

Bölüm 7

KOLESTEATOM

Murat YAŞAR¹

TANIM

Kolesteatom, keratinizasyon gösteren skuamöz epitelin temporal kemikte olmaması gereken yerde anormal büyümesinden kaynaklanan kistik bir lezyondur (1). Genellikle yanlış yerde cilt olarak ifade edilir (2). Kolesteatom, derinin epidermisine benzer şekilde, diferansiye keratin kalıntılarının birikmesi ile epitel hücrelerinin katmanlarını içeren bir matris ve merkezi bir beyaz kütlede oluşur (3). Kolesteatom, matrisin enzimatik aktivitesinden kaynaklanır. Doku histolojik olarak iyi huylu olmasına karşın lokal invazivdir ve yerleştiği dokular üzerinde destrüktif etki yapma potansiyeline sahiptir. Skuamöz epitelde gelişen enfeksiyonların kronikleştiği durumlarda kolesteatomların osteolitik etkilerini artırabilirler (1).

Kolesteatom terimi ilk olarak 1838 yılında Alman anatomist Johannes Mueller tarafından kullanılmıştır (4). Kelime, yağ dokusu ve kolesterol kristalleri içeren bir tümörü ifade eden “kolesterol, yağ ve tümör” anlamına gelir. Aslında hem kolesterol kristalleri içermediği hem de ‘oma’ son ekini alan tümör olmadığı için terminolojik olarak yanlıştır. Pek çok otolog bu lezyon için keratoma, inci tümör, margoritoma, keratinöz kist, kolesteatozis, epidermoid kist gibi isimler kullanılmaktadır. Yanlış bir tanımlama olmasına rağmen kolesteatom terimi halen en çok kullanılanıdır (5).

EPİDEMİYOLOJİ

İnsidansı çocuklarda 100.000’de 3 ve yetişkinlerde 100.000’de 9.2 olarak rapor edilmiş olup, erkeklerde yaklaşık 1.4 kat daha fazladır (6). Çocuklarda konjenital kolesteatom 5.6+/-2.8 yaşlarında görülürken, edinilmiş kolesteatomlu çocuklarda yaş ortalaması 9.7+/-3.3’tür (6). Kolesteatom insidansı en yüksek Kafkaslarda olup, bunu Afrika kökenli insanlar takip etmektedir. Asya’da (Hintli olmayan) daha az görülmektedir (7).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kastamonu Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz AD, 23myasar@gmail.com

SINIFLAMA

Kolesteatom; esas olarak konjenital ve edinilmiş kolesteatom olarak sınıflandırılır (8). Edinilmiş kolesteatom perforasyonun olmadığı pars flaksidada retraksiyon poşu ile görülür. Primer edinilmiş kolesteatom ve timpan zarıda perforasyon ile görülen sekonder edinilmiş kolesteatom olarak ikiye ayrılır (9). Diğer bir sınıflandırmada edinilmiş kolesteatoma üçüncü olarak tersiyer kolesteatom eklenmiştir (10).

Tos edinilmiş kolesteatomu, meydana geldiği yere göre attik kolesteatomu, sinüs kolesteatomu ve tensa kolesteatomu olarak sınıflandırılmasını önermiştir (10). Attik kolesteatomu; attike uzanan, aditusu geçen ve sonunda antrum, mastoid veya timpanik boşluğa uzanan pars flaksida veya Shrapnell membranının retraksiyonu olarak tanımlanır. Timpanik sinüs kolesteatomu, pars tensanın timpanik sinüse ve timpanik membranın posterior kısmına uzanan, posterosuperior retraksiyonu veya perforasyonunun bir devamıdır. Tensa kolesteatomu, östaki tüpünün timpanik orifisini tutan timpanik membranın pars tensasının retraksiyonu ve total adezyonundan kaynaklanan patolojidir (11,12). Tos ayrıca kolesteatomu otoskopik olarak attik, Pars tensa I (marjinal hastalık) ve Pars tensa II (santral hastalık) sınıflandırmıştır. Mills ve ark. bu sınıflandırmaya konjenital kolesteatomu dördüncü grup olarak eklemiştir (10).

1993 yılında Sanna ve ark. (13) nadir görülen petröz kemik kolesteatomunu; supralabirentin, infralabirentin, masif labirent, infralabirentin-apikal ve apikal tipler olarak sınıflandırmışlardır.

Rekonstrüktif kemikçik cerrahisinin ilerlemesiyle birlikte kemikçik zincirinin durumuna göre: kemikçik zinciri sağlam ise O0, inkus erode ise O1, inkus ve stapes arkı erode ise O2 ve malleus sapı ve inkus yoksa ve stapedia ark erode ise O3 olarak sınıflandırma yapmıştır (10).

Kolesteatomlar morfolojik görünümleri bakımından: "Hernial Sac" kolesteatomları, "Finger-like" kolesteatomları, epidermozis olarak sınıflandırılmıştır (14).

KONJENİTAL KOLESTEATOM

Konjenital kolesteatom skuamöz epitelin orta kulağın embriyolojik gelişimi sırasında orta kulak, petröz kemik ve mastoid kemikte kalması sonucunda gelişen kolesteatomlardır (15). Konjenital kolesteatom insidansı 100.000'de 0.12'dir (16). Konjenital kolesteatomun ilk yayınlanmış tanımı Lucae tarafından 1885 yılında

yapılmıştır (17). Derlacki ve Clemis 1965 yılında edinilmiş kolesteatomu konjenital kolesteatomdan ayırt etmek için Korner'in ilk kriterleri yeniden düzenlendir (18).

Konjenital kolesteatom; sağlam bir timpanik membranın arkasında inci beyazı bir kitle olarak tanımlamıştır. Hastalarda timpanik membran perforasyonu, daha önceden kulak akıntısının olmaması, geçirilmiş kulak operasyon öyküsünün olmaması, sağlam timpan zarın olması gerekmektedir (19). 1986'da Levenson ve ark. (20) önceden geçirilmiş otitis medianın mutlaka konjenital kolesteatomun varlığını dışlamadığını, çünkü bu enflamatuvar durumun çocuklarda çok yaygın olduğunu öne sürmüş ve geçirilmiş kulak enfeksiyonu öyküsünü konjenital kolesteatom tanı kriterinden çıkarmışlardır.

Kolesteatomun patogenezi hakkındaki tartışma günümüze kadar devam etmektedir. 1936 yılında Teed ve ark. fetal temporal kemiklerde 33 haftalık gebelikte kaybolan epitel artıklarını tanımladılar. Michhaels bunu epidermoid formasyon (EF) olarak tanımlamıştır. Bu epitel artıkların kalıcılığının konjenital kolesteatom gelişimine yol açtığı öne sürülmüştür (21). Ancak epitel artıkların post-partum dönemde de görüldüğünü tespit eden çalışmalar da mevcuttur (22). Levine ve ark. (23) EF'nu gerileme gösteren basit tip ve kolesteatomun meydana geldiği hiperplastik tip olmak üzere ikiye ayırmış ve epitel kalıntılarının orta kulakta post-natal dönemde de görüldüğünü ifade etmişlerdir. Hiçbir çalışmada EF'dan kolesteatomun gelişebildiği net olarak gösterilememiştir.

Konjenital kolesteatom patogenezi ile ilgili birçok teori ileri sürülmüştür.

İnvajinasyon teorisi; bu teoriye göre enflamasyonun timpanik membran üzerinde mikroskobik perforasyonlar oluşturduğu ve orta kulağa doğru bazal epitel tabakasının invajinasyonu ile konjenital kolesteatom meydana getirdiğini öne sürmüşlerdir (22). Fakat bunun geçerli olabilmesi için fetüs timpanik membranında enflamasyonun olması gerekir.

İmplantasyon teorisi; birinci ve ikinci brankial ark birleşme hatlarındaki ektodermal implantasyona bağlı veya amniyotik sıvıdaki epitel hücrelerin konjenital kolesteatoma neden olduğu öne sürülmüştür (22,24).

Metaplazi teorisi; Sade ve arkadaşları orta kulak enflamasyonuna sekonder keratinizasyon gösteren skuamöz metaplazi konjenital kolesteatoma neden olduğunu bildirmişlerdir. Friedberg orta kulaktaki metaplazi ile kolesteatom lokalizasyonu arasında ilişkinin olmadığını bildirmişlerdir (21). Bu teorinin de geçerli olması için fetusta orta kulak enflamasyonu olması gerekir.

Epidermal migrasyon teorisi; dış kulak yolu epiteli oluşumu gecikmiş timpanik halkanın kısıtlayıcı etkisini aşarak orta kulağa papiller uzantı yapar ve zamanla bu

uzantılar kolesteatoma neden olabilir (25). Orta kulağın alt ve arka kısımlarında oluşan kolesteatomun embriyonik timpanik halkaya yakın olması bu teoriyi açıklayabilir (21).

Edinilmiş inklüzyon teorisi: tekrarlayan retraksiyonlar sonucunda orta kulakta keratinize skuamöz epitel inklüzyonlara neden olmakta ve sonuçta kolesteatom oluşmaktadır(16).

EDİNİLMİŞ KOLESTEATOM

Primer edinilmiş kolesteatom

Çok sayıda klinik çalışmaya ve modern teknolojiye rağmen, edinilmiş kolesteatomun etyopatogenezinin altında yatan mekanizmalar hipotezlerin konusu olmaya devam etmektedir. Edinilmiş kolesteatom dört farklı mekanizmayla tanımlanmıştır.

İnvajinasyon Teorisi; Wittmaack (26) tarafından 1933'te önerilen bu teori en yaygın kabul gören teoridir ve kulak zarının invajinasyonunu ya da retraksiyon cebini içerir. Bu teori, retraksiyonlara pars tensa ile karşılaştırıldığında daha az direnç gösteren pars flaksidada meydana gelen retraksiyon ceplerindeki keratin debrislerinin neden olduğunu ileri sürmüştür. Östaki tüp disfonksiyonu, tekrarlayan enflamasyonlar ve küçük hacimli bir mastoid orta kulakta negatif basınç ile sonuçlanabilir ve bu da retraksiyon cebi oluşumuna neden olabilir (27).

Epitelyal İnvazyon ya da Migrasyon Teorisi; 1888 yılında Habermann (28) ve 1890 yılında Bezold (29) tarafından ameliyattaki gözlemlerine dayanarak skuamöz epitelin timpanik zardaki perforasyon kenarlarından orta kulağa migrasyonu ile invaze ettiğini ileri sürmüşlerdir. Orta kulağa timpanik membran perforasyonundan epitel migrasyonun olduğunu başka çalışmalarda da gösterilmiştir (30,31).

Skuamöz Metaplazi Teorisi; 1873 yılında Wentd (32) kolesteatomanın orta kulak ve mastoid mukozasındaki nonkeratinize epitelin keratinize epitele metaplastik değişimi sonucu meydana geldiğini ileri sürmüştür. Bu teori, metaplastik epitel keratin birikintileri genişlemesi ve rekürren enflamasyonlar timpanik membranın lizisine ve perforasyonuna neden olduğunu ve edinilmiş kolesteatom görünümü ile sonuçlanacağını belirtir.

Bazal Hücre Hiperplazisi Teorisi; Lange 1925'te prussak boşluğundaki subepitelyal dokunun pars flaksidadaki epitel hücreler tarafından invajine olduğunu ve bununda kolesteatoma neden olduğunu ileri sürmüştür. Ruedi

çalışmalarıyla bu teoriyi desteklemektedir. Bazal hücre tabakasında meydana gelen psödopotlar lamina propriyaya invaze olmakta, keratinizasyon sonrası inklüzyon kistleri ve kolesteatom ile sonuçlanmaktadır (33).

Bazı otologlar edinilmiş kolesteatomun patogenezinin altında yatan mekanizmanın, tek bir teori açıklanamadığını ve bu dört teoriyi içeren karmaşık süreç olduğuna inandıklarını belirtmişlerdir (27,34).

Sekonder edinilmiş kolesteatom

Sekonder edinilmiş kolestatom timpanik membran epidermisinin marjinal perforasyon alanından migrasyonunun sonucu olarak ya da keratinositlerin orta kulağa implantasyonunun (yaralanma, iyatrojenik, çeşitli otolojik cerrahiler) sonucu olarak meydana gelir (35).

Petröz apeks kolesteatomu

Petröz apeks kolesteatomu otik kapsülün medialinde yer alan kolesteatomlardır ve tüm petröz apeks lezyonlarının %4-9'unu oluşturur (36). Petröz apeks bölgesindeki kolesteatomlar nadir olarak görülür. Petröz apeks kolestatomu, konjenital ve edinilmiş olmak üzere iki tipte olabilmektedir (14).

Konjenital petröz apeks kolesteatomu birinci brankial arkın gelişimindeki anormallik sonucu temporal kemik içinde kalan anormal embriyojenik artıklardan oluşur. Petröz kemikte ve iç kulak yoluna yakın olarak ortaya çıkar. Erken vakalarda timpan zar sağlamdır, sensörinöral işitme kaybı olur ve retrokoklear karakterdedir. Gelişim mekanizması üzerinde tartışmalar mevcuttur. Embriyonel hayatta temporal kemik ve serebellopontin köşede kalan epitel artıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Diğer bir olasılık, nöral ektodermden kolesteatomun meydana gelmesidir. Embriyolojik olarak nöral çatı kapandığı haftalarda epitel parçaları santral sinir sisteminde kalır. Bu tip kolesteatomlara epidermoid tümör denir (14).

Edinilmiş petröz apeks kolesteatomu, kronik otitis media sonucunda meydana gelen orta kulak ve mastoid bölgedeki kolesteatomun sekonder olarak mediale doğru ilerleyip petröz apeksi işgal etmesiyle oluşur (37).

Dış kulak yolu kolesteatomu

Dış kulak yolu kolesteatomu kemik erozyonunun olduğu, dış kulak yolu kemik duvarın arka-alt kısmında keratin debrislerin birikmesi ile karakterize çok nadir görülen bir lezyondur. İlk olarak 1850 yılında Toynbee tarafından tanımlanmış ve 'Molluscum Contaigosum' olarak tanımlanmıştır. Wreden dış kulak yolunun epitel döküntüleri ile tıkanmasına 'keratozis obturans' adını vermiştir.

Dış kulak yolu kolesteatomu için birçok teori olmasına rağmen etyopatogenezi tam olarak ortaya açıklanamamıştır. Burada iki temel teori vardır. Birincisi; Altman ve Waltner göre periosta kadar inen dış kulak yolu enflamasyonu kemik nekrozuna neden olmaktadır. Oluşan bu nekrotik kaviteye sekonder olarak skuamöz epitel girer ve keratin debrisler toplanmaya başlar. İkincisi; dış kulak yolu ve timpan zarında yetersiz kan akımı ve migrasyon hızının azalmasına bağlı olabileceğidir (14).

Dış kulak yolu kolesteatomunun klinik olarak en çok karıştırıldığı lezyon keratozis obturansdır. Keratozis obturans genellikle gençlerde görülür ve bilateraldir. Kemik erezonu çevreseldir. Dış kulak yolu çapı genişlemiş ve timpan zar kalınlaşmıştır. Sinüzit ve bronşektazi eşlik edebilir. Kulak akıntısı nadir görülür. Ani ve şiddetli kulak ağrısı görülür. İşitme kaybı dış kulak kolesteatomuna göre daha fazladır. Dış kulak kolesteatomu 40 yaş üzerinde ve genelde tek taraflı olarak görülür. Kanal derisinde ülserasyonlar vardır. Kemikte lokalize erozyon meydana gelir ve sekestrum oluşur. Timpan zar doğaldır ve sistemik hastalıklarla ilişkili değildir. Kulak akıntısı ve kronik ağrı vardır (38).

HİSTOPATOLOJİ

Makroskopik olarak kolesteatom içinde maserasyonlu madde içeren ince duvarlı beyazımsı gevrek bir küttedir. Mikroskopik olarak matriks, kistik içerik ve perimatriks olmak üzere üç katmandan oluşur. Matriks keratinize hatta hiperkeratinize skuamöz epitelden oluşur. Bu epitel deriye göre daha incedir ve derideki gibi papilla ve uzantıları yoktur. Deride olduğu gibi germinal, spinozum, stratum ve corneum tabakalarından oluşur. Kistin içeriği, sebace materyal ile karışmış skuamöz epitel, pürülan ve nekrotik materyalden oluşur. En dışta inflamatuvar hücreleri içeren iltihaplı subepitelyal bağ dokusu olan perimatriks bulunur (39). Yetişkinlerin aksine pediatrik kolesteatomda daha büyük oranda hücrel perimatriks bulunur.

TANI

Erken teşhis, daha az invaziv ve özellikle çocuklarda işitme kaybına karşı korunmaya yardımcı olabilecek cerrahi önlemlerin uygulanmasını mümkün kılar.

Otoskopik muayene: Otoskopi, kolesteatom varlığını değerlendirmenin en önemli yoludur. Otoskopik muayene sistematik bir şekilde ve en uygun ekipmanla yapılmalıdır (40). Video-otoskopi, otomikroskopi ve video-teleskopiye içeren otoskopi, kulak zarını incelemek için en doğrudan ve etkili tekniktir. Otoskopik

muayene sırasında yeterli parlaklık ve ışık olduğundan emin olmak önemlidir. Muayeneyi olumsuz etkileyecek kulak kiri, kabuk, granülasyon dokusu gibi yapılar temizlenmelidir. Attik ve posterosuperior kadran dikkatlice incelenmelidir. Otoskopik muayene ile kolesteatomatöz olabilecek lezyonları veya retraksiyon poşunu bulmak amaçlanmaktadır.

Radyolojik Muayene

Bilgisayarlı Tomografidir (BT); en sık kullanılan görüntüleme yöntemi BT2dir. Yüksek Rezolüsyonlu BT (YRBT), kullanılmaya başlanıldığından beri kolesteatomun tanınal görüntülemesinde altın standart olmuştur (41). Temporal kemiğin YRBT'si, cerrahi planlama için otologlar açısından vazgeçilmezdir. Hastalığın derecesini, olası kemikçik yıkımı, anatomik yapıları ve anomalileri tanımlamak için dikkatlice incelenmelidir (42). YRBT'nin kolesteatom, granülasyon dokusu, fibröz doku, mukozal ödem ve efüzyon gibi hastalıklarda BT'deki yoğunluk benzerliklerinden dolayı ayırım yapma yeteneğini büyük ölçüde sınırladığı belirtilmelidir (43). Ayrıca BT membranöz labirent veya intrakraniyal tutulum ile ilişkili değişiklikler gibi yumuşak dokudaki değişiklikleri değerlendirme kabiliyetinde de biraz sınırlıdır. Ek olarak timpanomastoid cerrahi sonrası BT taramalarında sıklıkla gözlenen opaklaşma, postoperatif nüks veya rezidüel hastalık değerlendirmelerinin güvenilirliğini azaltabilmektedir (44).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): MRG'de kullanılan çeşitli sekanslar yardımıyla, doku ayırımını ilerleterek tamamlayıcı bilgi sağlanır (45). Kolesteatomlar, beyin dokusuyla karşılaştırıldığında sıklıkla T1 Ağırlıklı Görüntülemeye (T1AG)da hipointens/izointens ve T2 Ağırlıklı Görüntülemeye (T2AG) MR görüntüleme hiperintens görüntü sergilerler. Ayrıca T2AG'de, ameliyat geçirmiş bir kulakta kanlı seröz, proteinli sıvı, granülasyon veya skar dokusu hiperintens sinyal yoğunluğu gösterir (46). Kolesteatomların kontrast tutma özelliği olmadığından kontrastlı T1AG'de granülasyon dokularından ayırt edilebilir (47).

Yardımcı tanı yöntemleri; Timpanometrik ve odyometrik testler, kolesteatomları değerlendirmek için kullanılacak yardımcı tanı yöntemleridir.

TEDAVİ

Kolesteatomda birincil tedavi yöntemi cerrahidir. Cerrahinin temel amacı hastalığı kontrol altına almak, kuru, nüks etmeyecek ve sorunsuz kulak elde etmek, işitmenin korunması, işitme etkilenmiş ise yeniden rekonstrükte etmektir.

Kolesteatom cerrahisinde, dış kulak yolu arka duvarının indirildiği Canal Wall Down (CWU) mastoidektomi ve dış kulak yolu arka duvarının korunduğu Canal Wall Down (CWU) mastoidektomi olmak üzere iki ana cerrahi teknik mevcuttur.

Cerrahi teknikler seçilirken gözönüne alınması gereken kriterler; kolesteatomun büyüklüğü, mastoid hücrelerin pnömotizasyonu ve klinik olarak eustaki borusunun durumudur(14).

Klinik uygulamada iki tekniğinde avantaj ve dezavantajları vardır. CWU mastoidektomide dış kulak yolunun meatal bütünlüğü korunarak meatus ve mastoid yolla tüm mastoid hava hücrelerinin açılması esasına dayanır (48). Bu teknikte rezidüel veya nüks kolesteatom riski çok yüksek olduğu için uzun süreli takip çok önemlidir. Buna karşılık, CWD mastoidektomi, dış kulak kanalı ve mastoidi birleştiren ortak bir kavite oluşturularak yapılır. Dış kulak kanalı arka duvarının indirilmesi ve tüm mastoid hücrelerin açılması hastalığın tamamen eradike edilmesi için önemlidir. Bu operasyonun dezavantajları, ömür boyu süren dış kulak temizliği, suya maruz kalma sınırlılığı, soğuk hava veya su kaviteye girdiğinde kalorik stimülasyon vertigosu, iyileşme süresinin uzunluğu, kavite oluşması ve işitme cihazlarının kullanım zorluğu sayılabilir(48,49).

Kolesteatom rezidivizm vakalarını karşılaştıran yeni bir meta-analiz, CWU cerrahi teknik uygulanan hastalarda CWD uygulananlara göre rezidivistik hastalıkla sonuçlanma 2.87 kat daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Aynı çalışmada kolesteatom rezidivizyon oranının CWU için %9 ila %70, CWD için sadece %5 ile %17 arasında değiştiğini bildirdi. (49). CWU yönteminde rezidü ve nüks oranını yüksek olması, CWD yönteminde kavite problemlerinin olması yeni cerrahi yaklaşımlar geliştirilmesine neden oldu. Bu modifiye yöntemler arasında kıkırdak rekonstrüksiyonu ile özel timpanomastoidektomi, transkanal endoskopik yönetim ve lazer yardımcı kolesteatom cerrahisi bulunmaktadır (50-52).

Kolesteatom cerrahi sonrası takip süresi hakkında tam bir konsensus bulunmamaktadır. Ameliyattan sonraki 5 yıl içinde nüks vakaların yaklaşık %90'ı tespit edilebilir. Uzun süreli çalışmada, rezidivizm tespit edilmeden önceki ortalama süre 10.4 yıl ve revizidizm ise vakaların %71.4'ünde tespit edilmiştir(12). Bundan dolayı hastalar mümkün olduğunca uzun süreli takip edilmelidir.

KAYNAKÇA

1. Dornelles C, Da Costa SS, Meurer L, et al. Some considerations about acquired adult and pediatric cholesteatomas. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*.2005;71(4): 536–546.
2. Robinson JM. Cholesteatoma: skin in the wrong place. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1997; 90(2): 93–96 .
3. Suzuki R, Kojima H, Moriyama H, et al. Utilization of Caspase-14 Promoter for Selective Transgene Expression in Squamous Layers of Cholesteatoma in the Middle Ear. *J Int Adv Otol* . 2012; 8: 21-9.
4. Muller J. Ueber den feineren Bau und die formen der krankhaften Geschwulste. Berlin: G.Reimer. 1838.
5. Ferlito A, Devaney KO, Rinaldo A, et al. Clinicopathological consultation. Ear cholesteatoma versus cholesterol granuloma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997 ;106(1): 79-85.
6. Nelson M, Roger G, Koltai PJ, et al. Congenital cholesteatoma: classification, management, and outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128: 810–814.
7. Potsic WP, Samadi DS, Marsh RR, et al. A staging system for congenital cholesteatoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(9): 1009-12.
8. Dornelles C, Costa SS, Meurer L et al. Some considerations about acquired adult and pediatric cholesteatomas. *Braz J Otorhinolaryngol* . 2005; 71: 536-45.
9. 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
10. Saleh HA, Mills RP. Classification and staging of cholesteatoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1999;24(4): 355- 9.
11. Tos M, Lau T (1989) Recurrence and the condition of the cavity after surgery for cholesteatoma using various techniques. Kugler and Ghedini, Amsterdam
12. Lau T, Tos M. Treatment of sinus cholesteatoma. Long-term results and recurrence rate. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1988;114: 1428-34.
13. Sanna M, Mazzoni A, Landolfi M, et al. Treatment of petrous bone cholesteatoma. *Acta Otorrinolaringologica Espanola*. 1994; 45(3): 143–152.
14. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Ankara : Bilimsel Tıp Yayınevi. 1998 ; 354-418.
15. Yeo SW, Kim SW, Chang KH, et al. The clinical evaluations of pathophysiology for congenital middle ear cholesteatoma. *Am J Otolaryngol*. 2001;22(3): 184-9.
16. Tos M. A new pathogenesis of mesotympanic (congenital) cholesteatoma. *Laryngoscope*. 2000;110(11): 1890–7.
17. Lucae. *Politzer's Textbook of the disease of the ear for students and practitioners*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1926.
18. Korner O. *Die eitrigen Erkrankungen des Schläfenneins*. Weisbaden Germany: JF Berg- mann. 1899.
19. Derlacki EL, Clemis JD. Congenital cholesteatoma of the middle ear and mastoid. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1965;74(3): 706–27.
20. Levenson MJ, Parisier SC, Chute P, et al. A review of twenty congenital cholesteatomas of the middle ear in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1986;94(5): 560–7.
21. Koltai PJ, Nelson M, Castellon RJ et al. The natural history of congenital cholesteatoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(7): 804-9.
22. Karmody CS, Byahatti SV, Blevins N et al. The origin of congenital cholesteatoma. *Am J Otol*. 1998;19(3): 292-7.
23. Levine JL, Wright CG, Pawlowski KS et al. Postnatal persistence of epidermoid rests in the human middle ear. *Laryngoscope*. 1998;108(1 Pt 1): 70-3.

Güncel Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Çalışmaları II

24. 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.
25. Aimi K Role of the tympanic ring in the pathogenesis of congenital cholesteatoma. *Laryngoscope* . 1983; 1140–1146
26. Wittmaack K. Wie entsteht ein genuines Cholesteatom? *Arch Otorhinolaryngol.* 1933;137: 306.
27. 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: 786–792.
28. Habermann J. Zur Entsteheung des Cholesteatoms des Mittelohres. *Archiv Hals Nasen Ohrenheilkunde.* 1888;27: 43–51.
29. Bezold F. Cholesteatom, Perforation der Membrana flaccida Shrapnelli und Tubenverschluss. *Zeitschrift fuer Ohrenheilkunde.* 1890;20: 5–29.
30. Masaki M, Wright CG, Lee DH et al. Experimental cholesteatoma. Epidermal ingrowth through tympanic membrane following middle ear application of propylene glycol. *Acta Otolaryngol.* 1989;108(1-2): 113-21.
31. Kayhan FT, Algün Z. Guinea pig orta kulağına uygulanan propylen glycolün etkisi. *Otoskop* 2001;3: 111-114
32. Wendt H. Desquamative entundung des mittelohrs (Cholesteatom des Fel- senbeins). *Arch Heilkunde* 1873;14:428.
33. Sudhoff H, Bujia J, Borkowshi G et al. Basement membrane in middle ear cholesteatoma. Immunohistochemical and ultrastructural observations. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1996;105(10): 804- 10.
34. Kuo CL. Etiopathogenesis of acquired cholesteatoma: prominent theories and recent advances in biomolecular research. *Laryngoscope,* 2015;125(1): 234–240.
35. Maroun T , Semaan MD, Cliff A et al. The Pathophysiology of Cholesteatoma. *Otolaryngol Clin N Am* :2006;39: 1143–1159
36. Isaacson B, Kutz JW, Roland PS. Lesions of the petrous apex: diagnosis and management. *Otolaryngol Clin North Am* 2007;40(3): 479-519.
37. Arriaga MA, Brackmann DE. Differential diagnosis of primary petrous apex lesions. *Am J Otol.* 1991;12(6):470-4.
38. Persaud RA, Hajioff D, Thevasagayam MS et al. 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.
39. Ferlito A .A review of the definition, terminology and pathology of aural cholesteatoma. *Journal of Laryngology and Otology.* 1993;107(6): 483–488.
40. Chang P, Pedler K. Ear examination: a practical guide. *Aust Fam Physician* 2005;34: 857–6
41. Valvassori G. E, Mafee M. F, Dobben G. D Computerized tomography of the temporal bone. *Laryngoscope.* 1982;92(5): 562–565.
42. Manolis EN, Filippou DK, Tsoumakas C, et al. Radiologic evaluation of the ear anatomy in pediatric cholesteatoma. *Journal of Craniofacial Surgery.* 2009;20(3): 807–810.
43. Gaurano JL, and Joharjy IA. Middle ear cholesteatoma: characteristic CT findings in 64 patients. *Annals of Saudi Medicine.* 2004;24(6): 442–447
44. Jindal M, Riskalla A, Jiang DS, et al. A systematic review of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of postoperative cholesteatoma. *Otology and Neurotology.* 2011;32(8): 1243–1249.
45. Corrales CE, Blevins NH. Imaging for evaluation of cholesteatoma: current concepts and future directions. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;21: 461–467.
46. Venail F, Bonafe A, Poirrier V, et al. Comparison of echo-planar diffusion-weighted imaging and delayed postcontrast T1-weighted MR imaging for the detection of residual cholesteatoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29: 1363–1368.
47. Martin N, Sterkers O, Nahum H. Chronic inflammatory disease of the middle ear cavities: Gd-DTPA-enhanced MR imaging. *Radiology.* 1990;176: 399–405.

Güncel Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Çalışmaları II

48. Dornhoffer JL, Friedman AB, Gluth MB. Management of acquired cholesteatoma in the pediatric population. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2013;21(5): 440–445.
49. Tomlin J, Chang D, McCutcheon B, et al. Surgical technique and recurrence in cholesteatoma: a meta-analysis. *Audiology and Neurotology*. 2013;18(3): 135–142.
50. Kuo CL, Shiao AS, Liao WH, et al. Functional surgery for pediatric cholesteatoma: a 25-year longitudinal study. In *Cholesteatoma and Ear Surgery An Update*, H. Takahashi, Ed. 2012; 225–227.
51. Tarabichi M, Nogueira JF, Marchioni D, et al. Transcanal endoscopic management of cholesteatoma. *Otolaryngologic Clinics of North Americ*. 2013;46(2): 107–130.
52. Hamilton JW. Systematic preservation of the ossicular chain in cholesteatoma surgery using a fiber-guided laser. *Otology & Neurotology*. 2010;31(7): 1104–1108.