

Kolesteatoma: Tanımı ve Etiyopatogenezi

Mustafa Asım Şafak¹ Harun Doğru² Erdal Samim³ Cavit Özeri⁴

¹Op. Dr. Sağlık Bakanlığı Ankara Devlet Hastanesi KBB Kliniği, ANKARA.

²Yrd. Dç. Dr. SDÜ Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, ISPARTA.

³Op. Dr. Sağlık Bakanlığı Ankara Devlet Hastanesi KBB Kliniği, Şef Muavini, ANKARA.

⁴Op. Dr. Sağlık Bakanlığı Ankara Devlet Hastanesi KBB Kliniği, Klinik Şefi, ANKARA.

Özet

Bu derlemede kolesteatoma olarak bilinen hastalık gözden geçirildi. Kolesteatomanın tanımı ve etiyojisi tartışıldı. Kolesteatoma kabaca konjenital veya akkiz olarak ikiye ayrılabilir. Kolesteatoma patogeneziindeki invajinasyon, epitelyal invazyon, bazal hücre hiperplazisi ve metaplazi teorileri karşılaştırıldı. Kolesteatomanın kaynaklandığı yere ve orta kulak anatomisine göre tipik yayılım yolları gösterildi. Son olarak kemik erozyonundaki kolesteatoma patolojisi ele alındı.

Anahtar Kelime: Kolesteatoma etiyopatogenezi

Cholesteatoma: Definition and Etiopathogenesis

Abstract

This review provides an overview of the so-called disease cholesteatoma. The definition and the etiology of the cholesteatoma were discussed. Cholesteatoma may be classified according to the presumed etiology as congenital or acquired. Invagination, immigration, basal cell hyperplasia and metaplasia theories of pathogenesis of aural cholesteatoma were compared with each other. The typical pathways for cholesteatoma growth were dictated by the site of origin and the anatomical structures of the middle ear. Finally the pathology of cholesteatoma including the bone erosion was presented.

Key Word: Cholesteatoma etiopathogenesis

Kulak kolesteatomaları, orta kulağın veya temporal kemiğin epidermal inklüzyon kistleridir. İlk olarak 1829'da Cruvelhher tarafından temporal kemiğin "inci tümörü" olarak adlandırıldı. Kolesteatoma adı ise 1838'de Mueller tarafından verildi ancak bugün otolojideki yanlış isimlendirmelerden biridir. Kolesteatoma olarak bilinen patoloji her ne kadar tümöral adı olsa da (-oma), ne kolesterin (chole-), ne de yağ (-stea-) içerir. Keratin içerdiği için "keratoma" olarak isimlendirilenler olmakla birlikte, kolestatoma adı daha yaygın kullanılmaktadır. Fizyopatolojik bir tanımla kolesteatoma, orta kulak boşluğunda yara iyileşme süreci ve epidermal çoğalma kontrolünün bozulduğu hiperproliferatif bir hastalıktır (1)

Kolesteatoma prevalansı tam olarak verilemez. 1978 yılında Finlandiya'da 100 000 kişiden 4'ünde kolesteatoma saptanırken, aynı yıl kolesteatomasız kronik otit prevalansı 14/100 000

olarak bildirilmiştir (2).

Embriyoloji

Kolesteatomanın oluşumu ve orta kulakta yayılımı, orta kulağın embriyolojik gelişimiyle yakından ilgilidir.

Intrauterin hayatın 3.-7. haftalarında birinci brankial poşdan kaynaklanan dört endodermal kese (saccus) gelişerek timpanik kaviteyi ve mastoid hücreleri oluşturur (Tablo). Bu keselerin birbirleriyle birleşmesi sonucunda kemikciklerin bağları (ligament) ve mukozal katlantılar (fold) meydana gelir. Bunlar: (i) anterior kese, (ii) medial kese, (iii) superior kese ve (iv) posterior kesedir. Medial kese kendi içinde üç keseciğe (sacculus) ayrılır: (a) medial kesecik, (b) posterior kesecik, (c) anterior kesecik.

Tablo: Orta kulak yapılarının Embriyolojik Orijini.

Embriyonun 3-7. haftalarında I. brankial poşdan 4 endodermal kese oluşur					
Sc. superior	Sc. medius (3 küçük sacculus şeklinde dallanır)			Sc. anterior	Sc. posterior
	Scl. postikus	Scl. medius	Scl. anticus		
<ul style="list-style-type: none"> •İnferior inkudal boşluk (space) •Temporal kemik skuamöz bölüm hava hücreleri 	<ul style="list-style-type: none"> •Petröz hava hücreleri 	<ul style="list-style-type: none"> •Prussak boşluğu (space) 	<ul style="list-style-type: none"> •Anterior epitimpanum 	<ul style="list-style-type: none"> •Ant. mezotimpanum. (Scl. antikus gelişimi geri kalırsa ant. epitimpanum) 	<ul style="list-style-type: none"> Post. mezotimpanum: •Fasial reses •Sinüs timpani •Subikulum •Pontikulum •Oval pencere •Yuvarlak pen. Hipotimpanum:
(Skuamöz ve petröz hücreler arasındaki sınır Koerner septumu olarak bilinir)		(Anterior epitimpanum sac. anterior tarafından gelişirse, sac. medius ve sac. anterior birleşim yüzeyinden superior malleolar fold oluşur)			

Sc: Saccus

Scl: Sacculus

Epitimpanum başlıca medial keseden gelişir. Prussak boşluğu (space), malleusun ve inkusun üst kısmında yer alan superior inkudal boşluk, medial kesecik tarafından oluşturulur. Medial kesenin anterior keseciği epitimpanumun anterior bölümünü, posterior keseciği ise inkus uzun kolunun medialinden ilerleyerek mastoid hava hücre sisteminin petröz bölümünü oluşturur. Epitimpanumun tamamı medial keseden geliştiğinde, anterior ve posterior epitimpanum bölümleri tek geniş bir boşluk halindedir ve tensör timpaninin katlantısıyla anterior mezotimpanumdan ayrılır.

Anterior kese genellikle anterior mezotimpanumun oluşturur, superiorda tensör timpaninin tendonu ve katlantısı ile sınırlanır. Ancak medial kesenin anterior keseciğindeki gelişim yavaş olursa, anterior epitimpanum anterior kese tarafından oluşturulur. Böyle bir kulakta epitimpanum, medial ve anterior keselerin birleşiminden oluşan superior malleolar katlantı ile ön ve arka olarak ikiye ayrılmış durumdadır. Ön kısım direkt tuba yoluyla havalanırken, arka kısım timpanik isthmus, aditus ve antrum yoluyla havalanır.

Superior kese, malleus manibriumu ve inkus uzun kolu arasından gelişerek, inkus gövdesinin altında inferior inkudal boşluğu oluşturur. Ayrıca temporal kemiğin skuamöz bölümünün havalanmasını da oluşturur. Superior kesenin havalandırdığı skuamöz bölüm ve anterior kesenin havalandırdığı petröz bölüm arasındaki sınırı Koerner septumu oluşturur ve genellikle involusyona uğrar.

Posterior kese posterior mezotimpanumun ve hipotimpanumun oluşturur. Fasial reses, sinüs tim-

pani, yuvarlak pencere ve oval pencerenin büyük bölümü posterior keseden gelişir.

Anatomi

Timpanik kavite epitimpanum, mezotimpanum ve hipotimpanum olarak üç bölgeye ayrılabilir. Kolesteatoma etiyopatogenezinde önemli olanları mezo- ve epitimpanumdur.

Mezotimpanum kabaca pars tensanın lateralinde kalan bölümdür. Mezotimpanumun pek çok yeri direkt olarak gözlenebilirken, izlenmesi güç iki alan vardır. Bunlar fasiyal reses ve sinüs timpanidir. Bu alanlar oval pencere yakınındaki subikulum ve yuvarlak pencere yakınındaki pontikulum isimli kemik çıkıntılar arasında yer alır. Fasiyal reses lateralde zar ve dış kulak yolu (DKY) arka duvarı, medialde fasiyal sinir kanalı arasında bulunur. Posterior timpanotomi yaklaşımıyla direkt gözlenebilir. Sinüs timpani fasiyal kanal ile timpanik kavitenin medial duvarı arasındadır ve derinliği çok büyük farklılıklar gösterebilir. Ancak küçük aynalar yardımıyla indirekt olarak veya kulak endoskoplari yardımıyla gözlenebilir.

Epitimpanum timpanik kemiğin Rivinus çentiğinde lokalize olup, malleus prosesus brevisinin superiorunda yer alır. Epitimpanumda malleusun başı, inkusun gövdesi, kemikciklerin bağları ve mukozal katlantılar bulunur.

Kolesteatoma etiyopatogenezinde ve fizyopatolojisinde Prussak boşluğu, anterior ve posterior VonTroeltsch poşları önem taşır.

Prussak boşluğu, pars flaksida ve malleus boynu arasında bulunur. Tabanını prosesus brevis ve malleusun bağları, tavanını lateral malleolar katlantı oluşturur. Posteriora superior inkudal boşlukla, posteroinferiora posterior VonTroeltsch poşuyla, anteroinferiora anterior VonTroeltsch poşuyla devamlıdır.

Posterior VonTroeltsch poşu, posterior malleolar katlantı ile zar arasında bulunur ve posterior mezotimpanuma doğru açılır. Anterior VonTroeltsch poşu anterior malleolar katlantı ve zar arasında bulunur ve protimpanum ile ilişkilidir.

Mezotimpanum ve epitimpanum birbirinden kemikcikler, ligamentler ve katlantılardan oluşan timpanik diyafram ile ayrılır. Timpanik diyaframı oluşturan başlıca yapılar malleusun başı, inkusun gövdesi, lateral ve medial inkudal katlantılar, anterior ve lateral malleolar katlantılar ve tensör timpani katlantısıdır. Mezotimpanum ile epitimpanum arasındaki bağlantı iki açıklıkla sağlanır. Bunlardan daha geniş ve patent olanı inkus gövdesinin medialinde bulunan ve stapes ile tensör timpani tendonu arasından geçen isthmus anteriorudur. Eğer medial inkudal katlantı bulunuyorsa posterior timpanik duvar ile arasında posterior timpanik isthmus oluşur. Medial inkudal katlantı gelişmemişse geniş tek bir isthmus vardır.

Patogenez

Orta kulaktaki kolesteatomaların orijini konusunda 19. yy ortalarından beri pek çok çalışma yapılmıştır. İlk olarak 1855 yılında Wirchow tarafından gelişimsel orijinli olduğu ortaya atılıp, 1931'de Koerner, Cushing ve McKenzie tarafından desteklenmiştir. Ancak daha sonra kulak zarındaki perforasyonlar ve enfeksiyonların kolesteatoma ile ilgisi olduğu görülmüştür. Böylece gelişimsel orijin terk edilmiş ve 1959'da Nager ve Ruedi, 1960'da Fernandez ve Lindsay akkiz kolesteatoma üzerinde çalışmışlardır. Cawthorne orta kulağın normal olduğu ve zarın perfore olmadığı bir vakada inci tanesi kadar kolesteatomu göstererek konjenital kolesteatomu yeniden gündeme getirmiştir (3).

Çocukluk çağı kolesteatomalarının 1/3'ü intakt zar gerisinde meydana gelir, ya konjenital ya da metaplaziktir ve primer kolesteatoma denir. Primer kolesteatomalarda oluşan zar perforasyonları ise kolesteatomanın yaptığı basıyla veya sekonder olarak enfeksiyon oluşumuyla açıklanabilir (4).

Bu gün genel olarak kabul edilen kolesteatoma

ya konjenital ya da akkiz olarak gelişir.

Konjenital Kolesteatoma

Konjenital kolesteatoma orta kulak yarığındaki keratinize epitel alanlarından gelişir. Fetus orta kulağında epitimpanumun dorsolateralinde küçük bir epidermal hücre adası bulan Teed (1936), bu yapının involusyona uğramaması sonucunda kolesteatoma geliştirebileceğini bildirmiştir. Daha sonra 1986'da Michael 10-33 haftalık fetüsler üzerinde yaptığı çalışmalarda timpanik kavitenin antero-superio-lateral duvarında skuamöz hücre artıklarını göstermiştir. Bu alan 'epidermoid formasyon' olarak adlandırıldı (3,5,6). Orta kulağın gelişimi sırasında, I. brakial yarık, dış kulak yolunu ve kulak zarını oluşturmak üzere orta kulağa doğru ilerlerken, ektodermal bir hücre adası ayrılarak, epidermoid formasyonu oluşturmak üzere, mezenkimal doku içinde daha mediale göç ederek, endodermal I. farengial poşun tubotimpanik resesine yapışır (7).

Epidermoid formasyon, timpanik kaviteyi döşeyen kübik epitel ile üstaki tüpündeki psödostratifiye silyalı epitel arasında ayırım hattıdır. Morfolojik olarak yuvarlak, oval veya iğsi çok katlı epitel hücrelerinin bir araya gelmesiyle oluşur. Yaklaşık olarak 0,3 mm boyutundadır ve fetal hayatın 10-33 haftaları arasında bulunur. Basit ve hiperplastik olarak iki şekilde olabilir ve basit olanları involusyona uğrarken, hiperplastik olanları kolesteatoma meydana getirebilmektedir (8,9).

Kolesteatomaların konjenital orijinli olabileceğini destekleyen klinik bulgular da mevcuttur; genellikle küçük yaşlarda görülür, orta kulak mukozası ve mastoid pnömatisasyonu normaldir, sıklıkla diğer konjenital malformasyonlarla birlikte bulunur ve bütün geniş serilerde erkeklerde 3 kat daha fazla görülür (3).

Konjenital kolesteatoma kriterleri; (i) normal zar medialinde beyaz kitle bulunması, (ii) pars tensa ve flaksidanın normal olması, (iii) otore veya perforasyon hikayesi ve (iv) daha önce geçirilmiş otolojik cerrahi olmaması, (v) geçirilmiş akut otit hikayesi antiteyi ekarte etmemelidir (3,10).

Akkiz Kolesteatoma

Akkiz kolesteatoma patogenezini üzerinde 100 yılı aşkın bir zamandır çalışmalar yapılmaktadır. Belli başlı 4 teoriden bahsedilir; (i) timpanik membran invajinasyonu, (ii) epitelyal invazyon

teorisi, (iii) bazal hücre hiperplazisi, (iv) orta kulak epitelinde metaplazi.

İnvajinasyon Teorisi:

Wittmack 1933'de attik kolesteatoma oluşumundaki primer mekanizmanın retraksiyon cep-leri olduğunu bildirmiştir. Orta kulakta negatif basıncı takiben retraksiyon cebi oluşur ve gittikçe derinleşir. Retraksiyon cebinde deskuame olan epitel DKY'na dökülemez ve birikerek kolesteatoma meydana gelir. Bu şekilde gelişen kolesteatoma primer akkiz kolesteatoma (PAK) olarak tanımlanır. PAK genellikle posterosuperior kardan gelişip, komşu olduğu DKY duvarında erozyon oluşturur. Bu defekt her ne kadar marjinal perforasyon gibi görünür ise de, perforasyon olmayıp retraksiyondur (11).

Timpanik kavitedeki negatif basınç üstaki disfonksiyonuyla veya efüzyonlu otitlerle gelişir ve 'exvacuo' teorisi olarak bilinir. Ancak attik kolesteatoma için ventilasyon pasajlarında blokajın da şart olmadığı radyolojik çalışmalarla gösterilmiştir (12).

Kolesteatoma epitelindeki keratositler çevresinde bulunan desmosom dağılımı özellikleri gerçekten de pars flaksida ve DKY epiteline benzerken, pars tensa epiteline benzerlik göstermez (13). Ancak bu retraksiyon cebinde deskuame olan pars flaksida epitelinin DKY'na boşalamadığı için kolesteatoma oluştuğunu göstermez. Kulak zarında, kalınlığı ve keratinize epitel göç yönü birbirinden farklı üç bölge gösterilmiştir. Bunlardan en aktif epitelyal hareketi gösteren bölüm pars flaksidada bulunmuştur ve hareketi posterosuperior yöndedir. Buradan retraksiyon cep-leri sonucunda oluşan kolesteatomaların, ceplerdeki drenaj sorunundan değil, pars flaksida epitelinin biyolojik özelliğinden ileri geldiği öne sürülür (14).

Epitelyal İnvazyon Teorisi:

Haberman 1889'da timpanik membranın keratinize skuamöz epitelinin perforasyon kenarından invazyonunu veya migrasyonunu öne sürer. Weiss 1958'de epitelyal hücrelerin bir yüzey üzerinden gelişerek ilerleyebileceğini (contact guidance) ve ancak gelişmenin başka bir epitelyal alanla karşılaşınca sonlanacağını (contact inhibition) göstermiştir. Bazen perforasyon varlığında gelişen enfeksiyonlar sonucunda timpanik membranın iç yüzeyindeki mukozal tabakada hasar meydana gelerek, dış skuamöz epitelin migrasyonuna imkan vermektedir. Bu teori kedilerde (15), çinçillalarda (16) ve insanlarda (1) yapılan çalışmalarla des-

teklendiği. Temporal kemik fraktürleri sonrasında gelişebilen kolesteatomalar (17) da bu mekanizmayla açıklanabilir (18). Özellikle marjinal perforasyonlarda DYK epitelinin orta kulağa migrasyon göstereceği (centripedal migration) belirtilir, ancak normal epitel hareketi dışı (centrifugal migration) doğrudur. Anormal yöndeki 'centripedal' epitel hareketi muhtemelen enfeksiyonlar ile indüklenmektedir (19). Yani kolesteatoma fizyopatolojisinde DKY epitelinin 'centrifugal' hareketi bozulup, 'centripedal' hareket geliştirmesi neden değil sonuçtur (20).

Ancak migrasyon teorisinin karşısında olan çalışmalar da mevcuttur. Kulak zarındaki skuamöz epitelin papiller invazyon ile orta kulak mukozasına geçtiği gösterilmiştir. Skuamöz epitelin, zar retraksiyonu sonucunda orta kulak mukozası ile temasa geçmesi papiller invazyonu indüklemektedir (21).

Bazal Hücre Hiperplazisi:

Lange 1925'de pars flaksida epitelinin subepitelyal alana invaze olarak proliferen olan skuamöz epitel kolonları oluşturacağını öne sürdü. Epitelin lamina propriaya invazyonu, bazal laminada bozulmalar sonucunda olabilmektedir (22). Çinçillalarda orta kulağa propilen glikol (23,24) ve 5-FU (25) verilerek epitelyal invazyon stimüle edilebilmektedir. Kolesteatoma epitelindeki fibroblastların, meatal ve postaurikuler epiteldeki fibroblastlara göre yüksek derecede bazal membran invazyonu oluşturabildiği gösterilmiştir (26). DKY arka üst bölümünde anulusa yakın meatal epitel, bazal laminaya invazyon göstererek epitimpanuma doğru papiller gelişimle kolesteatoma meydana getirebilir (19). Bu teori, intakt membran arkasında gelişen bazı kolesteatoma tiplerini açıklar niteliktedir. Oluşan mikro kolesteatomalar büyüyerek sekonder olarak perforasyon oluşturup, attik kolesteatomalarının tipik görünüşünü kazanabilir.

Skuamöz Metaplazi Teorisi:

Wendt 1873'de orta kulak yarığındaki basit skuamöz veya kübik epitelin metaplastik transformasyonla keratinize epitele dönüşebileceğini ileri sürdü. Sade 1971 ve 1979'daki çalışmalarında orta kulak epitelinin pluripotent olup inflamasyonla stimüle edilerek metaplazi geçirebileceğini bildirmiş, efüzyonlu otiti bulunan çocukların orta kulak mukozası biyopsilerinde keratinize epitel adacıklarını göstermiştir. Ciddi A vitamini eksikliğinde; fare orta kulak mukozasının keratinize epitele dönüşümü ve kronik enfeksiyonlar

sonucunda insan üst solunum yollarındaki mukozada skuamöz epitel metaplazisi gösterilmiştir (19). Ancak kolesteatoma matriksinde saptanan sitokeratinlerin, orta kulak mukozasındaki majör sitokeratinlere benzememesi (27,28) ve kolesteatoma epiteli özelliklerinin orta kulak mukozasından çok meatal ve zar epiteline benzerlik göstermeleri bu teorinin karşısındadır (29).

Diğer Teoriler:

Cerrahi ya da kafa travmaları sonrasında mastoid hücrelere veya orta kulağa implante olan yassı epitelin kolesteatoma geliştirebileceğinden bahsedilir. Özellikle overlay greft yayma tekniğinde bakiye zar epiteli tam temizlenemezse greft zar altında inciler oluşur. Parasentez sonrası tüp takılımlında epitelyal flepler orta kulağa doğru tüple birlikte girebilir ve kolesteatoma oluşturabilir. Bu vakalarda orta kulağın havalanma azlığı zaten retraksiyonlara ve kolesteatoma gelişimine yatkınlık oluşturur. DKY'nun medial bölümünde gelişen invaziv hiperkeratozis ve akantozis de kolesteatoma patogeneziinde sorumlu tutulmuştur (19).

Östaki Disfonksiyonu

Orta kulakta havalanma bozukluğu sonucu negatif basınç gelişimi, ilk olarak Bezold ve Wittmack tarafından 1930'larda ortaya atıldı. Birinci uluslararası kolesteatoma konferansında (1976), östaki tüpünün mekanik (anatomik) obstrüksiyonundan çok fonksiyonel obstrüksiyonunun söz konusu olduğu vurgulandı. Retraksiyon cebi veya attik kolesteatoması bulunan çocuklarda yutkunmakla östaki tüpünde dilatasyon yerine kontraksiyon oluştuğu gösterilmiştir. Tubal disfonksiyon sonucu orta kulakta oluşan negatif basıncı takiben retraksiyon cebi gelişmeye başlar ancak orta kulak havalanmasının ventilasyon tüpüyle sağlanması bu gidişi durdurabilir (19).

Kolesteatoma Yayılım Patogenezi

Kolesteatomanın en sık geliştiği yerler sırasıyla posterior epitimpanum, posterior mezotimpanum ve anterior epitimpanumdur. Orta kulak anatomisindeki varyasyonlar kolesteatoma yayılım yollarında farklılık gösterebilir.

Posterior Epitimpanik Kolesteatoma:

Embriyolojik hayattaki medial kesenin gelişimine paralel olarak yayılım gösterir. Attik kolesteatomaları ilk olarak Prussak boşluğunda gelişir. Ancak belli başlı üç yolla bu bölgenin dışına

doğru yayılır. En sık posterior yönde superior inkudal boşluğa yayılır. Buradan aditus ad antrum ve mastoide doğru ilerler. İkinci sıklıkla posterior VonTroeltsch poşuna doğru inferiora yayılımdır. Böylece stapes, yuvarlak pencere, sinüs timpani ve fasiyal reses tutulmuş olur. Anterior epitimpanuma doğru yayılım nadirdir ve anterior VonTroeltsch poşu yoluyla aşağıya inip primum panu tutabilir.

Posterior Mezotimpanik Kolesteatoma:

Pars tensanın posterior kısmı, mezotimpanuma doğru retrakte olarak retraksiyon cebi oluşturur. Sinüs timpani ve fasiyal reses sıklıkla tutulur ve cerrahi ile tamamen temizlenmesi güçtür. Embriyolojik posterior ve superior keselerin gelişimi doğrultusunda posterior timpanik isthmusdan geçerek inferior inkudal boşluktan mastoide doğru yayılabilir.

Anterior Epitimpanik Kolesteatoma:

Epitimpanik retraksiyonlar, anterior kese ve medial kesenin anterior keseciğinin gelişimi doğrultusunda malleusun anterioruna doğru yayılır. Anterior epitimpanumun tabanı fasiyal sinirin horizontal bölümü ve genikulat ganglion ile komşu olduğu için fasiyal disfonksiyonlar gelişebilir (30). Anterior VonTroeltsch poşu yoluyla orta kulağa yayılım gösterebilir.

Kolesteatoma gelişim ve yayılım patogenezi ne olursa olsun, hastalık keratin hiperproliferasyonu sonucunda genişler. Keratin hiperproliferasyonu 4F2-aktivasyon antijeni (31), tumor growth factor-alfa (32-34), epidermal growth factor (35-37), interleukin-I (IL-I) alfa (38,39), lenfotoksin (40), sitokeratin 16 (41), granulosit-makrofaj kolonisi stimülasyon faktörü (42) ve lipoteichoic asit (43) gibi maddelerin rol aldığı otokrin mekanizmayla indüklenir.

Kolesteatomaların tümü, rekürrent enfeksiyonlar, kemikcik ve otik kapsül erozyonlarıyla seyredir. Kolesteatomalı vakalardaki bakteriyolojik tablo akut otitlerden ve seröz otitlerden farklıdır. Anaerobik bakterilerden en sık bacteroides türleri ve aerobik bakterilerden en sık pseudomonas aeruginosa bulunur.

Kolesteatomada Kemik Erozyonu

Virchow'un 1860'lı yıllarda 'kolesteatoma kemik içinden yayılarak DKY'na veya kranial kaviteye ulaşabilir' şeklindeki ifadesinden beri yüz

yılı aşkın süredir kemik rezorbsiyonunun fizyopatolojisi çalışılmaktadır.

Kirchner 1891'de kemik rezorbsiyonunu kolesteatoma matriksinin basısına bağlamıştır. Ancak çeşitli araştırmalar 1,3-11,9 mm Hg'lık kolesteatoma matriks basıncının ortalama 25 mm Hg'lık kapiller perfüzyon basıncından düşük olduğunu göstermiştir (44). Abramson 1969'da kolesteatomanın kobay kollajenini yıktığını göstererek, kemik rezorbsiyonunun enzimatik aktiviteyle oluştuğunu gösterdi. Thomsen 1975'de basit osteoklastlara dönüşen mononükleer hücrelerin asit fosfataz salgılayarak kemik rezorbsiyonu yaptığını öne sürdü. Kemik rezorbsiyonu bölgesinde histiyosit ve fibroblast gibi pek çok mononükleer hücre bulunsa da, rezorbsiyonun multi-nükleer osteoklastlar tarafından yapıldığı *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda gösterildi (45). Kemik rezorbsiyonu yapan asit fosfataz (45), kollajenaz (46), asit proteaz gibi enzimlerin de osteoklastlar tarafından aktive edildiği görülür. Kolesteatoma matriksinden salgılanan alfa keratinin, monosit ve makrofajlar üzerine etkisiyle tümör nekrosis faktör (TNF) salgılattığı ve kemik rezorbsiyonuna katıldığı gösterilmiştir (47,48).

Keratin debrisinde pH asidik olup, kemiğin hidroksiapatit yapısında deminerilizasyon yaptığı öne sürülür (49). Aynı zamanda keratinin kendisi yabancı madde reaksiyonuyla inflamasyona neden olarak hücrel kemik rezorbsiyonu oluşturabilir (50,51).

Kolesteatomanın yaptığı fiziksel basının fizyopatolojide hala yeri vardır. Binderman 1984'de kolesteatoma basısıyla oluşan geçici elektriksel potansiyellerin, subepitelyal monosit birikimini stimüle ettiğini bildirmiştir. Aktive olan monositler PgE 2 (52), IL-I alfa ve beta (53), TNF alfa ve beta (38) üretilip osteoklastik aktiviteyi stimüle edebilir. Kolesteatoma matriksinde bulunan IL-I ile fibroblastlar ve makrofajların indüklenmesi sonucunda PgE 2 ve kollajenaz salgılanarak osteoklastik aktivitenin stimüle edildiği gösterilmiştir (54,55).

Halen tartışmalı pek çok nokta vardır. Örneğin kolesteatoma matriksinde bulunan Langerhans hücrelerinde (56,57) keratin veya bakteriyel debris gibi antijenlere karşı oluşan immünolojik cevap sonucunda IL-I vb. maddeler salgılanarak (58) yukarıda sıralanan olayları başlatabileceği bildirilmiştir (59). Ancak kolesteatoma ile normal epitel arasında Langerhans hücresi bakımından fark olmadığı da iddialar arasındadır (60). Kolesteatoma matriksinde mast hücrelerine de

rastlanmıştır, fonksiyonları bilinmemektedir (61).

Kolesteatomaların kemik rezorbsiyonu oluşturması için enfekte olması gerektiği düşünülebilir. T lenfositler ve makrofajlarla yakın ilişkisi olan ve antijen ve lenfokin üreten langerhans hücrelerinin ancak akkiz kolesteatomalarda ve enfekte olan konjenital kolesteatomalarda bulunduğu gösterilmiştir. Diğer bir deyişle DKY epitelinde ve enfekte olmayan konjenital kolesteatomalarda Langerhans hücreleri yok denecek kadar azdır (62). Ancak kolesteatoma oluşumu için ilk şartın inflamasyondan çok hiperkeratozis olduğu hayvanlarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (63).

Kolesteatoma matriksinde tartışılan fizyopatolojik olaylar yalnızca kemik rezorbsiyonu için söz konusu değildir. Kohleadaki hücrelerin stereosilyalarının etkilenmesiyle oluşan sensörinöral işitme kayıplarında da benzer mekanizmalar rol oynayabilir ve insanlarda yapılan ilk çalışmalarda bu hipotezleri destekleyen bulgular elde edilmiştir (64,65).

Kaynaklar

- 1-Magnan J, Chays A, Bremond G, et al. *Anatomopathology of cholesteatoma*. *Abs. Acta Otolaryngol Belg* 1991; 128 (4): 27-34.
- 2-Ruben RJ. *The disease in society: evaluation of chronic otitis media in general and cholesteatoma in particular*. In: Sade J, editor. *Cholesteatoma and mastoid surgery*. Amsterdam: Kugler Publishing, 1982.
- 3-Levenson MJ, Michaels L, Parisier SC. *Congenital cholesteatomas of the middle ear in children: origin and management*. *Otolaryngol Clin North Am* 1989; 22 (5): 9411-54.
- 4-Sade J. *Treatment of cholesteatoma and retraction pockets*. *Abs. Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993; 250 (4): 193-9.
- 5-Braganza RA, Kearns DB. *Bilateral congenital cholesteatoma*. *Am J Otol* 1993; 14 (2): 191-3.
- 6-Michaels L. *An epidermoid formation in the developing middle ear: possible source of cholesteatoma*. *J Otolaryngol* 1986; 15: 169-74.
- 7-Otto HD, Gerhardt HJ. *Congenital epider-*

- moid tumors of the temporal bone 1: Pathogenesis. *HNO* 1990; 38 (2): 43-9.
- 8-Huang JM. Epidermoid formation in the developing middle ear and its relationship to congenital cholesteatoma. Abs. *Chung Hua Erh Pi Yen Lou Ko Tsa Chih* 1993; 28 (4): 228-53.
- 9-Laskiewicz B, Chalstrey S, Gatland DJ, et al. Congenital cholesteatoma. *J Laryngol Otol* 1991; 105 (12): 995-8.
- 10-McGill TJ, Merchant S, Healy GB, Friedman EM. Congenital cholesteatoma of the middle ear in children: a clinical and histopathological report. *Laryngoscope* 1991; 101 (Pt 1): 606-13.
- 11-Cummings CW. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. Missouri: Mosby-Year Book, 1993; 2823-39.
- 12-Funai H, Tajima B, Takubo M, et al. Ventilation and passages in the middle ear. A study by HRCT in patients with attic cholesteatoma. Abs. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1992; 95 (7): 1005-11.
- 13-Robinson AC, Hawke M. The motility of keratinocytes in cholesteatoma: an ultrastructural approach to epithelial migration. *J Otolaryngol* 1991; 20 (5): 353-9.
- 14-Michaels L. Biology of cholesteatoma. *Otolaryngol Clin North Am* 1989; 22 (5): 869-81.
- 15-Jackson DG, Lim DJ. Fine morphology of the advancing front of cholesteatoma - experimental and human. *Acta Otolaryngol* 1978; 86: 71-88.
- 16-Hueb MM, Goycoolea MV, Muchow D, et al. In search of missing links in otology. III. Development of a new animal model for cholesteatoma. *Laryngoscope* 1993; 86: 71-88.
- 17-Bottrill ID. Post-traumatic cholesteatoma. *J Laryngol Otol* 1991; 105 (5): 367-9.
- 18-McKennan KX, Clole RA. Post-traumatic cholesteatoma. *Laryngoscope* 1989; 99: 779-82.
- 19-Sculerati N, Bluestone CD. Pathogenesis of cholesteatoma. *Otolaryngol Clin North Am* 1989; 22 (5): 859-68.
- 20-Moriarty BG, Johnson AP, Patel P. Patterns of epithelial migration in the unaffected ear in patients with a history of unilateral cholesteatoma. *Clin Otolaryngol* 1991; 16 (1): 48-51.
- 21-Akyıldız N, Akbay C, Özgirgin N, et al. The role of retraction pockets in cholesteatoma development: an ultrastructural study. *Ear Nose Throat J* 1993; 72 (3): 210-2.
- 22-Chole RA, Tinling SP. Basal lamina breaks in the histogenesis of cholesteatoma. *Laryngoscope* 1984; 95: 270-5.
- 23-Huang CC, Shi GS, Yi ZX. Experimental induction of middle ear cholesteatoma in rats. *Am J Otolaryngol* 1988; 9: 165-72.
- 24-Meyerhoff WL, Wright CG, Gerken GM. Effects of middle ear ventilation on cholesteatoma development in experimental animals. *Acta Otolaryngol* 1990; 110 (3-4): 279-85.
- 25-Wright CG, Bird LL, Meyerhoff WL. Effect of 5-fluorouracil in cholesteatoma development in an animal model. *Am J Otolaryngol* 1991; 12 (3): 133-8.
- 26-Parisier SC, Agresti CJ, Schwartz GK, et al. Alteration in cholesteatoma fibroblasts: induction of neoplastic-like phenotype. *Am J Otol* 1993; 14 (2): 126-30.
- 27-Lapercque S, Broekaert D, Van Cauwenberge P. Cytokeratin expression patterns in the human tympanic membrane and external ear canal. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993; 250 (2): 78-81.
- 28-Vennix PP, Kuijpers W, Tonnaer EL, et al. Cytokeratins in induced epidermoid formations and cholesteatoma lesions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116 (5): 560-5.
- 29-Youngs R, Rowles P. The spatial organisation of keratinocytes in acquired middle ear cholesteatoma resembles of external auditory canal skin and pars flaccida. *Acta Otolaryngol* 1990; 110 (1-2): 115-9.
- 30-Cannoni M, Pech A, Fuchs S, et al. Congenital cholesteatoma of the petrous bone. Etiopathogenic discussions apropos of 11 cases. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1989; 110 (1): 33-42.

- 31-Holly A, Bujia J, Sanchez Madrid F. Expression of 4F2-activation antigen in middle ear cholesteatoma. *Laryngorhinootologie* 1993; 72 (7): 324-7.
- 32-Bujia J, Holly A, Kim C, et al. New aspects on the pathogenesis of cholesteatoma: the possible role of immune cell-induced keratinocyte hyperproliferation. *Laryngorhinootologie* 1993; 72 (6): 279-83.
- 33-Stammerberger M, Holly A, Bujia J. Immunohistochemical studies of vascularisation of cholesteatoma. *Laryngorhinootologie* 1993; 72 (4): 170-3.
- 34-Sudhoff H, Bujia J, Holly A, et al. Functional characterization of middle ear mucosa residues in cholesteatoma samples. *Am J Otol* 1994; 15 (2): 217-21.
- 35-Schulz P, Bujia J, Lolly A, et al. Possible autocrine growth stimulation of cholesteatoma epithelium by transforming growth factor alpha. *Am J Otolaryngol* 1993; 14 (2): 82-7.
- 36-Bujia J, Holly A, Schilling V, et al. Aberrant expression of epidermal growth factor receptor in aural cholesteatoma. *Laryngoscope* 1993; 103 (3): 326-9.
- 37-Goto Y. Epidermal growth factor in cholesteatoma-the first report: the localization in the cholesteatoma tissue. *Abs. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1990; 93 (8): 1186-91.
- 38-Schilling V, Holly A, Bujia J, Schulz P. Autocrine growth mechanisms of cholesteatoma epithelium. *Laryngorhinootologie* 1993; 72 (7): 319-23.
- 39-Schilling V, Negri B, Bujia J, et al. Possible role of interleukin I alpha and interleukin I beta in the pathogenesis of cholesteatoma of the middle ear. *Am J Otol* 1992; 13 (4): 350-5.
- 40-Yan SD, Huang CC. Lymphotoxin in human middle ear cholesteatoma. *Laryngoscope* 1991; 101 (Pt 1): 411-5.
- 41-Broekaert D, Coucke P, Leperque S, et al. Immunohistochemical analysis of the cyto-keratin expression in middle ear cholesteatoma and related epithelial tissues. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101 (11): 931-8.
- 42-Huang T, Yan SD, Huang CC. Colony-stimulating factor in middle ear cholesteatoma. *Am J Otolaryngol* 1989; 10 (6): 393-8.
- 43-Yabe T, Huang CC. Effect of lipoteichoic acid on proliferation and differentiation of keratinocytes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 101 (6): 646-50.
- 44-Orisek B, Chole RA. Pressures exerted by experimental cholesteatomas. *Arch Otolaryngol* 1987; 113: 386-91.
- 45-Chole RA. Cellular and subcellular events of bone resorption in human and experimental cholesteatoma: the role of osteoclasts. *Laryngoscope* 1984; 94: 76-95.
- 46-Moriyama H, Honda Y, Huang CC, Abramson M. Bone resorption in cholesteatoma: epithelial-mesenchymal cell interaction and collagenase production. *Laryngoscope* 1987; 97: 854-9.
- 47-Iino Y, Toriyama M. Human monocytes show chemotaxis in response to cholesteatoma debris. *Abs. Nippon Jibiinkoka Gakai Kaiho* 1992; 95 (1): 25-31.
- 48-Yan SD, Huang CC. The role of tumor necrosis factor alpha in bone resorption of cholesteatoma. *Am J Otolaryngol* 1991; 12 (2): 83-9.
- 49-Ohsaki K. Mechanism of bone destruction due to middle ear cholesteatoma as revealed by laser-Raman spectrometry. *Am J Otolaryngol* 1988; 9: 117-26.
- 50-Moriyama H. Effects of keratin on bone resorption in experimental otitis media. *Arch Otorhinolaryngol* 1984; 230: 61-8.
- 51-Iino Y, Toriyama M, Shigeru O, Kanegasaki S. Activation of peritoneal macrophages with human cholesteatoma debris and alpha-keratin. *Acta Otolaryngol* 1990; 109: 444-9.
- 52-Moriyama H. Bone resorption factors in chronic otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1984; 92: 322-8.
- 53-Schilling V, Bujia J, Negri B, Kastenbauer E. Interleukin-I-containing cells in cholesteatoma of the middle ear. *Laryngorhinootologie* 1992; 71 (5): 271-5.
- 54-Ahn JM, Huang CC, Abramson M. Third

place-Resident basic science award 1990. Interleukin I causing bone destruction in middle ear cholesteatoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 103 (4): 527-36.

Yazışma Adresi:
Op. Dr. Mustafa Asım ŞAFAK
Reşat Nuri Sok. 10/8
Yukarı Ayrancı

06540/ANKARA

55-Ahn JM, Huang CC, Abramson M. Localization of interleukin-I in human cholesteatoma. *Am J Otolaryngol* 1990; 11 (2): 71-7.

56-Marcato P, Giuritti P, Pozo T, et al. Chronic cholesteatomatous otitis media: the histopathological and clinical aspects. *Abs. Acta Otorhinolaryngol Ital* 1991; 11 (5): 465-70.

57-Chac WY, Jin YT, Huang CC. Langerhans cells in human middle ear cholesteatomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1992; 249 (7): 380-4.

58-Kamide Y, Sasaki H, Abramson M, Huang CC. Effects of epidermal langerhans cells conditioned medium on keratinocytes: a role of langerhans cells in cholesteatoma. *Am J Otolaryngol* 1991; 12 (6): 307-15.

59-Grantz BJ. Epidermal langerhans cells in cholesteatoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93: 150-6.

60-Aberg B, Jontell M, Edstrom S. Analysis of class II antigen expressing cells in cholesteatoma epithelium. *Arch Otolaryngol* 1988; 106: 186-91.

61-Berger G, Hawke M, Ekem JK. Bone resorption in chronic otitis media: the role of mast cells. *Acta Otolaryngol* 1985; 100: 72-80.

62-Frankel S, Berson S, Godwin T, et al. Differences in dendritic cells in congenital and acquired cholesteatomas. *Laryngoscope* 1993; 103 (Pt 1): 1214-7.

63-Aberg B, Edstrom S, Bagger Sjoack D, Kindblom LG. Morphologic development of experimental cholesteatoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119 (3): 272-5.

64-Chole RA, Chiu M. Cochlear hair cell lossing ears with cholesteatomas: scanning electron microscopy study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988; 97: 78-82.

65-McGinn MD, Chole RA. Cochlear bone erosion: effects on cochlear hair cells. A scanning electron microscopy study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991; 100: 1015-9.