

Otoimmün İç Kulak Hastalığı: Derleme

Autoimmun Inner Ear Disease: A Review

**Dr. Hayriye KARABULUT, Dr. Baran ACAR, Dr. Mehmet Ali BABADEMEZ,
Dr. Kenan Selcuk TUNCAY, Dr. Rıza Murat KARAŞEN**

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ankara

ÖZET

Primer otoimmün iç kulak hastalığı (OİKH) nadir görülen bir hastalık olup bilateral hızlı ilerleyen sensörinöral işitme kaybı ile karakterize, patogenezi bilinmeyen klinik bir sendromdur. Vertigo, tinnitus ve aural dolgunluk hissi OİKH büyük bölümünde görülebilmekle birlikte patofizyolojisi hala iyi bilinmemektedir. Endolenfatik kesenin immünite hücrelerini içeren bir organ olduğu iyi bilinmektedir. İç kulaktaki immün aracı mekanizmaları gösterecek iyi tanımlanmış tanısal metodların olmaması ve insan iç kulağının tanısal biyopsi için uygun olmamasından dolayı, hayvan modelleri üzerinde araştırmalar yoğunlaştırılmıştır. Steril labirentit ve virüs ile indüklenmiş labirentitlerin deneysel modelleri iç kulak hastalıklarının etyopatogenezi immün sistemin olaya karıştığını desteklemektedir. OİKH patogenezi kollajenin en önemli antijenlerden biri olduğu bir çok deneysel ve insan temporal kemik çalışmalarında gösterilmiştir. OİKH etyolojisinden ototoksisite, genetik yatkınlık, otoimmün hastalıklar, infeksiyonlar, akustik veya fiziksel travma sorumludur. Klinik olarak tanı konulan bu hastalığın özelliği, işitme kaybının hızlı progresyon göstermesidir. Sensörinöral işitme kaybı (SNİK) genellikle fluktuandır ve bilateral SNİK haftalardan aylara kadar devam edebilir. OİKH tanısı odyolojik incelemelerde progresif sensörinöral işitme kaybının gösterilmesi ve steroid tedavisine olumlu yanıt vermesi ile konulur. Tedavide esas olarak anti-inflamatuvar ilaçlar, özellikle de kortikosteroidler kullanılır. Bunun yanında immünsüpresanlar (metotreksat, siklofosfamid) da kullanılmaktadır. Tedavide deneysel çalışmalar devam etmektedir. Bu derlemenin amacı OİKH etyopatogenezi, kliniği, tanısı, ayırıcı tanısı ve tedavisini incelemektir.

Anahtar Sözcükler

İç kulak; otoimmün hastalıklar

ABSTRACT

Autoimmune inner ear disease (AIED) is a clinical syndrome of uncertain pathogenesis and a rare disease that is associated with bilateral rapidly progressive hearing loss. Vertigo, tinnitus and a sense of aural fullness also occur in a significant percentage of patients. The pathophysiology of AIED is still not well understood. It is well known that endolymphatic sac is an immunocompetent organ. Because of the lack of well defined detection methods to identify immune-mediated processes within the inner ear, and the fact that the human inner ear is not amenable to diagnostic biopsy, there has been great interest in developing animal models. Experimental models of sterile and virus-induced labyrinthitis support the participation of the immune system in the etiopathogenesis of inner-ear disorders. Collagen has been postulated to be one of the important antigens involved in the pathogenesis of the AIED. The known etiologies of AIED in the literature include ototoxicity, genetic predisposition, autoimmune disorders, infections, and acoustic or physical trauma. The diagnosis of AIED depends on clinical findings such as presence of a rapidly progressive, often fluctuating, bilateral sensorineural hearing loss over a period of weeks to months and a positive therapeutic response to corticosteroid administration. Systemic corticosteroids and immunosuppressive drugs, especially methotrexate and cyclophosphamide, can be effective in the treatment of AIED. Experimental investigations on the treatment of AIED has still going on. The aim of this paper is to review the pathogenesis, etiological factors, diagnostic work-up, differential diagnosis and the treatment of AIED.

Keywords

Ear, inner; autoimmune diseases

Çalışmanın Dergiye Ulaştığı Tarih: **04.05.2009**

Çalışmanın Basıma Kabul Edildiği Tarih: **31.08.2009**

≈

Yazışma Adresi

Dr. Hayriye KARABULUT

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Kulak Burun Boğaz Kliniği,

Pınarbaşı mahallesi sanatoryum caddesi,

Ardahan sok.no:1, Keçiören, 06310, Ankara, Türkiye

Tel: +90 312 356 90 00

Faks: +90 312 356 90 02

E-posta: drhayriye@hotmail.com

GİRİŞ

İdyopatik, hızlı ilerleme gösteren, bilateral sensörinöral tip işitme kaybı ile karakterize olan hastalık, otoimmün iç kulak hastalığı (OİKH) olarak bilinmektedir. İç kulak beyine benzer bir şekilde immünolojik olarak ayrıcalıklı bir alan gibi görünmektedir, kan-labirentin bariyeri ile hücrel ve humoral immüniteden ayrılmıştır ve sadece viral veya bakteriyel labirentteki gibi bütünlüğünün bozulması sırasında immüniteyle karşılaşır.

Bazı otörler Meniere hastalığı (MH) vakalarının büyük çoğunluğunun immün aracılı patolojiye sahip olduğunu düşünürken,^{1,2} diğerleri idyopatik hızlı ilerleyen bilateral sensörinöral işitme kaybının farklı bir antite olduğunu iddia etmektedirler.³ Bilateral tutulum olması, ağırlıklı olarak işitme kaybı ancak minimal vestibüler semptomlarla seyretmesi, kortikosteroide cevap vermesi, ısı şok proteinlerine karşı antikörlerin olması (HSP70) ve hastalığın hızlı seyri ile MH'den ayrılır.

TANIM

Birlikte olup sensörinöral işitme kaybına ve vestibüler semptomlara yol açan bir çok sendrom ve sadece biraz farklı klinik özellikleri ve sınıflandırma/tanı kriterleri olan bir çok sendrom tanımlanmıştır. İmmün aracılı kokleavestibüler hastalıklar,⁴ otoimmün sensörinöral işitme kaybı,⁵ immün aracılı iç kulak hastalığı,^{6,7} idyopatik hızlı ilerleyen bilateral sensörinöral işitme kaybı,³ ani sensörinöral işitme kaybı³ ve bilateral immün aracılı MH örnek olarak sayılabilir.⁸

Yukarıda adı geçen bütün hastalıklarda otoimmün patoloji şüphesi olduğu için bu gruba bütün olarak otoimmün vestibülokoklear hastalıklar denilmektedir. Otoimmün vestibülokoklear hastalık; otoimmün mekanizmaya bağlı olduğu düşünülen, sensörinöral işitme kaybı ve sıklıkla vertigo, tinnitus ve kulakta dolgunluk ile kendini gösteren bir grup sendromun ortak adıdır. Bu sendromlar hem diğer romatolojik ve otoimmün sistemik hastalıklara eşlik edebilir, hem de primer hastalık olarak görülebilir.

İÇ KULAĞIN İMMÜN SİSTEMİ

Antijenik uyarıyı takiben granülositlerin ve yardımcı T-hücrelerin kokleada olmalarından önce endolenfatik kesede olmaları, iç kulağın immün cevabında

endolenfatik kesenin kritik olarak önemli olduğu gerçeğini destekler. Lim ve Silver'ın ilk defa 1974'te öne sürdüğü hipoteze göre, lokal immün cevapta endolenfatik kesenin (EK) predominant rolü olduğu düşünülmektedir.⁹ IL 2 gibi EK'den köken alabilen immün sistem medyatörlerinin salınmasıyla kan dolaşımından iç kulağa lökositlerin infiltrasyonu hızlanmaktadır. Bunu takiben iç kulakta lokal immünglobulin üretimi artmaktadır. Perilenfteki İL2 seviyesi antijenik uyarıdan 18 saat sonra pik yapar ve yardımcı T hücrelerin ve makrofajların girişine uygun olarak 5 günlük sürede seviyesi azalır.¹⁰ Bu cevap, kan dolaşımından lökositleri toplayan interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM1)'in¹¹ ekspresyonunu etkili hale getiren, yüksek endotelial venüllerin¹² özelliklerini taşıyan spiral modiolar venin (SMV) endotelial hücrelerini aktive eder. ICAM-1 SMV'nin ve toplayıcı venüllerin epitelinde ikinci günde maksimum seviyesine ulaştıktan sonra kademeli olarak azalır.¹³ Fibrozisle birlikte yoğun ekstraselüler matriks formasyonunun olması reabsorbe olamayan ossifikasyonu başlatır. İmmün cevap, korti organının, stria vaskülarisin ve spiral gangliyonun hasarını tetikleyebilir.¹⁴ Farklı immünokompenent hücrelerin anatomik lokalizasyonlarını araştırmak için immünhistokimyasal metodları kullanan birçok çalışma mevcuttur. Bunlara göre EK'de T hepler (CD4) hücreler yüksek oranda bulunurken T süpresör (CD8) hücreler çok azdır. Fakat CD4 ve CD8 hücreler arasındaki ilişki akustik nörinomda olduğu gibi kronik antijen stimülasyon vakalarında tersine dönebilir.¹⁵ İç kulak immünglobulinlerinin kökeni tartışmalı olup perilenfteki immünglobulinlerin kaynağı henüz tanımlanmamıştır. Normal durumlarda perilenf immünglobulinlerinin, perilenfatik boşluğu çevreleyen kan damarlarından filtrasyonla, iç kulakta lokal üretim ve modiolar boşluk ve koklear akuaduktus yoluyla BOS'tan olmak üzere üç olası kaynağı vardır.^{16,17}

OTOİMMÜN İÇ KULAK HASTALIĞI

İç kulak hastalığının etyopatogenezinde viral enfeksiyon, travma, vasküler hasar ve immün mekanizmaların hepsi suçlanmıştır. Bugün bazı iç kulak hastalıklarında (MH, otoskleroz, ilerleyici SNİK ve ani işitme kaybı) otoimmün mekanizmaların belirgin kanıtları vardır. Dahası, birçok sistemik otoimmün hastalıkta vestibülokoklear sistem etkilenebilir. Yoo ve Yazawa¹⁸ kulak hastalıklarının olası immünolojik özelliklerini (Tablo 1) ve işitmeyi etkileyen otoimmün hastalıkları (Tablo 2) rapor etmişlerdir.

Tablo 1. İmmünolojik özellikleri ile kulak hastalıkları.

Tutulmuş kulak bölgesi	Hastalık
Dış kulak	Aurikular kondrit,tekrarlayan polikondrit
Timpanik membran	Timpanoskleroz
Östaki tüpü	Otoimmün salpinjit
Orta kulak	Otoskleroz, SOM, nekrozitan OM, kolesteatom
İç kulak	Otoimmün SNİK, MH, otoskleroz, koklear vaskülit, ani işitme kaybı
Retrokoklear	Otoimmün santral sinir sistemi hastalığı

Tablo 2. Kulağı tutan otoimmün hastalıklar.

Tekrarlayan polikondrit
Sistemik lupus eritematozis
Disemine vaskülit
Romatoid artrit
Sjögren sendromu
Sistemik sklerozis
Myastenia Gravis
Hashimoto tiroiditi
Goodpasture sendromu
Vogt-Koyanagi-Harada sendromu
Cogan sendromu
Sarkoidoz
Wegener granülomatosisi
Behçet hastalığı

Virale enfeksiyonun sonucunda olduğu gibi, akustik veya fiziksel travma, vasküler hasar veya iç kulağa operatif müdahale, hasarlı kokleada proteinlerin açığa çıkmasının sonucu olarak lenfositler duyarlı hale gelirler.¹⁹ Normal durumlarda bu anatomik olarak parçalanmış proteinlerin, yabancı olarak algılanarak antijen gibi davranması lenfositlerde duyarlanmaya yol açar. Bu hücreler hafıza lenfositler olarak tekrar dolaşırlar ve sağlam karşı kokleaya ulaşırlar. Bu da immün cevap sonucu organ harabiyeti oluşur. Deneysel çalışmalarında korti organlarından izole edilmiş hücrelere karşı monoklonal antikorlar geliştirilmiş ve antikor taşıyan farelerde işitme kaybının geliştiğini bildirilmiştir.²⁰ HLA pozitifliği bilinen ankirozan spondilitli hastalarla yapılan çalışmalarda işitme kaybı bildirilmiştir.^{21,22}

OİKH patogeneğinde, en önemli antijenlerden biri de kollajendir.²³ 1982'de Yoo ve ark,²³ otosklerozlu 12 hastanın 5'inde sığır tip 2 kollajen antijenine karşı serum antikorlarının artmış seviyesini göstermişlerdir. Takip eden yıllarda bir çok otör, ani işitme kaybı, idyopatik ilerleyici sensörinöral işitme kaybı, otoskleroz ve MH gibi farklı iç kulak hastalıkları ile tip-2 kollajen antikorları arasında ilişki bildirmişlerdir.^{24,25}

PATOLOJİK BULGULAR

İç kulak immün-ayrıcılık bir alan değildir fakat ya lokal veya sistemik immünizasyondan sonra lokal immün cevap geliştirebilir. Bu immün cevaplar endolenfatik kesenin sağlıklı çalışmasına bağlıdır.²⁶ İnsan temporal kemik çalışmalarındaki morfolojik değişiklikler iki farklı patojenik mekanizmayı içeren bulgular göstermektedir. Bazı kemikler, inflamasyonun son evrelerine uygun bulgular olan fibrozis ve skalada osteoneogenezisi gösterir. Diğer kemikler, inflamasyonun yokluğunda selüler atrofiyi içeren iskemi ile uygun olan değişiklikler gösterirler.^{27,28} DPOAE (*Distortion product otoacoustic emission*) ile yapılan çalışmada dış tüy hücre hasarına işaret eden DPOAE kaybı rapor edilmiştir.²² Hoistad ve ark. ülseratif kolit, lösemi ve SNİK hikayesi olan bir hastanın temporal kemiğini ışık mikroskopunda incelemiş ve histopatolojik bulguları şu şekilde bildirmişlerdir:²⁹

1-Tüm koklear kıvrımlarda Korti organları yoktur veya kaybolmuştur.

2-Spiral ganglionda hücreler azalmıştır ve spiral ganglionda lenfositik infiltrasyon mevcuttur.

3-Spiral çıkıntının parçaları kaybolmuştur.

4-Sakkülde, utrikulde ve koklear kıvrımların bazal, orta ve apikal bölümlerinde endolenfatik hidrops görülmüştür.

5-Kokleanın bazal kıvrımında skala timpaninin, posterior semisirküler kanalın fibrozisi ve osteoneogenezisi izlenmiştir.

6-Vestibüler akuaduktusun ve endolenfatik kesenin fibrozisi görülmüştür.

7-EK'de, perisakküler alanda, inferior koklear vende ve Rosenthal kanalında lenfositler mevcuttur.

İnsan temporal kemik bulguları endolenfatik hidrops, saçlı hücreler ve destek hücrelerinde atrofi ile sonuçlanan akut labirentit, kemiğin ve fibröz dokunun fokal veya diffüz proliferasyonu (neo-osteogenezis), nöronal dejenerasyon şeklinde özetlenebilir.³⁰

DENEYSEL MODELLER

Beickert³¹ deneysel bir modelde iç kulak patolojisini gösteren ilk bildiriği yayınlamıştır. Daha sonra bu konuda başka çalışmalar yayınlanmıştır.³²⁻³⁴ Yoo ve ark,²³ tip-2 kollajen ile indüklenen ratlarda ve guinea

piglerde otoimmün işitme kaybı ve vestibüler disfonksiyonu göstermişlerdir. Soliman³⁵ yaptığı bir çalışmada, yabancı homolog iç kulak antijenleri ile hayvanları immünize etmiştir. Bunun sonucunda işitme kaybı ve patolojik yapısal değişiklikler gözlemlenmiştir. Test edilen kulaklarda işitme kaybı %20 olarak saptanmıştır.

Modiolar ve spiral modiolar alanlardaki venler, sistemik dolaşımdan immünkompetent hücreleri toplayan ana damarlar olarak bilinmektedir. Tomiyama ve ark.³⁶ yaptıkları çalışmada, inflamatuvar hücreler bu damarlardan geçerek iç kulağa geçtiğini bildirmişler; spiral ligamenin alt bölümleri ve suprabulbular bölümleri, spiral çıkıntıya komşu alanlardaki damarlardan iç kulağa inflamatuvar hücrelerin infiltre olduğunu göstermişlerdir. Deneysel çalışmalarda EK'nin orta bölümünün en aktif alan olduğu bildirilmiştir. Ancak, Tomiyama'nın inflamatuvar hücrelerin orta bölümünden ziyade EK'nin distal bölümünü özellikle infiltre ettiklerini gösteren çalışması, EK'nin türler arasında fonksiyon farklılığı olduğunu düşündürmüştür.

EPİDEMİYOLOJİ

Primer OİKH nadir olup kesin tanı testi olmadığından gerçek insidansı bilinmemektedir. Bununla birlikte ani işitme kaybından daha az görülür ve bu hastalığın insidansı yılda 1/5000-10000 olarak bildirilmiştir.³⁷ OİKH işitme kaybı veya baş dönmesi olan tüm hastaların %1'inden daha azını oluşturur. Hastalık kadınlarda erkeklere nazaran daha sık görülür ve semptomların başlangıç yaşı genellikle 20-50 arasındadır. Hughes ve ark.¹ vakaların %65'inin 17-42 yaş arası kadınlar olduğunu bildirmişlerdir. aynı çalışmada hastaların %20'si sonradan sistemik otoimmün hastalık bulguları göstermiştir. MH'ye bağlı olarak, bilateral vaka oranı %16'dır. Birçok beklentiyle birlikte, multisistemik OİKH'de iç kulak tutulumu nadirdir. Cogan sendromu, gerçek OİKH olarak kabul edilmekte olup labirentin ve oküler patolojinin varlığı ile karakterizedir. Wegener granulomatosisinde kulak hastalığı insidansı anlamlıdır (%30-50), çoğu hasta kronik otitis media ve iletim tipi işitme kaybı gibi orta kulak patolojisine sahiptir.³⁸

KLİNİK SEYİR

Klinik olarak tanı konulan bu hastalığın özelliği, işitme kaybının hızlı ilerleme göstermesidir. SNİK genellikle fluktuandır ve bilateral SNİK haftalardan aylara

kadar devam edebilir. İşitme kaybının ilerleyişi presbiakuzi tanısı koymak için çok hızlı buna rağmen ani işitme kaybı tanısı koymak için de yavaştır. Vestibüler semptomlar, dengesizlik, ataksi, hareket intoleransı, pozisyonel vertigo ve episodik vertigo hastaların yaklaşık %50'sinde görülebilir. Bazen, başlangıçta sadece bir kulak etkilenir, fakat hastaların çoğunda (%79) simetrik veya asimetric odyometrik değerlerle bilateral işitme kaybı meydana gelir. Yaklaşık hastaların %25-50'sinde fluktuant olabilen tinnitus ve kulakta dolgunluk görülebilmektedir. Hastaların %15-30'unda dış kulak cildini etkileyebilen sistemik otoimmün hastalıklar birlikte bulunabilir. Timpanik membranın doku destruksiyonunda olduğu gibi orta kulak ve mastoid etkilenebilir, fasiyal paralizi görülebilir. Yine de kulağın fizik muayenesi genellikle normaldir.

LABORATUVAR BULGULARI

İç kulak antijenlerini araştırmak için yapılan testler lenfosit migrasyon testi, lenfosit transformasyon testi, indirek immünfloresan ve western blot analizini içerir. İndirek immünfloresan testi iç kulak hastalığı olan hastaların otoantikörlerini ya direk (direk iç kulak dokularına karşı), ya da indirek (çeşitli hücreler ve/veya doku elemanları) monitorize etmek için kullanılır.²⁴

Haris ve Sharp,³⁹ SNİK olan hastalarda ve heterolog iç kulak antijenleriyle immünize hayvanlarda (sonradan işitme kaybı gelişmiş), iç kulak antijenlerine karşı antikörleri göstermek için western blot tekniğini ilk kez uygulamışlardır. Western blot tekniği ile saptanan 68 kDa antijene karşı seropozitivite aktif hastalıkla ve tedaviye cevapla korele olabileceğini bildirmişlerdir. Moscicki ve ark.,⁴⁰ 68 kDa antijene karşı antikörleri üç aydan daha kısa sürede hızlı ilerleyen SNİK'li hastaların yaklaşık %89'unda tespit etmişlerdir. Fakat işitme kaybı üç aydan daha fazla süredir var olan hastalarla karşılaştırdıklarında bu oranı %0 olarak tespit etmişlerdir. Seronegatif hastalarla (%18) karşılaştırdıklarında, seropozitif grup (%75) kortikosteroid tedaviye daha çok yanıt vermiş olup; Western Blot Immunassay analizinin %88 sensitivite ve %71 spesiviteye sahip olduğu bildirilmiştir.

Lenfosit transformasyon testi (LTT) ile immüno-lojik hafızası olan (özellikle sensitize edilmiş lenfositler), lenfositlerin tespit edilemediği düşünülmektedir.⁴¹ Bu test ilk defa Hughes ve ark.¹ tarafından idyopatik ilerleyici SNİK'li hastalarda kullanılmıştır. LTT'nin gerçek sensitivitesi bilinmemekle birlikte %50-80 olabileceği

tahmin edilmektedir. Spesivitesinin ise yaklaşık olarak %93 olduğu bildirilmiştir.

Klinik pratikte, antijen non-spesifik testler genellikle şu şekildedir:

1-Otoimmün hastalıklar için kan testleri: dolaşan immün kompleks seviyeleri, sedimentasyon oranları, ANA, Raji hücreleri, RF, kompleman C1q, düz kas antikorları, TSH ve anti-mikrozomal antikorlar, anti-gliadin antikorlar (Çölyak hastalığı için), HLA testleri.

2-Otoimmün hastalıklara benzeyen durumlar için kan testleri: FTA(sifiliz için), Lyme titreleri, HbA1C (genellikle otoimmün aracılı olan diabetes için), HIV(işitsel nöropati ile HIV ilişkilidir).

AYIRICI TANI

Yavaş ilerleyen, vestibüler semptomlar olmaksızın yüksek frekanslarda simetrik kayıp, yaşa ve kronik gü-rültü maruziyetine bağlı işitme kaybını OİKH'den ayırabilir. Ek olarak, ototoksik ilaçlara, ani akustik travmaya veya barotravmaya bağlı hızlı ilerleyen işitme kaybı ve dengesizlik dikkatli alınan bir hikaye ile dışlanabilir. Otoimmün iç kulak hastalığından MH'yi ayırmada klinik seyir temel kriterdir. MH'de işitme kaybı birkaç yıllık bir periyotta oluşur oysa otoimmün iç kulak hastalığında karakteristik olarak haftalar veya aylar içerisinde oluşur. MH genellikle tek kulakta sınırlı olup karşı kulağın gecikmiş tutulumu hastaların yaklaşık 1/3'ünde görülebilir (Tablo 3).

TANI

OİKH şüphesi olan hastalarda anamnez, rekürren veya kronik oküler hastalık, nefrit, artrit, pnömoni, sinüzit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili olan

Tablo 3. Ayırıcı tanı.

Meniere hastalığı
Presbiakuzi
Latent veya tersiyer sifiliz
İlaçlar (Aminoglikozidler, antimalaryal ilaçlar, Loop diüretikler, NSAID)
Lyme hast.
Akustik nörinom
Akustik travma
Barotravma
Perilenf fistülü
Viral/Bakteriyel labirentit

soruları içermelidir. Muhtemel OİKH'de rutin serolojik testlerde; beyaz küreyle birlikte tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon oranı, RF, antinötrofil antikorları, anti-çift iplikli DNA antikorları, anti SSA/B antikorları, antifosfolipid antikorları, C3 ve C4 kompleman seviyeleri, ve dolaşan immün kompleksler için hücre değerlendirme yapılmalıdır. FTA-ABS veya MHA-TP otosifilizi dışlamak için yapılmalıdır. MRI retrokoklear lezyonları ayırt etmek için yapılmalıdır.

Son yıllarda hsp-70'in indüklenebilen formu ve 68 kDa antijenine bağlanan antikorların saptanmasında western blot yöntemi kullanılmaktadır.^{39,40,42,43} Western blot pozitifliğinin OİKH tanısını destekler fakat tek başına tanı koydurmaz. Primer OİKH tanısı için klinik değerlendirme, aylık aralıklarla odyometride ilerleyici tipte SNİK ve en önemlisi kortikosteroid tedavisine pozitif cevap olması önemli kriterlerdir.

TEDAVİ

Tedavide anti-inflamatuvar ilaçlar, özellikle de kortikosteroidler kullanılmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğunda immünsüpresif tedavinin etkinliği McCabe'in⁵ klinik çalışmasında ve takip eden diğer çalışmalarda çok iyi gösterilmiştir. Steroid tedavisinin standart rejimi yoktur, henüz tavsiye edilen prednizon, 1mg/kg/gün 4 hafta, takiben yavaş yavaş birkaç haftada azaltılarak 10-20/mg/gün seviyesine düşülür. Kısa-dönem veya düşük doz uzun-dönem tedavi etkisizdir veya nüks riskini artırır. Doz azaltımı sırasında eğer işitme aniden kötüleşirse veya tinnitus yeniden belirirse başlangıç yüksek doz tedaviyi tekrarlama endikasyonu ortaya çıkar. Bütün hastalar kortikosteroid tedavisine aynı biçimde yanıt vermezler.

Steroid tedavisi ucuzdur, fakat bazı hastalarda yan etkilerinden dolayı veya işitme kaybının steroide dirençli hale gelmesi nedeniyle bu tedaviyi sürdürmek zordur. Altı sekiz hafta içerisinde steroide cevabı olmayan hastaların büyük çoğunluğunda uzun süre metotreksat (MTX) ve siklofosfamid gibi sitotoksik kemoteropatikler kullanılmaktadır. Bu ajanların myelosüpresyon, hemorajik sistit, infertilite ve artmış malignite riski gibi yan etki ve toksisiteleri mevcuttur. MTX'in normal oral dozu folik asitle birlikte haftalık 7.5-20 mg olup bu dozajda MTX daha az toksiktir ve siklofosfamide kıyasla daha düşük neoplazi riski taşımaktadır. Ancak, hastalar düzenli olarak tam kan sayımı, platelet sayımı, üre, kreatinin ve nitrojen seviyelerinin ölçümü, böbrek fonksiyon testleri ve tam idrar tetkiklerini yaptırmalıdır.

Steroidlere ilave olarak siklofosfamid McCabe⁵ tarafından aşağıdaki rejimle ilk basamak tedavi olarak önerilmiştir: IV siklofosfamid 5mg/kg/gün iki hafta takiben iki hafta dinlenme ve son iki hafta infüzyon; ek olarak iki ay oral deksametazon 16mg/gün takiben iki ay içinde 2-4 mg'a düşülmesi. Steroid tedavisi semptomlara göre 6-24 ay devam eder. Bol miktarda sıvı alımı ve düzenli aralıklarla tekrarlanan kan sayımları önerilmektedir. Kalıcı kısırlıktan dolayı çocuklarda ve genç insanlarda uygulamadan kaçınılmalıdır. Eğer konuşmayı ayırt etme skorları %20'ye kadar artarsa veya saf ses ortalaması 15 dB'e kadar artarsa tedaviye 3 ay devam edilmelidir. Siklofosfamid ilk steroidi takiben azaltılmalıdır. Eğer semptomlar tekrarlırsa bütün ilaçlara yeniden başlanır. Üç aylık döngüler hasta vazgeçene kadar devam eder. 1989'da Luetje⁴⁴ OİKH'de plazmaferezi kullandığı çalışmasında sekiz hastanın altısında işitsel fonksiyonlarda düzelme gözlemlenmiştir. Bu altı hastanın üçü immünsüpresan tedaviye daha sonra ihtiyaç duymamıştır.

Parnes ve ark.,⁴⁵ Cogan sendromuna bağlı korneal inflamasyonda olduğu gibi, bazı otoimmün hastalıkların

tedavisinde lokal kortikosteroidlerin daha etkili olduklarını bildirmişler. Benzer sonuçlar Chandrasekhar ve ark.⁴⁶ tarafından da bildirilmiştir. Tersine, Yang ve ark.⁴⁷ hayvan modellerinde, deneysel immün aracılı SNİK'te lokal immünsüpresyonun etkisiz olduğunu bulmuşlar. IV anti-ICAM-1, skala timpanide, sekizinci kraniyal sinirde ve SMV damarlarının ve modiolar venlerin çevresindeki perivasküler boşluklarda lökositlerin toplanmasını azaltmak için denenmiştir.⁴⁸

SONUÇ

Hayvan ve insan çalışmalarında otoimmün bir sürecin iç kulağı hasarlandırabileceği gösterilmiş olmakla birlikte OİKH patofizyolojisi halen iyi anlaşılammıştır. İç kulak lokal immün cevap geliştirme yeteneğine sahiptir. Etiyoloji üzerindeki belirsizliklere ve tanıdaki zorluklara rağmen, şüpheli OİKH olan hastaların büyük bölümü immün süpresif tedaviye özellikle de kortikosteroidlere iyi cevap verirler. Bu hastalıkla ilgili ileri klinik araştırmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- Hughes GB, Kinney SE, Barna BP, Calabrese LH. Autoimmune reactivity in Meniere's disease: a preliminary report. *Laryngoscope* 1983;93(4):410-7.
- Hughes GB, Barna BP, Kinney SE, Calabrese LH, Nalepa NJ. Clinical diagnosis of immuneinner-ear disease. *Laryngoscope* 1988;98(3):251-3.
- Rauch SD. Ann NY. Clinical management of immune-mediated inner-ear disease. *Acad Sci* 1997;29(830):203-10.
- Sismanis A, Wise CM, Johnson GD. Methotrexate management of immunemediated cochleovestibular disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116(2):146-52.
- McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979 (5 Pt 1):88:585-9.
- Stone JH, Francis HW. Immune-mediated inner ear disease. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12(1):32-40.
- Hirose K, Wener MH, Duckert LG. Utility of laboratory testing in autoimmune inner ear disease. *Laryngoscope* 1999; 109(11):1749-54.
- Kilpatrick JK, Sismanis A, Spencer RF, Wise CM. Low-dose oral methotrexate management of patients with bilateral Meniere's disease. *Ear Nose Throat J* 2000 79(2):82-3, 86-8, 91-2.
- Lim D, Silver P. The endolymphatic duct system. A light and electron microscopic investigation. In: Pulec J, editor. *Barany Society Meeting*. Los Angeles; 1974. p. 390.
- Gloddek B, Harris J. Role of lymphokines in the immune response of the inner ear. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1989; 108(1-2):68-75.
- Suzuki M, Harris JP. Expression of intercellular adhesion molecule-1 in the inner ear during experimental labyrinthitis in rat. *Ann Orol Rhinal Laryngol* 1995;104(1):69-75.
- Stearns GS, Keilhley EM, Harris JP. Development of high endothelial venule-like characteristics in the spiral modiolar vein induced by viral labyrinthitis. *Laryngoscope* 1993; 103(8):890-8.
- Yamane H, Iguchi H, Konishi K, Nakagawa, T, Nakai Y, Takahashi K, et al. Natural killer response in the inner ear. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1995;115(6):738-41.
- Garcia BJR, Vicente J, Arellano B, Gonzalez F, Ramirez CR. Experimental autoimmune labyrinthitis: evaluation of various models in guinea pigs. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1997;48(1):5-10.
- JAltematt H, Gebbers J, Muller C, Arnold W, Laissue J. Human endolymphatic sac: evidence for a role in inner ear defence. *ORLJ Otolaryngol Relat Spec* 1990;52(3):143-8.
- Altmann F, Waltner JG. The circulation of the labyrinthine fluids. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1974;56:684-708.
- Kellerhals B. Perilymph production and cochlear blood flow. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1979;87(3-4):370-4.
- Yoo TFJ, Yazawa Y. Immunology of cochlear and vestibular disorders. In: Luxon L, ed. *Audiological medicine -clinical aspect of hearing and balance*. London: Taylor & Francis; 2003. p.61-87.
- Gloddek B, Arnold W. Clinical and experimental studies of autoimmune inner ear disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 2002; (548):10-14.

20. Michael D, Ramakrishnan A, Nair TS, Miller JM, Telian SA, Arts HA, et al. Human autoantibodies and monoclonal antibody KHRI-3 bind to a phylogenetically conserved inner-ear supporting cell antigen. *Ann NY Acad Sci* 1997;29(830):253-65.
21. Eryilmaz A, Dagli M, Karabulut H, Sivas AF, Erkol IE, Gocer C. Evaluation of hearing loss in patients with ankylosing spondylitis. *J Laryngol Otol* 2007;121(9):845-9.
22. Dagli M, Sivas AF, Karabulut H, Eryilmaz A, Erkol IE. Evaluation of hearing and cochlear function by DPOAE and audiometric tests in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2007;27(6):511-6.
23. Yoo TJ, Kang AH, Stuart JM, Tomoda K, Townes AS, Dixit S. Type II collagen autoimmunity in otosclerosis and Meniere's disease. *Science* 1982; 217(4565):1153-5.
24. Helfgot SM, Moscicki RA, San M, Lorenzo C, Kieval R, McKenna M et al Correlation between antibodies to type II collagen and treatment outcome in bilateral progressive sensorineural hearing loss. *Lancet* 1991;337(8738):387-9.
25. Tomoda K, Suzuka Y, Iwai H, Yamashita T, Kumazawa T. Meniere's disease and autoimmunity: clinical study and survey. *Acta Otolaryngol Suppl* 1993;500:31-4.
26. Tomiyama S, Harris JP. The endolymphatic sac: its importance in inner ear immune responses. *Laryngoscope* 1986; 96(6):685-91.
27. McCabe BF. Autoimmune inner ear disease: therapy. *Am J Otol* 1989;10(3):196-7.
28. Haynes BF, Kaiser-Kupfer MI, Mason P, Fauci AS. Cogan syndrome: studies in thirteen patients, long-term follow-up, and a review of the literature. *Medicine* 1980;59(6):426-41.
29. Hoistad DL, Schachern PA, Paparella MM: Autoimmune sensorineural hearing loss: A human temporal bone study. *American Journal of Otolaryngology* 1998;19(1):33-39.
30. Schuknecht H, Nadol J. Temporal bone pathology in a case of Cogan's syndrome. *Laryngoscope* 1994;104(9):1135-42.
31. Beickert V. Zur Frage der empfindungs Schwerhdrickeit under Autoallergie. *Z Laryngol Rhinol Otol* 1961;40:837-42.
32. Yoshihiko T, Yukihiro S. Studies on experimental allergic (isoimmune) labyrinthitis in guinea pigs. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1964;58:49-64.
33. Harada T, Matsunaga T, Hong K, Inoue K. Endolymphatic hydrops and III type allergic reaction. *Acta Oto-Laryngologica* 1984;97:5-6.
34. Haris JP. Experimental autoimmune sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1987;97(1):63-76.
35. Soliman AM. Experimental autoimmune inner ear disease. *Laryngoscope* 1989;99(2): 117-229.
36. Tomiyama S, Jinnouchi K, Ikezono T, Pawankar R, Yagi T. Experimental autoimmune labyrinthitis induced by cell-mediated immune reaction. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1999; 119(6):665-670.
37. Byl F. Thirty-two cases of sudden profound hearing loss occurring in 1973: incidence and prognostic findings. *Trans Sect Otolaryngol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1975;80(3): 298-305.
38. Stephens SD, Luxon L, Hinchcliffe R. Immunological disorders and auditory lesions. *Audiology* 1982;21(2):128-48.
39. Harris JP, Sharp PA . Inner ear autoantibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1990;100(5):516-24.
40. Moscicki RA, San Martin JE, Quintero CH, Rauch SD, Bloch KJ. Serum antibody to inner ear proteins in patients with progressive hearing loss: correlation with disease activity and response to corticosteroid treatment. *JAMA* 1994;272(8):611-6.
41. Oppenheim JI, Shetter B. Lymphocyte transformation. In: Rose IR, Friedman H, eds. *Manual of Clinical Immunology*. 2nd ed. Washington DC: American Society of Microbiology; 1980. p.238-45.
42. Billings PB, Keithley EM, Harris JP. Evidence linking the 68 kilodalton antigen identified in progressive sensorineural hearing loss patient sera with heat shock protein 70. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104(3):181-8.
43. Rauch SD, San Martin JE, Moscicki RA, Bloch KJ. Serum antibodies to heat shock protein 70 in sensorineural hearing loss. *Arch Otol Head Neck Surg* 1995;16(5):648-52.
44. Luetje CM. Theoretical and practical implication for plasmapheresis in autoimmune inner ear disease. *Laryngoscope* 1989;99(11):1137-46.
45. Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope* 1999;109 (7 Pt 2):1-17.
46. Chandrasekhar SS, Rubinstein RY, Kwartler JA, Gatz M, Connelly PE, Huang E, et al. Dexamethasone pharmacokinetics in the inner ear: comparison of route of administration and use of facilitating agents. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122(4):521-8.
47. Yang GS, Song HT, Keithley EM, Harris JP. Intratympanic immunosuppressives for prevention of immune-mediated sensorineural hearing loss. *Am J Otol* 2000;21(4):499-504.
48. Takasu T, Harris J. Reduction of inner ear inflammation by treatment with anti-ICAM-1 antibody. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106(12):1070-5.