır. Albino ve ark., tüm kolesteatom formlarında p53 gen ekspresyonunu incelemiş ve kolesteatomda normal postaurikuler deri yada kulak zarına göre 9-20 kat daha fazla eksprese edildiğini bildirmiştir⁸⁹. Motamed ve ark.'na göre ise p53 ekspresyonu kolesteatomda önemli değildir⁹⁰. Rudolph ve ark., kolesteatomda telomeraz aktivasyonun yassı hücreli karsinomdan daha az olduğunu, ancak telomer boyunun benzer olduğunu bulmuşlardır. Telomeraz aktivasyonunun az olması, kolesteatomda apoptozisin yüksek oranda olduğunu göstermektedir⁹¹. Goh ve ark. ise kolesteatomda telomeraz ekspresyonunun artmış olduğunu bulmuşlardır⁹². Ergün ve ark., kolesteatomda apoptozisin artmış olduğunu ve proliferasyon/apoptozis oranının prognostik değeri olduğunu bildirmişlerdir⁹³. Holly ve ark., kolesteatom epitelinde nükleer boyama yöntemi ile c-myc onkogen ekspresyonunu artmış olarak bulmuşlardır. c-jun proteini keratinosit proliferasyonunu artırmakta ve p53 apoptozisi indüklemektedir⁹⁴. Shinoda ve ark., kolesteatomda c-jun protein ve p53 tanımlamışlardır. c-jun proteini normal deride bazal tabakada lokalizedir ve p53 proteini kolesteatom epitelinde granüler tabakadaki keratinosit nükleusunda mevcuttur. Kolesteatomda bu iki proteinin rol aldığı bildirilmiştir⁹⁵. Bir antiapoptotik bileşim olarak bilinen galektin 3 bir protein olup kolesteatom epitelinde tespit edilmiştir. Sheikholeslam-Zadeh ve ark., bu proteinin antiapoptotik etkileri başlattığını ve böylece koruyucu bir rol oynadığını bildirmişlerdir⁹⁶. Normal deri ile karşılaştırıldığında artmış ölü keratinosit oranı ile orta kulakta keratin debrisleri toplanmaktadır. Epidermisdeki keratinosit ölümü apoptozis olayı ile gerçekleşmektedir. Yapılan çalışmalarda normal deriye nazaran kolesteatom epitelinde suprabazal tabakada apoptotik hücre oranı daha fazla bulunmuştur⁹⁷. Choufani ve ark., yüksek



apoptotik indeksin rekürrense yatkınlığı arttırdığını bildirmişlerdir⁹⁸. Miyazaki ve ark.'a göre kolesteatom epidermisinin terminal farklılaşma süreci normal deri ile benzerlik göstermektedir. Bununla birlikte bu çalışmaya göre çeşitli sitokinlerin seviyesinin artması ile kolesteatom epidermisinde hiperproliferasyon meydana gelir ve keratin debrisler birikir⁹⁹. Sakamoto ve ark., kolesteatom epitelinde Erb-2 aşırı salınımını göstermişler ve keratinositlerde apoptozis ve hücre proliferasyonunda rol aldığını bildirmişlerdir¹⁰⁰. Kojima ve ark., kolesteatom epiteli ve dış kulak yolu derisinde apoptozis ve diferansiyasyonun epitelyal hücrelerin bazal hücrelerden ayrıldığı zaman başladığını ve apoptozisin Bcl-xL protein ekspresyonu ile kontrol edildiğini bildirmişlerdir¹⁰¹. Park ve ark., fas/APO-1 ekspresyonunun kolesteatom epitelinde artmış olduğunu ve apoptotik hücre ölümünün artarak keratin debrislerinin toplandığını bildirmişlerdir⁹⁷. Annexin II, DNA replikasyonu ve metabolizmasında, kemik rezorpsiyonu ve osteoklast formasyonunda rol almaktadır. Huang ve ark., immünalkalin-fosfat boyama ile kolesteatom dokusunda bazal ve spinöz tabakadaki keratinositlerde selektif olarak annexin II lokalizasyonunu göstermişlerdir. Normal insan derisinde annexin II temel olarak bazal tabakada nükleusda boyama yapmadan keratinositlerin sitoplazmik membranında eksprese edilmektedir. Bununla birlikte annexin II kolesteatomda bazal ve spinöz tabakada keratinositlerin hem sitoplazmik membranında hem de nükleusunda eksprese edilmektedir. Bu gözlem kolesteatom gelişimi esnasında keratinosit hücre proliferasyonunda annexin II'nin fizyolojik bir rolü olabileceğini düşündürmüştür¹⁰².

Yapılan çalışmalarda kolesteatomda defektif hücre büyümesi ve anöploid DNA olması nedeni ile, kolesteatomun low-grade bir neoplazm olduğu öne sürülmüştür. Buna karşılık Desloge ve ark., 10 kolesteatom ve 6 postaurikuler deri spesmeninde flow sitometri ile DNA içeriklerini karşılaştırmışlardır. Bir kolesteatom örneğinde anormal anöploid DNA bulunmuş, oysaki diğerlerinde normal öploid DNA bulunmuştur. Kolesteatomun low-grade bir neoplazm olarak düşünülemeyeceği sonucuna varmışlardır¹⁰³. Tokuriki ve ark. da calgranulin A-B ve cathepsin D gibi gen aşırı ekspresyonlarının kolesteatomda rol oynadığını bildirmişlerdir¹⁰⁴.

Parisier ve ark., subepitelyumdaki fibroblastların epitelyal invazyonunu kolaylaştırdığını göstermiştir. Kolesteatomdaki fibroblastlar yüksek oranda invazif özellik gösterir iken kulak arkası ve dış kulak yolu derisindeki fibroblastlarda invazif

özellik görülmemekte yada zayıf oranda görülmektedir¹⁰⁵. Chole ve ark.'na göre ise fibroblast invazyon derecesinde bir fark yoktur¹⁰⁶.

Anjiyogenetik büyüme faktörleri, basic fibroblast büyüme faktörü (FGF-2) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) orta kulak kolesteatomlarında araştırılmıştır. FGF-2 yara iyileşmesinde rol almaktadır. Keratinositler, endotelyal hücreler ve fibroblastlar için kemotaktik ve mitojenik etki yapar. Anjiyogenezis ve fibroblast proliferasyonunu artıran kollajenaz ve plazminojen aktivatörleri yapımını stimüle etmektedir. FGF-2 ekspresyonu kolesteatom perimatriksinde gösterilmiştir. Bununla birlikte kolesteatom dokusu enflamasyon olmadan yada yara iyileşmesinin herhangi bir bulgusu olmadan FGF-2 ekspresyonu göstermemektedir¹¹. Kolesteatom perimatriksindeki vaskülarizasyon orta kulak mukozası ile karşılaştırıldığında 5 kat ve deri ile karşılaştırıldığında 2 kat fazla bulunmuştur. Monositler, makrofajlar ve infiltrate lökositler FGF-2, VEGF, EGF, TGF-alfa, TGF-beta, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin yapımını sağlarlar. Anjiyogenezis bu enflamatuar hücreler ile indükleniyor olabilir. Anjiyogenezis orta kulağa keratinositlerin migrasyonunu sağlar. Orta kulak kolesteatomu gibi proliferatif dokular artmış kanlanmaya ihtiyaç duyduğu ve buna bağlı olarak kolesteatoma matriksinin yayılımında anjiyogenezis gerekli olduğu bildirilmiştir¹⁰⁷.

Kolesteatom yağ dokusu içermez ancak matriks yüksek oranda kolesterol ve kolesterol esteri içerir¹⁰⁸. Kolesterol histolojik olarak gösterilebilir. İntraselüler lipidler, stratum granulozumdaki keratinositler arasında bulunmaktadır ve Odland cisimleri tarafından sentez ve depo edilirler. Kolesteatomda ekstraselüler lipidler Odland cisimleri tarafından yağ asidi, seramid ve kolesterole metabolize edilir. Kolesteatomda lipid sentezi ve yıkımı arasındaki denge bozulmuştur¹¹. Peek ve ark. da kolesteatomda lipopolisakkaritlerin yüksek oranda bulunduğunu ve kemik erozyonunda rol oynadığını bildirmişlerdir¹⁰⁹.

Kolesteatom örneklerinde daima bir enflamasyon gözlenmektedir. Bu enflamasyon farklı uyaranlarla meydana gelen immün cevaplar ile meydana gelmektedir. Hasarlı dokuda yapısal ve fonksiyonel hasarın tamirinde enflamatuar bir cevap gereklidir. Erken yada akut enflamasyon fazında fibroblast ve endotelyal hücre proliferasyonu ile karakterize bir proliferatif faz vardır ve sonuçta matriks sentezi ve skar formasyonu meydana gelir. Kolesteatom gibi persistan enflamatuar stimülasyonun olduğu durumlarda cevap kronikleşebilir ve doku davranışında patolojik



değişikliklere neden olabilir. Kolesteatom patogenezi bakteriyel enfeksiyon ve enflamasyon geçiren migratuar epitelin reaksiyonu olarak düşünülebilir. Çünkü kolesteatom orta kulak kavitesindeki enflamatuar reaksiyonlarla ilişkilidir ve sıklıkla enflamatuar granülasyon dokusu aktif kolesteatomda tutulan epitel boyunca görülebilmektedir¹¹. Chole ve Faddis bakteriyel biyofilm oluşumu için kolesteatom dokusunun uygun bir ortam oluşturduğunu öne sürmüş ve kolesteatom örneklerinde biyofilm formasyonunu göstermiştir¹¹⁰. Kolesteatom stromasının aktif T-hücreler ve makrofajlar ile yoğun infiltrasyonu kronik enflamatuar cevabı göstermektedir. Subepitelyal konnektif doku enflamasyonu kolesteatoma epitelinin hatalı davranışını artırıyor olabilir. Normal dış kulak yolu derisinde makrofaj yoğunluğu alt dermise nazaran üst dermiste daha yoğun bulunmaktadır. Kolesteatom stromasında fagositik hücrelerin büyük bir kısmı dermal makrofajlara benzemektedirler. Bu hücreler muhtemelen aktif immün süreçleri düzenliyor olabilirler¹¹¹. Albino ve ark., mast hücrelerine spesifik bir proteaz olan triptaz ekspresyonunu incelemişler ve kolesteatomda mast hücre yoğunluğunun diğer dokulardan yaklaşık olarak 3 ile 7 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Mast hücrelerinin %19-34'ü kolesteatom dokusunda skuamöz epitelin suprabazal tabakasında bulunmaktadır¹¹².

Yara iyileşme sürecindeki olaylar ile kolesteatom arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Yara iyileşmesinde 3 faz tanımlanmıştır: enflamatuar, proliferatif ve maturasyon. Kolesteatomun yara iyileşme sürecindeki bozulmaya bağlı olduğu, çünkü, maturasyon safhasına geçmediği ve enflamatuar ve proliferatif fazda kaldığı belirtilmektedir. Ekstraselüler matriks (ECM) tip 1 kollajen (%90) ve non-kollajen proteinlerden (%10) meydana gelir ve fizyolojik fonksiyonu, kollajen, fibronektin, integrinler ve glikozaminoglikan gibi makromoleküller hücre adezyonu, hücre migrasyonu ve hücre büyümesi ve farklılaşması ile ilişkilidir^{113,114}. Yara iyileşmesinde, konnektif doku fibroblastları ve makrofajlar esas rolü oynarlar. Sitokinler yara iyileşmesinde mukozal defektlerin re-epitelizasyonunun ilerletilmesinde etkilidir ve bazı durumlarda kulak zarının dış yüzeyinde sağlam skuamöz hücre tabakasının etkilenmesiyle skar dokusu meydana gelir. Böylece hasarlı olmayan epitelde de hiperproliferasyon meydana gelir. Enflamasyonun persistansı ile perimatriksde kalıcı yara iyileşmesi, fibroblast ve epitel proliferasyonu meydana gelir. Sudhoff ve ark., orta kulak kolesteatomu ile dış kulak yolu derisi arasındaki bazal membran zonunda (BMZ) kollajen tip IV ve VII ile fibronektin bileşimleri incelenmiş; deri ve orta

kulak mukozasında tip IV kollajen BMZ'da devamlılık gösterir iken kolesteatomda sıklıkla devamsızlık gözlemlendiğini bildirilmişlerdir¹¹⁵. Kolesteatomda fibronektin immün reaktivitesi ekstrinsik BMZ'da ve subepitelyal konnektif dokuda artmış olarak bulunmuştur. Kolesteatom ve derinin BMZ'nun ultrastrüktürel düzenlenişi benzerdir. Bununla birlikte lamina densa ve lamina fibroretikularisin değişiklikleri farklılık göstermektedir. Lang ve ark., tenascin ekspresyonunu göstermişlerdir. Epidermal-stromal bağlantı boyunca devamlılık gösteren ve derin stromaya doğru uzanan fibronektin aktivitesini göstermişlerdir. Bu gözlemlerin sonucunda TGF- β , tenascin, fibronektin ve kollajen sentezinin stimülasyonunu etkilemektedir. Bundan başka tenascin ve fibronektin ekspresyonu kolesteatom formasyonunun proliferasyon sürecinde hücre matriks etkileşiminde bir bozukluğa neden olduğu söylenebilir¹¹⁶. Abramson ve ark., kanal derisi dermisi ve orta kulak kolesteatomu, granülasyon dokusu subepitelyal konnektif dokusunda kollajenazı incelemişlerdir. Epidermal kalıntılarda, epitelde yada keratin tabakasında kollajenaz varlığını gösterememişlerdir. Sağlam kollajen molekülünden kronik enflamasyon ataklarıyla kollajenaz ekspresyonu artmaktadır ve enflamasyonun ürünü olan diğer proteazların sindirime yatkındır. Bu süreç sonucunda kemik ve konnektif doku rezorbsiyonu meydana gelmektedir. Tip II integral proteinleri olarak da bilinen hücre yüzey peptidazları hücre büyümesi ve diferansiyasyonu kontrolünde önemli bir role sahip olabileceği bildirilmiştir¹¹. Desloge ve ark., kolesteatom örneklerinde dört farklı hücre yüzey peptidazının (aminopeptidaz A, aminopeptidaz N, dipeptidyl peptidaz IV ve nötral endopeptidaz) ekspresyonlarındaki değişikliğe bağlı olarak hücre büyüme ve diferansiyasyonu için sinyal iletiminde bozulmaya neden olabileceğini bildirmişlerdir¹¹⁷.

Temporal kemiğin proteolitik erozyonu kolesteatom progresyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Proteolitik enzimlerden matriks metalloproteinazlar (MMP) tanımlanmıştır. MMP'lar, ECM ile bazal membran komponentlerini parçalama yeteneğine sahip olan ve aktif bölgesinde çinko içeren homolog bir enzim ailesidir. Bu enzimler doku yeniden yapılanması, morfogenezis, yara iyileşmesi ve normal gelişimsel süreç gibi fizyolojik durumlarda önemli bir rol oynadıkları gibi tümör hücresi invazyonu, anjiyogenezis ve metastaz gibi patolojik süreçlerde de yer alırlar. MMP ailesinin önceden tanımlanmış 7 üyesine birçok yeni metalloproteinazların eklenmesi ile bugün 18 den fazla enzim bildirilmektedir. MMP'lar osteoartrit ve periodontit gibi enflamatuar osteolitik hastalıklarda



kemik ve matriks hemostazında esas rolü oynamaktadır. Bu etkileri spesifik doku inhibitörleri (TIMP: tissue inhibitör of metalloproteinase) ile inhibe olur. MMP-2 (jelatinaz A) ve MMP-9 (jelatinaz B) için inhibitörleri sırasıyla TIMP-2 ve TIMP-1'dir. Kolesteatom etyopatogenezi için MMP'lar da araştırılmıştır. Wilmoth ve ark., retraksiyon cebinde TM'daki fibröz stromanın MMP'lar ile meydana geldiğini öne sürmüşlerdir. Gerbillerde tuba üstaki obstrüksiyonu ile MMP ve TNF α ekspresyonunun arttığını ve atelektazinin ilerlediğini bildirmişlerdir¹¹⁸. Kolesteatom epitelinde bazal ve suprabazal tabakada çeşitli MMP ekspresyonu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Shibosawa ve ark., MMP-9'un kolesteatom stromasında eksprese edildiğini ancak epitelinde eksprese edilmediğini bildirmiştir¹¹⁹. Banerjee ve ark., MMP-1 ekspresyonunun arttığını, MMP-9'un artmasına rağmen anlamlı olmadığını ve MMP-2'nin ise artmadığını bildirmiştir¹²⁰. Schmidt ve ark., MMP-9'un esas olarak kolesteatomun suprabazal tabakasında eksprese edildiğini ancak nadiren de bazal tabakadan eksprese edildiğini bildirmiştir¹²¹. Lehman ve ark. yaptıkları hayvan çalışmalarında lokal MMP inhibitörü kullanımı ile atelektazi gelişiminin engellenemediğini göstermişlerdir¹²².

Sonuç olarak kolesteatom etyopatogenezi halen tartışmalıdır ve bu konuda bir çok teori mevcuttur. Yapılan bu literatür taramasında konu ile pek çok çalışma yapıldığı ancak halen yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. Etyopatogenezin tam olarak ortaya konması ile bu hastalıktan korunma ve tedavi daha başarılı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ferlito A, Devaney KO, Rinaldo A, Milroy CM, Wenig BM, Iurato S, McCabe BF. Clinicopathological consultation. Ear cholesteatoma versus cholesterol granuloma. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1997 ;106(1):79-85. (PMID: 9006366)
2. Kazahaya K, Potsic WP. Congenital cholesteatoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;12(5):398-403. (PMID: 15377951)
3. Soldati D, Mudry A. Knowledge about cholesteatoma, from the first description to the modern histopathology. *Otol Neurotol.* 2001;22(6):723-30. (PMID: 11698787)
4. Hughes GB. Cholesteatoma and the middle ear cleft : a review of pathogenesis. *The American Journal of Otology.* 1979 ; (2) 1 : 109-114
5. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Ankara : Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998 : 354-418.
6. Kempainen HO, Puhakka HJ, Laippala PJ, Sipilä MM, Manninen MP, Karma PH. Epidemiology and aetiology of middle ear cholesteatoma. *Acta Otolaryngol.* 1999;119 (5):568-72. (PMID: 10478597)
7. Podoshin L, Fradis M, Ben-David Y, Margalit A, Tamir A, Epstein L. Cholesteatoma: an epidemiologic study among members of kibbutzim in northern Israel. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1986;95:365-8. (PMID: 3740709)
8. Lee ST. Cholesteatoma in an Asian population. *Acta Otolaryngol.* 1991;111(3):536-41. (PMID: 1887780)
9. Nelson M, Roger G, Koltai PJ, Garabedian EN, Triglia JM, Roman S, Castellon RJ, Hammel JP. Congenital cholesteatoma: classification, management, and outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(7):810-4. (PMID: 12117341)
10. Potsic WP, Samadi DS, Marsh RR, Wetmore RF. A staging system for congenital cholesteatoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(9):1009-12. (PMID: 12220203)
11. Olszewska E, Wagner M, Bernal-Sprekelsen M, Ebmeyer J, Dazert S, Hildmann H, Sudhoff H. Etiopathogenesis of cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2004;261(1):6-24. (PMID: 12835944)
12. Chole RA, Choo M. Chronic otitis media, mastoiditis and petrositis. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE eds. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 3rd ed. St Louis: Mosby Year Book, 1998: 3026-46
13. Saleh HA, Mills RP. Classification and staging of cholesteatoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1999;24(4):355-9. (PMID: 10472474)
14. Tos M. *Manual of middle ear surgery*. Vol.1, Stuttgart, New York: Thieme, 1993:2-6.
15. Türk Otorinolarengoloji Baş Boyun Cerrahisi Derneği Otoloji-Nörootoloji Çalışma Grubu 2005 Otitis Media Raporu.
16. Young N, Chole R. Retraction pocket cholesteatoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2002 ; 10:355-359.
17. Massuda ET, Oliveira JA. A new experimental model of acquired cholesteatoma. *Laryngoscope.* 2005 ;115(3):481-5. (PMID: 15744162)
18. Schousboe LP, Ovesen T, Ledet T. Influence of hyperoxia on in vitro growth of rabbit middle ear epithelium and auditory meatal epithelium. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1997;41(3):279-90. (PMID: 9350487)
19. Masaki M, Wright CG, Lee DH, Meyerhoff WL. Experimental cholesteatoma. Epidermal ingrowth through tympanic membrane following middle ear application of propylene glycol. *Acta Otolaryngol.* 1989;108(1-2):113-21. (PMID: 2763830)
20. Kayhan FT, Algün Z. Guinea pig orta kulağına uygulanan propylen glycolün etkisi. *Otoskop* 2001;3:111-114
21. Kim HJ, Tinling SP, Chole RA. Increased proliferation and migration of epithelium in advancing experimental cholesteatomas. *Otol Neurotol.* 2002;23(6):840-4. (PMID: 12438843)
22. Bujia J, Schilling V, Holly A, Stammberger M, Kastenbauer E. Hyperproliferation-associated keratin expression in human middle ear cholesteatoma. *Acta Otolaryngol.* 1993;113 (3):364-8. (PMID: 7685977)
23. Kuijpers W, Vennix PP, Peters TA, Ramaekers FC. Squamous metaplasia of the middle ear epithelium. *Acta Otolaryngol.* 1996;116 (2):293-8. (PMID: 8725535)
24. Kim CS, Chung JW. Morphologic and biologic changes of experimentally induced cholesteatoma in Mongolian gerbils



- with anticytokeratin and lectin study. *Am J Otol.* 1999;20(1):13-8. (PMID: 9918165)
25. Kim HJ, Tinling SP, Chole RA. Expression patterns of cytokeratins in cholesteatomas: evidence of increased migration and proliferation. *J Korean Med Sci.* 2002;17(3):381-8. (PMID: 12068144)
26. Kim HJ, Tinling SP, Chole RA. Expression patterns of cytokeratins in retraction pocket cholesteatomas. *Laryngoscope.* 2001;111(6):1032-6. (PMID: 11404616)
27. Sasaki H, Huang CC. Expression of cytokeratins 13 and 16 in middle ear cholesteatoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;110(3):310-7. (PMID: 7510866)
28. Arriaga MA, Dixon P. Cytotoxicity of cytokeratin monoclonal antibody against keratinocytes: a possible therapeutic adjunct for cholesteatoma? *Am J Otol.* 1998;19(1):26-9. (PMID: 9455943)
29. Kountakis SE, Chang CY, Minotti AM, Cabral FR. Effect of verapamil on cholesteatoma migration in vitro. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122(1):91-5. (PMID: 10629489)
30. Minotti AM, Kountakis SE, Leighton WR, Cabral FR. Effects of extracellular calcium on cholesteatoma migration and adhesion in vitro. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;115(5):458-63. (PMID: 8903448)
31. Sudhoff H, Bujia J, Borkowshi G, Koc C, Holly A, Hildmann H, Fisseler-Eckhoff A. Basement membrane in middle ear cholesteatoma. Immunohistochemical and ultrastructural observations. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1996;105(10):804-10. (PMID: 8865776)
32. Sade J, Fuchs C, Luntz M. Shrapnell membrane and mastoid pneumatization. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123(6):584-8. (PMID: 9193217)
33. Sade J. Hyperectasis: the hyperinflated tympanic membrane: the middle ear as an actively controlled system. *Otol Neurotol.* 2001;22(2):133-9. (PMID: 11300258)
34. 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. (PMID: 11078064)
35. Yeo SW, Kim SW, Chang KH, Suh BD. The clinical evaluations of pathophysiology for congenital middle ear cholesteatoma. *Am J Otolaryngol.* 2001;22(3):184-9. (PMID: 11351288)
36. Karmody CS, Byahatti SV, Blevins N, Valtonen H, Northrop C. The origin of congenital cholesteatoma. *Am J Otol.* 1998;19(3):292-7. (PMID: 9596177)
37. Koltai PJ, Nelson M, Castellon RJ, Garabedian EN, Triglia JM, Roman S, Roger G. The natural history of congenital cholesteatoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(7):804-9. (PMID: 12117340)
38. Rappaport JM, Browning S, Davis NL. Intratympanic cholesteatoma. *J Otolaryngol.* 1999;28(6):357-61. (PMID: 10604168)
39. Pasanisi E, Bacciu A, Vincenti V, Bacciu S. Congenital cholesteatoma of the tympanic membrane. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001;1;61(2):167-71. (PMID: 11589985)
40. Potsic WP, Samadi DS, Marsh RR, Wetmore RF. A staging system for congenital cholesteatoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(9):1009-12. (PMID: 12220203)
41. Parisier SC, Levenson MJ, Edelstein DR, Bindra GS, Han JC, Dolitsky JN. Management of congenital pediatric cholesteatomas. *Am J Otol.* 1989 ;10(2):121-3. (PMID: 2735383)
42. Karmarkar S, Bhatia S, Khashaba A, Saleh E, Russo A, Sanna M. Congenital cholesteatomas of the middle ear: a different experience. *Am J Otol.* 1996 ;17(2):288-92. (PMID: 8723963)
43. Cohen D. Locations of primary cholesteatoma. *Am J Otol.* 1987;8(1):61-5. (PMID: 3565550)
44. Soderberg KC, Dornhoffer JL. Congenital cholesteatoma of the middle ear: occurrence of an "open" lesion. *Am J Otol.* 1998;19(1):37-41. (PMID: 9455945)
45. Nelson M, Roger G, Koltai PJ, Garabedian EN, Triglia JM, Roman S, Castellon RJ, Hammel JP. Congenital cholesteatoma: classification, management, and outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(7):810-4. (PMID: 12117341)
46. Northrop C, Piza J, Eavey RD. Histological observations of amniotic fluid cellular content in the ear of neonates and infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1986;11:113-127. (PMID: 2427466)
47. Bernal-Sprekelsen M, Sudhoff H, Hildmann H. Evidence against neonatal aspiration of keratinizing epithelium as a cause of congenital cholesteatoma. *Laryngoscope.* 2003;113(3):449-51. (PMID: 12616195)
48. Liang J, Michaels L, Wright A. Immunohistochemical characterization of the epidermoid formation in the middle ear. *Laryngoscope.* 2003;113(6):1007-14. (PMID: 12782813)
49. Kayhan FT, Mutlu C, Schachern PA, Le CT, Paparella MM. Significance of epidermoid formations in the middle ear in fetuses and children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123(12):1293-7. (PMID: 9413356)
50. Levine JL, Wright CG, Pawlowski KS, Meyerhoff WL. Postnatal persistence of epidermoid rests in the human middle ear. *Laryngoscope.* 1998;108(1 Pt 1):70-3. (PMID: 9432070)
51. Lee TS, Liang JN, Michaels L, Wright A. The epidermoid formation and its affinity to congenital cholesteatoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1998;23(5):449-54. (PMID: 9800082)
52. Tos M. A new pathogenesis of mesotympanic (congenital) cholesteatoma. *Laryngoscope.* 2000;110(11):1890-7. (PMID: 11081605)
53. Kojima H, Miyazaki H, Shiwa M, Tanaka Y, Moriyama H. Molecular biological diagnosis of congenital and acquired cholesteatoma on the basis of differences in telomere length. *Laryngoscope.* 2001;111(5):867-73. (PMID: 11359168)
54. Üneri C, Tutkun A, Çelikoyar M, Şehitoğlu MA. Gecikmiş bir konjenital kolesteatoma vakası. *Türk ORL Arşivi* 1989;27:71-73
55. Litman RS, Smouha E, Sher WH, Shangold LM. Two cases of bilateral congenital cholesteatoma--usual and unusual presentations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1996;36(3):241-52. (PMID: 8864807)
56. Braganza RA, Kearns DB. Bilateral congenital cholesteatomas. *Am J Otol.* 1993;14(2):191-3. (PMID: 8503497)



57. Mueller DT, Schwetschenau EL, Isaacson G. Occult contralateral congenital cholesteatoma: is the epidermoid formation theory enough? *Am J Otolaryngol.* 2004;25(4):285-9. (PMID: 15239040)
58. Mevio E, Gorini E, Sbrocca M, Artesi L, Lenzi A, Lecce S, Mullace M. Congenital cholesteatoma of the mastoid region. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127(4):346-8. (PMID: 12402016)
59. Nicollas R, Tardivet L, Bourliere-Najean B, Sudre-Levillain I, Triglia JM. Unusual association of congenital middle ear cholesteatoma and first branchial cleft anomaly: management and embryological concepts. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69(2):279-82. (PMID: 15656966)
60. Moffat DA, Quaranta N, Baguley DM, Hardy DG, Chang P. Staging and management of primary cerebellopontine cholesteatoma. *J Laryngol Otol.* 2002;116(5):340-5. (PMID: 12080988)
61. Rashad U, Hawthorne M, Kumar U, Welsh A. Unusual cases of congenital cholesteatoma of the ear. *J Laryngol Otol.* 1999;113(1):52-4. (PMID: 10341920)
62. Arriaga MA, Brackmann DE. Differential diagnosis of primary petrous apex lesions. *Am J Otol.* 1991;12(6):470-4. (PMID: 1805645)
63. Pulec JL. Cholesteatoma of the cerebellopontine angle. *Ear Nose Throat J.* 1998;77(12):952-9. (PMID: 9879134)
64. Gacek RR. Evaluation and management of primary petrous apex cholesteatoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1980;88:519-23. (PMID: 7443261)
65. Persaud RA, Hajioff D, Thevasagayam MS, Wareing MJ, Wright A. Keratosis obturans and external ear canal cholesteatoma: how and why we should distinguish between these conditions. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2004;29(6):577-81. (PMID: 15533140)
66. Naim R, Linthicum F Jr, Shen T, Bran G, Hormann K. Classification of the external auditory canal cholesteatoma. *Laryngoscope.* 2005;115(3):455-60. (PMID: 15744157)
67. Fariori J. Cholesteatoma of the external ear canal. *Am J Otol.* 1990;11(2):113-6. (PMID: 2181879)
68. Vrabec JT, Chaljub G. External canal cholesteatoma. *Am J Otol.* 2000;21(5):608-14. (PMID: 10993445)
69. Park K, Park HJ, Chun YM. Immunohistochemical study on proliferative activity of experimental cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001 ;258(3):101-5. (PMID: 11374247)
70. Bujia J, Kim C, Holly A, Sudhoff H, Ostos P, Kastenbauer E. Epidermal growth factor receptor (EGF-R) in human middle ear cholesteatoma: an analysis of protein production and gene expression. *Am J Otol.* 1996 ;17(2):203-6. (PMID: 8723947)
71. Sudhoff H, Bujia J, Holly A, Kim C, Fisseler-Eckhoff A. Functional characterization of middle ear mucosa residues in cholesteatoma samples. *Am J Otol.* 1994;15(2):217-21. (PMID: 8172304)
72. Yetiser S, Satar B, Aydin N. Expression of epidermal growth factor, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1alpha in chronic otitis media with or without cholesteatoma. *Otol Neurotol.* 2002;23(5):647-52. (PMID: 12218613)
73. Sudhoff H, Bujia J, Holly A, Kim C, Fisseler-Eckhoff A. Functional characterization of middle ear mucosa residues in cholesteatoma samples. *Am J Otol.* 1994;15(2):217-21. (PMID: 8172304)
74. Akimoto R, Pawankar R, Yagi T, Baba S. Acquired and congenital cholesteatoma: determination of tumor necrosis factor-alpha, intercellular adhesion molecule-1, interleukin-1-alpha and lymphocyte functional antigen-1 in the inflammatory process. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2000;62(5):257-65. (PMID: 10965261)
75. Ottaviani F, Neglia CB, Berti E. Cytokines and adhesion molecules in middle ear cholesteatoma. A role in epithelial growth? *Acta Otolaryngol.* 1999;119(4):462-7. (PMID: 10445062)
76. Wright CG, Robinson KS, Meyerhoff WL. External and middle ear pathology in TGF-alpha-deficient animals. *Am J Otol.* 1996;17(2):360-5. (PMID: 8723977)
77. Ishibashi T, Shinogami M, Kaga K, Fukaya T. Keratinocyte growth factor and receptor mRNA expression in cholesteatoma of the middle ear. *Acta Otolaryngol.* 1997;117(5):714-8. (PMID: 9349868)
78. Kato A, Ohashi Y, Masamoto T, Sakamoto H, Uekawa M, Nakai Y. Interleukin-6 and tumour necrosis factor alpha synthesized by cholesteatoma cells affect mucociliary function in the eustachian tube. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1998;538:90-7. (PMID: 9879407)
79. Shinoda H, Huang CC. Heat shock proteins in middle ear cholesteatoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;114(1):77-83. (PMID: 8570255)
80. Tanaka Y, Kojima H, Miyazaki H, Koga T, Moriyama H. Roles of cytokines and cell cycle regulating substances in proliferation of cholesteatoma epithelium. *Laryngoscope.* 1999;109:1102-7. (PMID: 10401849)
81. Bayazit YA, Karakok M, Ucak R, Kanlikama M. Cycline-dependent kinase inhibitor, p27 (KIP1), is associated with cholesteatoma. *Laryngoscope.* 2001;111(6):1037-41. (PMID: 11404617)
82. Chae SW, Song JJ, Suh HK, Jung HH, Lim HH, Hwang SJ. Expression patterns of p27Kip1 and Ki-67 in cholesteatoma epithelium. *Laryngoscope.* 2000;110(11):1898-901. (PMID: 11081606)
83. Sudhoff H, Bujia J, Fisseler-Eckhoff A, Holly A, Schulz-Flake C, Hildmann H. Expression of a cell-cycle-associated nuclear antigen (MIB 1) in cholesteatoma and auditory meatal skin. *Laryngoscope.* 1995;105(11):1227-31. (PMID: 7475881)
84. Mallet Y, Nouwen J, Lecomte-Houcke M, Desaulty A. Aggressiveness and quantification of epithelial proliferation of middle ear cholesteatoma by MIB1. *Laryngoscope.* 2003;113(2):328-31. (PMID: 12567091)
85. Hildmann H, Sudhoff H. Cholesteatoma in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999 5;49 Suppl 1:S81-6. (PMID: 10577781)
86. Chao WY, Huang CC. Expression of involucrin in human middle ear cholesteatoma. *Am J Otol.* 1989;10(5):385-8. (PMID: 2683803)
87. Sudhoff H, Fisseler-Eckhoff A, Stark T, Borkowski G, Luckhaupt H, Cooper J, Michaels L. Argyrophilic nucleolar organizer regions in auditory meatal skin and middle ear cholesteatoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1997;22(6):545-8. (PMID: 9466068)



88. Park K, Chun YM, Lee DH. Expression of phospholipase C-gammal in experimental cholesteatoma using Mongolian gerbils. *Acta Otolaryngol.* 2001;121(4):477-80. (PMID: 11508507)
89. Albino AP, Reed JA, Bogdany JK, Sassoon J, Desloge RB, Parisier SC. Expression of p53 protein in human middle ear cholesteatomas: pathogenetic implications. *Am J Otol.* 1998;19(1):30-6. (PMID: 9455944)
90. Motamed M, Powe D, Kendall C, Birchall JP, Banerjee AR. p53 Expression and keratinocyte hyperproliferation in middle ear cholesteatoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2002;27(6):505-8. (PMID: 12472520)
91. Watabe-Rudolph M, Rudolph KL, Averbeck T, Buhr T, Lenarz T, Stover T. Telomerase activity, telomere length, and apoptosis: a comparison between acquired cholesteatoma and squamous cell carcinoma. *Otol Neurotol.* 2002;23(5):793-8. (PMID: 12218637)
92. Goh EK, Lee BJ, Wang SG, Chon KM, Kim CM. Expression of telomerase activity in cholesteatoma otitis media. *J Laryngol Otol.* 2001;115(11):881-4. (PMID: 11779302)
93. Ergun S, Carlsoo B, Zheng X. Apoptosis in meatal skin, cholesteatoma and squamous cell carcinoma of the ear. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1999;24(4):280-5. (PMID: 10472461)
94. Holly A, Sittinger M, Bujia J. Immunohistochemical demonstration of c-myc oncogene product in middle ear cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1995;252(6):366-9. (PMID: 8679157)
95. Shinoda H, Huang CC. Expressions of c-jun and p53 proteins in human middle ear cholesteatoma: relationship to keratinocyte proliferation, differentiation, and programmed cell death. *Laryngoscope.* 1995;105(11):1232-7. (PMID: 7475882)
96. Sheikholeslam-Zadeh R, Decaestecker C, Delbrouck C, Danguy A, Salmon I, Zick Y, Kaltner H, Hassid S, Gabius HJ, Kiss R, Choufani G. The levels of expression of galectin-3, but not of galectin-1 and galectin-8, correlate with apoptosis in human cholesteatomas. *Laryngoscope.* 2001;111(6):1042-7. (PMID: 11404618)
97. Park HJ, Park K. Expression of Fas/APO-1 and apoptosis of keratinocytes in human cholesteatoma. *Laryngoscope.* 1999;109(4):613-6. (PMID: 10201750)
98. Choufani G, Mahillon V, Decaestecker C, Lequeux T, Danguy A, Salmon I, Gabius HJ, Hassid S, Kiss R. Determination of the levels of expression of sarcolectin and calyculin and of the percentages of apoptotic but not proliferating cells to enable distinction between recurrent and nonrecurrent cholesteatomas. *Laryngoscope.* 1999;109(11):1825-31. (PMID: 10569415)
99. Miyazaki H, Kojima H, Tanaka Y, Shiwa M, Koga T, Moriyama H. Terminal differentiation of epithelial cells in middle ear cholesteatoma: investigation of patterns of expression of protein kinase C-delta and protein kinase C-eta. *Laryngoscope.* 1999;109(11):1785-92. (PMID: 10569408)
100. Sakamoto T, Kondo K, Yamasoba T, Suzuki M, Sugawara M, Kaga K. Overexpression of ErbB-2 protein in human middle ear cholesteatomas. *Laryngoscope.* 2004;114(11):1988-91. (PMID: 15510028)
101. Kojima H, Miyazaki H, Tanaka Y, Shiwa M, Koga T, Moriyama H. Role of Bcl-xL protein in differentiation and apoptosis of human middle ear cholesteatoma epithelium. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 ;125(7):738-42. (PMID: 10406309)
102. Kim TT, Chen CT, Huang CC. Expression of annexin II in human middle ear cholesteatoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;118:324-8. (PMID: 9527111)
103. Desloge RB, Carew JF, Finstad CL, Steiner MG, Sassoon J, Levenson MJ, Staiano-Coico L, Parisier SC, Albino AP. DNA analysis of human cholesteatomas. *Am J Otol.* 1997;18(2):155-9. (PMID: 9093669)
104. Tokuriki M, Noda I, Saito T, Narita N, Sunaga H, Tsuzuki H, Ohtsubo T, Fujieda S, Saito H. Gene expression analysis of human middle ear cholesteatoma using complementary DNA arrays. *Laryngoscope.* 2003;113(5):808-14. (PMID: 12792315)
105. Parisier SC, Agresti CJ, Schwartz GK, Han JC, Albino AP. Alteration in cholesteatoma fibroblasts: induction of neoplastic-like phenotype. *Am J Otol.* 1993 ;14(2):126-30. (PMID: 8503484)
106. Chole RA, Faddis BT, Chamberlain S, Magilke D. Invasiveness of fibroblasts from experimental cholesteatomas. *Otol Neurotol.* 2001;22(1):15-7. (PMID: 11314709)
107. Sudhoff H, Dazert S, Gonzales AM, Borkowski G, Park SY, Baird A, Hildmann H, Ryan AF. Angiogenesis and angiogenic growth factors in middle ear cholesteatoma. *Am J Otol.* 2000;21(6):793-8. (PMID: 11078065)
108. Sade J, Teitz A. Cholesterol in cholesteatoma and in the otitis media syndrome. *Am J Otol.* 1982;3(3):203-8. (PMID: 7198868)
109. Peek FA, Huisman MA, Berckmans RJ, Sturk A, Van Loon J, Grote JJ. Lipopolysaccharide concentration and bone resorption in cholesteatoma. *Otol Neurotol.* 2003;24(5):709-13. (PMID: 14501443)
110. Chole RA, Faddis BT. Evidence for microbial biofilms in cholesteatomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(10):1129-33. (PMID: 12365883)
111. Negri B, Schilling V, Bujia J, Schulz P, Kastenbauer E. Immunotype findings in macrophages in aural cholesteatomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1992;249(2):87-90. (PMID: 1581051)
112. Albino AP, Reed JA, Bogdany JK, Sassoon J, Parisier SC. Increased numbers of mast cells in human middle ear cholesteatomas: implications for treatment. *Am J Otol.* 1998;19(3):266-72. (PMID: 9596172)
113. Cinamon U, Kronenberg J, Benayahu D. Structural changes and protein expression in the mastoid bone adjacent to cholesteatoma. *Laryngoscope.* 2000;110(7):1198-203. (PMID: 10892696)
114. Albino PA, Kimmelman CP, Parisier SC. Cholesteatoma: a molecular and cellular puzzle. *Am J Otol* 1998;19: 7-19.
115. Sudhoff H, Bujia J, Borkowshi G, Koc C, Holly A, Hildmann H, Fisseler-Eckhoff A. Basement membrane in middle ear cholesteatoma. Immunohistochemical and ultrastructural observations. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1996;105(10):804-10. (PMID: 8865776)



116. Lang S, Schilling V, Wollenberg B, Mack B, Nerlich A. Localization of transforming growth factor-beta-expressing cells and comparison with major extracellular components in aural cholesteatoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1997;106(8):669-73.(PMID: 9270431)
117. Desloge RB, Finstad CL, Sassoon J, Han JC, Parisier SC, Albino AP. Altered regulation of cell surface peptidases in human cholesteatoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;116(1):58-63. (PMID: 9018259)
118. Wilmoth JG, Schultz GS, Antonelli PJ. Matrix metalloproteinases in a gerbil cholesteatoma model. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 Oct;129(4):402-7. PMID: 14574296
119. Shibosawa E, Tsutsumi K, Takakuwa T, Takahashi S. Stromal expression of matrix metalloprotease-9 in middle ear cholesteatomas. *Am J Otol.* 2000;21(5):621-4.(PMID: 10993447)
120. Banerjee AR, James R, Narula AA. Matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in cholesteatoma and deep meatal skin. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1998;23(4):345-7. (PMID: 9762497)
121. Schmidt M, Grunsfelder P, Hoppe F. Induction of matrix metalloproteinases in keratinocytes by cholesteatoma debris and granulation tissue extracts. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000;257(8):425-9. (PMID: 11073191)
122. Lehman DA, Wilmoth JG, Prevatt AR, Schultz GS, Antonelli PJ. Inhibition of matrix metalloproteinases in gerbil cholesteatoma: preliminary findings. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 ;126(4):404-8. (PMID: 11997781)