



# OTOİMMÜN İÇ KULAK HASTALIĞI

**Dr. Caner ŞAHİN**

Şebinkarahisar Devlet Hastanesi KBB Bölümü, GİRESUN

## ÖZET

Otoimmün iç kulak hastalığı (OİKH) progresif sensörinöral işitme azlığı ile karakterize bir hastalıktır. Hastalık primer formda olabileceği gibi, sistemik otoimmün hastalıklara eşlik edebilir. Hastalığın tanısı anamnez ve steroid tedavisine yanıt alınması ile konulur. Tedavide ilk planda steroidler, steroidlere yanıt alınamayan durumlarda immünsupresif ajanlar

kullanılır. OİKH özellikle progresif seyirli sensörinöral işitme kayıplarının tanı ve ayırıcı tanısında akılda tutulması gerekli bir hastalık grubudur.

Makalemizde OİKH ve ayırıcı özellikleri literatür eşliğinde sunulmuştur.

• **Anahtar Kelimeler:** Otoimmün iç kulak hastalığı, steroid tedavisi. *Nobel Med* 2008; 4(3): 4-6

## ABSTRACT

### AUTOIMMUNE INNER EAR DISEASE

Autoimmune inner ear disease is characterized as a disease with progressive sensorineural hearing loss. The disease can occur primarily or it can accompany other systemic autoimmune diseases. The diagnosis is based on clinical presentation and response to the administration of corticosteroids. The first choice of therapy is the administration of steroids. If the disease

is refractory to steroids, immunosuppressants are the second choice.

Autoimmune inner ear disease should be kept in mind, when differential diagnosis of any patient with progressive sensorineural hearing loss is made. Here, we present distinguishing characteristics of autoimmune inner ear disease in the lights of literature.

• **Key Words:** Autoimmune inner ear disease, steroid therapy *Nobel Med* 2008; 4(3): 4-6

## GİRİŞ

Sensörinöral işitme azlığı etyolojisinde farklı nedenler ve tedavisinde kısıtlılıklar bulunan bir hastalıktır. Otoimmün iç kulak hastalığı (OİKH) ilk kez 1979 yılında McCabe tarafından tanımlanmıştır.<sup>1</sup> Tanımlanan klasik hastalık, haftalar içinde ilerleyen, kortikosteroid tedavisine yanıt veren, bilateral sensörinöral işitme azlığı özellikleri taşımakta idi. Hastalığın progresyon hızı ani işitme kaybına uymayacak kadar uzun, presbiakuziye uymayacak kadar kısa idi. Steroid tedavisine yanıt verdiği için "otoimmün" olarak düşünülen hastalığın etyolojisinin otoimmün olduğu tartışmalıdır, ancak tanımlanan ismini korumaktadır. Hastalık primer ve sekonder olarak ikiye ayrılabilir.

İç kulağa lokalize primer formda yalnız iç kulak tutulumu mevcuttur. Sekonder form multisistem organ tutulumu ile seyreden otoimmün hastalıklara eşlik eder.

Yazımızda sensörinöral işitme azlığı nedenlerinden OİKH, literatür eşliğinde sunulmuştur.

## EPİDEMİYOLOJİ

OİKH'nın tanı konma zorlukları nedeniyle net insidansı bilinmemektedir. Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi kadınlar erkeklere göre daha fazla hastalıktan etkilenmektedir. Hastalık 20-50 yaş arasında en sık olarak görülmektedir.

## PATOFİZYOLOJİ

İç kulak tıpkı kan-beyin bariyerinde olduğu gibi kan-labirent bariyerine sahiptir. Bu bariyer normal şartlar altında lökositlerin ve immünglobulinleri içeren serum proteinlerinin labirente geçişine engel olur.<sup>1</sup> Yapılan çalışmalarda aktive olmuş T lenfositlerin bu bariyeri geçebileceği gösterilmiştir.<sup>1</sup> Endolenfatik kese dolaşımından gelen T lenfositlerin barınmasını sağlar.<sup>2</sup> Endolenfatik kesenin zedelendiği olgularda iç kulakta immün cevabın azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>3</sup> Immün reaksiyonların her birinin OİKH gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir. Tip 1 immün reaksiyon özellikle bazofil salınımı ile endolenfatik hidrops gelişiminde suçlanmaktadır. Tip 2 immün reaksiyonda iç kulak hücrelerini antijen olarak algılayan antikolar zedelenmeye yol açar. Özellikle Meniere hastalığı için kobaylarda yapılan çalışmalarda %34 oranında spesifik antikor saptanmıştır.<sup>4</sup> Western Blot analizi ile iç kulak antijenlerine karşı olduğu düşünülen 68 kDa ağırlığında bir antijene karşı hastaların serumlarında antikor saptanmıştır.<sup>5</sup> Tip 2 reaksiyon OİKH etyopatolojisinde en fazla sorumlu tutulmaktadır. Tip 3 immün reaksiyonda dolaşımdaki immün kompleksler labirent hücrelerine bağlanarak zarar verirler. Sistemik lupus eritematosus (SLE) ve Wegener hastalığındaki sensörinöral işitme kaybı patogenezinde Tip 3 reaksiyonlar suçlanmaktadır.<sup>6, 7</sup> Tip 4 immün reaksiyonda T hücre aracılı olarak hücre zedelenmesi meydana gelir. Meniere hastalığı ve Cogan sendromu patogenezinde Tip 4 immün reaksiyon suçlanmaktadır.<sup>8</sup> Hastalığın patogenezi üzerine immünolojik ve genetik araştırmalar devam etmekle birlikte etyopatogenez henüz net olarak tanımlanamamıştır.

## KLİNİK

OİKH tipik olarak haftalar/aylar içinde ilerleyen sensörinöral işitme kaybı ile karakterizedir. İşitme azlığı zaman içinde fluktuasyon gösterir ve ilerler. Vertigo, tinnitus, kulakta dolgunluk, baş dönmesi ve ataksi hastalığa eşlik edebilir. Etyopatogenezi de benzerlik gösteren Meniere hastalığı ile başlangıçta karışabilir. Steroid tedavisine dramatik yanıt vermesi hastalığın tanı koydurucu özelliğidir. İşitme azlığı başlangıçta tek taraflı olabilir de vakalar %80 oranda bilateraldir.<sup>9</sup> Bilateral olgularda iki kulak arasında asimetric işitme azlığı olabilir. Hastaların %15-30'una lupus eritematosus, poliarteritis nodosa, romatoid artrit gibi sistemik otoimmün hastalıklar eşlik eder. Fizik muayenede eşlik eden sistemik hastalıklara bağlı dış kulak yol cildi ve orta kulak tutulumları olabilsede, primer olgularda genellikle doğal olarak seyrederek. Ayrıcı tanıda Meniere hastalığı, ani işitme kaybı, akustik tümörler, sifiliz gibi nedenler ve sistemik otoimmün hastalıklardan Cogan sendromu, poliarteritis nodosa, romatoid artrit,

Tablo 1: Otoimmün iç kulak hastalığı tanısında kullanılan testler	
Non-Antijen spesifik testler	Antijen spesifik Testler
C3,C4 ölçümü	Migrasyon inhibisyon testi
Antinükleer antikor ölçümü (ANA)	Lenfosit transformasyon testi
Romatoid faktör ölçümü (RF)	İç kulak antijenlerine karşı oluşan antikoların Western-Blot ile ölçümü
Sedimentasyon hızı ölçümü (SR)	
C-Reaktif protein ölçümü (CRP)	
Antikardiolipin antikor ölçümü (ACA)	
Antinötrofil sitoplazmik antikor ölçümü (ANCA)	

SLE, Wegener granülomatozu ve sarkoidoz gibi hastalıklar düşünülmelidir.<sup>10, 11</sup> Bu semptomatoloji ile başvuran hastalarda tanı ve ayırıcı tanı konulması amacıyla antijen spesifik ve non-antijen spesifik testler uygulanır (Tablo 1). Antijen spesifik olmayan yöntemlerde aynı zamanda sistemik otoimmün hastalıklar için ön tarama yapılmış olur. Lenfosit transformasyon testi hastalardan alınan serum iç kulak antijenleri ile temas ettirilip lenfositlerin aktifleşip sitokin salgılatma prensibine dayanır.<sup>9</sup> Western-Blot yöntemi ile iç kulak antijenlerine karşı oluşan antikolar araştırılır. Özellikle 68 kDa ağırlıklı protein, ısı şoku 70 proteini üzerinde çalışılan ve hastalığın tanısı için ümit vaat eden proteinlerdendir.<sup>12</sup>

## EŞLİK EDEN SİSTEMİK OTOİMMÜN SENDROMLAR

Hastalığa eşlik edebilen sistemik otoimmün sendromlar Tablo 2'de görülmektedir. OİKH karakteri itibariyle otoimmün hastalıklara eşlik eder, aynı zamanda otoimmün hastalığı bulunan insanlarda ilerleyici vasıfta sensörinöral işitme azlığı geliştiğinde akılda tutulmalıdır. Poliarteritis nodosa küçük-orta çaplı damarların vaskülit olup kokleada vaskülit ve kan akışında azalma ile ilerleyen işitme azlığına yol açabilir. Cogan sendromu genç erişkinlerde görülen non-sifilitik interstisyel keratit ve işitme azlığının bir arada bulunduğu bir sendromdur. Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sendromunda Cogan sendromuna benzer olarak sensörinöral işitme azlığı, vestibüler semptomlar ve üveit olur. Ayrıca periorbital bölgede saç ve ciltte depigmentasyon izlenebilir.

Wegener granülomatozunda multi-organ nekrotizan granülomlarının eşlik ettiği vaskülit izlenir. Seröz otit media, sensörinöral işitme azlığı gibi otolojik semptomlar hastaların %30'unda izlenir.<sup>10</sup> Hastalığın tanısında antinötrofil sitoplazmik antikoların saptan-

<b>Tablo 2:</b> Otoimmün iç kulak hastalıklarının eşlik ettiği sistemik otoimmün hastalıklar	
• Poliarteritis nodosa	• Behçet hastalığı
• Cogan sendromu	• Tekrarlayan polikondrit
• Vogt-Koyanagi-Harada sendromu	• Sistemik lupus eritematosus
• Wegener granülomatozu	• Romatoid artrit

ması değerlidir. Tekrarlayan polikondrit kulak, burun, trakea, larenks ve periferik eklem dokularının kırkırdak dokusunun tekrarlayan inflamatuvar atakları ile karakterizedir. Hastalıkta tutulan tip 2 kollajene karşı oluşan antikolar tektoriyal membran ve otik kapsüle karşı da gelişir. Hastalığın tedavisinde antiinflamatuar ilaçlar, dapson ve steroidler kullanılmaktadır.

SLE antinükleer antikor ve anti-DNA oluşumu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın oto-lojik manifestasyonları nekrotizan vaskülitin eşlik ettiği kronik otitis media, progresif sensörinöral işitme azlığı ve dengesizliktir.<sup>6</sup> Romatoid artrit oto-lojik manifestasyonları iletim tipi işitme kaybı, sensörinöral işitme azlığıdır.<sup>13</sup> Hastalığın tedavisinde D-penisilamin, metotreksat kullanılmaktadır.

## TEDAVİ

OİKH genellikle bilateral seyrederek çoğunlukla medikal tedaviye yanıt verir. Hastalığın tedavisinde cerrahinin rolü fazla değildir. OİKH tedavisinde ilk planda düşünülen tedavi rejimi steroid tedavisidir. Steroid verilme dozu hakkında farklı uygulamalar olmakla birlikte en sık 3-4 hafta sürecek şekilde ye-

tişkinlerde 1 mg/kg dozunda oral steroid verilmesidir. McCabe hastalıktan şüphelenilen durumlarda siklofosfamid ve steroidlerin birlikte kullanımını önermiştir.<sup>14</sup> Steroid rejiminin de yan etkileri olmakla birlikte siklofosfamid kullanımının lökopeni, hemorajik sistit, üriner sistem malignitesi gelişimi gibi yan etkileri mevcuttur. Bu ilaçların kullanımı esnasında hasta, olası yan etkiler açısından takip edilmelidir. Plazmaferez tek başına yeterli olmasa da dolaşımdaki olası antikoları temizlediği düşünülerek immünsupresif tedaviye ek olarak planlanabilir.<sup>15</sup> Metotreksat, dihidrofolat redüktaz inhibisyonu fonksiyonu ile DNA sentezinde blokaj oluşturmaktadır. OİKH yapılan çalışmalarda metotreksat faydalı bulunmuş, uzun dönem steroid tedavisine bir alternatif olabileceği düşünülmüştür, konuyla ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.<sup>16</sup>

Etanercept son yıllarda tanımlanan tümör nekroze eden faktör inhibitörüdür. Özellikle romatoid artrit tedavisinde kullanılmakta olup OİKH tedavisinde de denenmektedir.<sup>17</sup> Cerrahi tedavi olarak özellikle intratimpanik steroid enjeksiyonu olarak denenebilir. Lokal uygulamaların sistemik uygulamalara göre daha fazla iç kulağa nüfuz edeceği prensibine dayanır.<sup>18</sup> Uygulama hakkında klinik çalışmalar yaygın olmamakla birlikte umut vaat etmektedir. OİKH etyolojisi, tanı ve tedavisinde yeni mesafe katedilen bir hastalık kompleksidir.

Özellikle progresif seyirli sensörinöral işitme kayıplarının tanı ve ayırıcı tanısında akılda tutulması gerekir.<sup>19</sup> Hastalığın tedavisinde etkili olan steroidler uzun süreli kullanılması gerekirken, alternatif tedavi yöntemlerinin ciddi komplikasyonları bulunmaktadır. Yirmi beş yıl önce tanımlanan hastalığın tanı ve tedavisinde araştırma ve gelişmeler devam etmektedir.

	<b>İLETİŞİM İÇİN: Dr. Caner Şahin</b> , Şebinkarahisar Devlet Hastanesi, KBB Bölümü, Şebinkarahisar/GİRESUN <a href="mailto:drcaner2001@gmail.com">drcaner2001@gmail.com</a>
	<b>GÖNDERİLDİĞİ TARİH:</b> 07 / 11 / 2007 • <b>KABUL TARİHİ:</b> 25 / 03 / 2008

## KAYNAKLAR

- Harris JP, Ryan AF. Fundamental immune mechanisms of the brain and inner ear. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 112: 639-653.
- Takahashi M, Harris JP. Analysis of immunocompetent cells following inner ear immune stimulation. *Laryngoscope* 1988; 98: 1133-1138.
- Tomiya S, Harris JP. The role of the endolymphatic sac in inner ear immunity. *Acta Otolaryngol* 1987; 103: 182-188.
- Soliman AM. Immune-mediated inner ear disease. *Am J Otol* 1992; 6: 575-579.
- Harris JP, Sharp P. Inner ear autoantibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1990; 97: 63-76.
- Bowman CA. Sensorineural hearing loss associated with systemic lupus erythematosus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 94: 197-204.
- Kempf HG. Ear involvement in Wegener's granulomatosis. *Clin Otolaryngol* 1989; 14: 451-456.
- Hughes GB. Autoimmune reactivity in Cogan's syndrome: a preliminary report. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1983; 91: 24-32.
- Harris JP, Moscicki RA, Hughes GB. Immunologic disorders of the inner ear. *Clinical Otology* 2.ed. New York:Thieme 1997; 381-391.
- McDonald TJ, DeRemee RA. Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 1983; 93: 220-231.
- Aslan M, Erkam Ü, Dağoğlu H. Sensörinöral işitme kayıplarında otoimmünitenin önemi. *KBB-BBC Dergisi* 1994; 1: 62-64.
- Hughes GB. Laboratory diagnosis of immune inner ear disease. *Am J Otol* 1994; 15: 198-202.
- Kastanioudakis I. Inner ear involvement in rheumatoid arthritis: a prospective clinical trial. *J Laryngol Otol* 1995; 109: 713-718.
- McCabe BF. Autoimmune inner ear disease: therapy. *Am J Oto* 1989; 10: 196-197.
- Luetje CM, Berliner KI. Plasmapheresis in autoimmune inner ear disease: long-term follow-up. *Am J Otol* 1997; 18: 572-576.
- Sismanis A, Wise CM, Johnson GD. Methotrexate management of immune-mediated cochleovestibular disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 116: 146-152.
- Cohen S, Shoup A, Weisman MH, Harris J. Etanercept treatment for autoimmune inner ear disease: results of a pilot placebo-controlled study. *Otol Neurotol* 2005; 26: 903-907.
- Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope* 1999; 109: 1-17.
- Kayhan F, Kiran B, Araslı M, ve ark. İç Kulak hastalıklarında immünolojik görünüm. *Otoskop* 2001; 3: 147-151.