

Otoimmün İç Kulak Hastalığı ve Hashimoto Tiroiditi İlişkisi: Literatür Derlemesi

Autoimmune Inner Ear Disease Secondary to Hashimoto's Thyroiditis: A Literature Review

^{1b} Arzu OR KOCA^a, ^{1b} Hüseyin Samet KOCA^b, ^{1b} Levent Naci ÖZLÜOĞLU^c

^aSağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

^bYüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, VM Medical Park Ankara, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD, Ankara, TÜRKİYE

^cBaşkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD, Ankara, TÜRKİYE

ÖZET Otoimmün iç kulak hastalığı (OİKH), günümüzde tüm işitme kaybı vakalarının yaklaşık %1'ini oluşturan ve etiopatogenezi hâlâ net olarak ortaya konulamamış bir işitme kaybı nedenidir. OİKH, sistemik otoimmün bir hastalıkla birlikte olabileceği gibi koheleaya özgü de olabilmektedir. Hashimoto tiroiditi (HT) oldukça yaygın bir otoimmün hastalık olmasına rağmen işitme kaybı ile ilişkisi, diğer daha nadir görülen sistemik otoimmün hastalıkların işitme kaybı ile aralarındaki ilişkiye kıyasla daha az bilinmektedir. HT'ye bağlı sadece kohele değil santral işitme kaybı da bildirilmiştir. Tiroidfonksiyon bozukluğunun tedavisiyle işitme kaybında herhangi bir iyileşme gözlenmemiştir. Bu yazımızda, literatürde bugüne kadar HT-OİKH ilişkisini araştıran çalışmalarından edinilen verileri derlemeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün iç kulak hastalığı;
Hashimoto tiroiditi;
immün aracılı iç kulak hastalığı;
sensörinöral işitme kaybı

ABSTRACT Autoimmune inner ear disease (AIED) is a cause of hearing loss that currently accounts for approximately 1% of all hearing loss cases and its etiopathogenesis is still not clearly defined. AIED may be associated with a systemic autoimmune disease or it may be cochlea-specific. Although Hashimoto's thyroiditis (HT) is a very common autoimmune disease, its relationship with hearing loss is less known than the relationship between other systemic autoimmune diseases and hearing loss. Not only cochlear but also central hearing loss due to HT has been reported. No improvement in hearing loss was observed with treatment of thyroid dysfunction. In this article, we aimed to compile the data obtained from studies investigating the relationship between HT and AIED in the literature.

Keywords: Autoimmune inner ear disease;
Hashimoto thyroiditis;
immun mediated inner ear disease;
sensorineural hearing loss

Otoimmün iç kulak hastalığı (OİKH), işitme kaybının önemli ancak tam anlaşılamamış bir nedenidir. Tüm işitme kaybı vakalarının yaklaşık %1'ini OİKH oluşturmaktadır. 1940 yılında Cogan, sonrasında 1958 yılında Lehnhardt tarafından tarif edilen OİKH, asıl olarak 1979 yılında 18 hastalık seride steroid tedavisine yanıt veren işitme kaybı olarak McCabe tarafından tanımlanmıştır.¹⁻³

Otoimmün kökenli işitme kaybında birkaç olası mekanizma üzerinde durulmaktadır. Bunlardan ilki; vaskülopati zemininde spiral limbus, spiral çıkıntı ve korti organında bulunan "heat shock protein-70" artışı nedeniyle iskemi oluşması sonucu gelişen sensörinöral işitme kaybıdır (SNİK).⁴ Bir diğeri ise otoimmün hasarın inflamatuvar süreçleri nedeniyle nöronal dejenerasyon, endolenfatik ödem, fibröz doku

Correspondence: Arzu OR KOCA

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: drarzuor@hotmail.com

Peer review under responsibility of Journal of Ear Nose Throat and Head Neck Surgery.

Received: 16 Jun 2021

Received in revised form: 23 Aug 2021

Accepted: 07 Sep 2021

Available online: 14 Sep 2021

1307-7384 / Copyright © 2020 Turkey Association of Society of Ear Nose Throat and Head Neck Surgery. Production and hosting by Türkiye Klinikleri.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



proliferasyonu, osteoneogenez oluşumu, perilenfatik boşluğun sıkışması ve uzun vadede korti organında atrofi meydana gelmesidir.⁵

İç kulak kan labirent bariyerleri nedeni ile immün ayrıcalıklı bir statüdedir. Bu bariyerler, inflammatuar hasara karşı koruyucu vazifede olup aynı zamanda aktif immün cevap verebilmektedirler. Bazı durumlarda verilen immün cevap iç kulağın çeşitli kısımlarına zarar vermektedir. Ayrıca kohlea işitmeye zarar veren immün tepkilerin hedefi hâline gelebilmektedir.⁶ Tiroid peroksidaz antikoru (anti-TPO), antitiroglobulin antikoru (anti-Tg), antinükleer antikor (ANA), antinötrofil sitoplazmik antikor [anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)], antiendotelial hücre antikoru, antifosfolipid antikardiyolipin antikoru, romatoid faktör (RF) gibi dokuya spesifik olmayan antikorlar iç kulak yapılarına yöneliktir. Bu antikorlar, genellikle Tip 2 kollajen, Tip 4 kollajen, koklin, Raf-1 proteini, tirozin fosfataz-1, konneksin 26, b-aktin ve murin tiroid hormonu reseptörü TRa ve TRb'ye yöneliktir ve iç kulak hasarı yapmaktadır.²

OİKH tanısı için kesinleşmiş bir radyolojik ya da serolojik kriter bulunmamaktadır. Spesifik tanı, testlerinin eksikliği ve ayırıcı tanının karmaşıklığı sebebi ile OİKH tanısı, klinik açıdan kolay konamamaktadır. OİKH'de ardışık 3 frekansta haftalar veya aylar içerisinde yavaş ilerleyen 30 dB ve daha fazla işitme kaybı olmasıdır. İşitme kaybının, saatler veya günler gibi kısa ya da yıllar gibi uzun sürede ortaya çıkmaması dikkat çekicidir. Bu klinik seyir, OİKH'yi ani işitme kaybı veya presbiakuzi olan SNİK'den en önemli ayırıcı özelliğidir.⁷

Otoimmün işitme kaybının tanımlanması yıllar içinde değişmiştir. OİKH, sistemik otoimmün bir hastalıkla birlikte olabileceği gibi kohleaya özgü de olabilmektedir.⁷ Hughes ve ark., OİKH'yi direkt iç kulağa immün yanıt sonucu gelişen primer ve sistemik otoimmün patolojilerle ilişkili olan sekonder OİKH olarak ayırmıştır.⁸ Malik ve ark. ise tüm vakaları, immün aracılı işitme kaybı olarak değerlendirmiş olup; organ spesifik ve sistemik aracılı olarak 2 sınıfta incelemiştir.⁹

Sistemik otoimmün hastalığın bazen ilk ve tek bulgusu işitme kaybı olmaktadır. Tüm OİKH vaka-

larının yaklaşık %30'unun sistemik otoimmün patolojisi bulunmaktadır. Sistemik sklerozis, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, Behçet hastalığı, dev hücreli vaskülit, anki-lozan spondilit, çölyak hastalığı, Wegener hastalığı, Cogan sendromu, Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı gibi işitme kaybı ile seyreden çok sayıda sistemik otoimmün hastalık örneği mevcuttur.⁷

Hashimoto tiroiditi (HT), yüksek antitiroid antikor konsantrasyonu ile karakterize en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır (OİTH). Görülme sıklığı 1.000'de 0,3-1,5 olup, kadınlarda çok daha sık (5-20 kat) görülmektedir. Serum anti-TPO ve anti-Tg ölçümleri, OİTH'lerin araştırılmasında sıklıkla kullanılmaktadır. HT'de anti-TPO ve anti-Tg %95-100 oranında pozitif saptanmaktadır.¹⁰ HT'nin çok yaygın görülen bir otoimmün hastalık olmasına rağmen işitme kaybı ile olan ilişkisi diğer otoimmün hastalıklardaki kadar ortaya konmamıştır. Son 30 yılda biraz daha popüler olmaya başlayan OİTH-işitme kaybı ilişkisinin HT kolu merak konusudur.

OİKH, sıklıkla Cogan sendromu ya da ANCA pozitif vaskülitlerle ilişkilendirilmektedir. HT hastalarında, OİKH'nin görülmesi daha nadir bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. HT'nin, diğer otoimmün hastalıklara göre prevalans oranının yüksek olması, ancak OİKH'nin beklenildiği kadar HT vakalarında sık olmaması birkaç soruyu akla getirmektedir.^{11,12} HT vakalarında OİKH tanısı atlanıyor mu? Tahmin edilenden daha çok HT hastalığı olan OİKH vakası mevcut olabilir mi? OİKH'nin HT'de bulunan antikor titreleri ve çeşidi (anti-TPO, anti-Tg) ile arasında ilişki olabilir mi? OİKH'nin ortaya çıkması, bireyde var olan otoimmünitenin şiddeti ile ilişkili olabilir mi? Birden fazla otoimmün hastalığa sahip bireyler ile tek otoimmün hastalığa sahip bireylerde OİKH sebebini saptamak güç müdür? Bu yazıda, bu sorulara literatür ışığında cevap aramaya çalıştık.

■ TİROID FONKSİYONLARI VE İŞİTME İLİŞKİSİ

Tiroid fonksiyon bozukluklarının işitme ile olan ilişkisi, OİKH işitme ilişkisine göre nispeten daha iyi bilinmektedir.¹³ Her ne kadar kaynaklar tutarsız olsa da hipertiroidi ve tirotoksikozun özellikle yüksek fre-

kans işitme kaybına sebep olabildiği gösterilmiştir.¹⁴⁻
¹⁶ Konjenital hipotiroidiye bağlı korti organında morfolojik ve nöronal gelişim kusuru nedeni işitme fonksiyon bozukluğu olabilir.¹⁷ Edinilmiş hipotiroidizmde ise korti organında ve stria vasküleriste oksijenizasyon ve metabolizmanın bozulması, protein sentezindeki değişiklikler, hücre büyümesi ve farklılaşması, miyelin üretimi ve elektrolit dengesizliğine bağlı işitme bozukluğu olabilmektedir.^{16,18}

Tiroid disfonksiyonunda görülen çeşitli otolojik semptomlar; hipotiroidinin doğrudan bir sonucu olabileceği gibi dolaşımdaki otoantikörlerin T hücre aracılı vestibulokohlear disfonksiyona sebep olmasından ya da iç kulakta immün kompleks çökeltilerinin etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Literatür gözden geçirilmesinde, ötiroid HT serilerinde OİKH'nin gösterilmesi, tiroid otoimmünitesinin tiroid hormon düzeyinden bağımsız olarak iç kulak hasarı yapabildiğini göstermektedir.¹⁹⁻²³ 2018 yılında yayımlanan bir vaka sunumunda, 2 haftadır işitme kaybı olan 61 yaşındaki hastanın sol kulağında SNİK, sağ kulağında ise mikst tip işitme kaybı tespit edilmiş. Hastada anti-TPO pozitif, sedimentasyon ve C-reaktif protein düzeyleri yüksek, RF pozitif ve ANA negatif saptanmış. Geleneksel tedaviye yanıt vermemesi, yapılan iç kulak manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) nonspesifik bulgular saptanması ve hastada ötiroid HT hastalığı olması sebebi ile OİHK'den şüphelenilip 60 mg/gün prednizon tedavisi başlanmış. Hastada 1 haftalık tedavi sonrası iyileşme başlamış ve 3 haftada tamamen iyileşme olmuş. Böylece OİKH tanısında doğrulanmış.²³ Bu vakada, tüm otoimmün serolojilere yönelik tarama yapılmamıştır. Ayrıca hastada hem anti-TPO hem de RF pozitifliği mevcut bulunmaktadır. "OİKH, her iki otoantikör sebebiyle mi yoksa sadece biri sebebi ile mi?" sorularına bu vaka üzerinden net cevap verilememektedir. Arduc ve ark.nın, 2015 yılında yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş tiroid dışı otoimmün hastalığı ve antikörleri bulunmayan ötiroid 30 yeni tanı HT hastası ile 30 sağlıklı kontrolü karşılaştırdıkları çalışmalarında; HT hastalarında hem düşük hem de yüksek frekanslı işitmenin (250, 500 ve 6.000 Hz'de) etkilendiğini saptamışlardır. Anti-Tg pozitif HT hastaların 250 ve 500 Hz'de, anti-Tg negatif HT hastalarına

göre daha yüksek işitme eşiklerine sahip olduğu görülmüştür. Bu çalışma ile HT hastalarında işitme fonksiyonlarının bozulduğu ve tiroid otoimmünitesinin özellikle daha düşük frekanslarda, azalmış işitme yeteneği üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.¹⁹

HASHİMOTO TİROİDİTİ VE KOHLEAYA KARŞI OTOİMMÜN YANIT

HT'de otoimmün yanıt; otoreaktif T hücrelerinin sonradan olan aktivasyonları, proliferasyonları ve farklılaşmaları ile immün düzenleyici mekanizmaların kontrolünden kaçtığından, düzenleyici T hücrelerinin (Treg) sayısının azalması veya işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir.²⁴ HT hastalarının periferik kanda bulunan CD4 (+) yardımcı T hücrelerinin seviyeleri değişken olmakla birlikte, tiroid dokusunda yardımcı T hücresi 17 (Th17) ve yardımcı T hücresi 1 (Th1) başta olmak üzere yoğun lenfosit birikimi gözlenmektedir. Bununla birlikte bu lenfositler, etkin işlev sergileyememekte ve otoimmün süreci baskılayamamaktadırlar. OİKH'de de diğer otoimmün bozukluklarda olduğu gibi Th17 ve Th1 başta olmak üzere lenfositlerin bulunması muhtemeldir. OİKH'de Treg'in rolü, araştırmalar ile gösterilememesine rağmen ani SNİK olan bir grup hastada CD4 (+) CD45RO hücrelerdeki değişiklikler gösterilmiştir. Bu hücre grubunun içinde Treg hücrelerinin de bulunması olasıdır.²⁵

Araştırmalara göre pendrin proteini, hem iç kulak hem de tiroid bezindeki inflamatuvar hasarın olası ortak hedefi olabilir. Pendrin; tiroid bezi, iç kulak ve böbrekte lokalize olan bir anyon taşıyıcı proteindir. Pendrin; tiroid bezinde foliküler hücrelerin apikal yüzeyinde Cl⁻/I⁻ taşıyıcı olarak hareket eder ve ayrıca iç kulakta (stria vaskülaris ve endolenfatik kanal ve kese) Cl⁻/HCO₃⁻ taşıyıcı olarak işlev görür. Antipendrin antikörlerinin varlığı, anti-Tg, anti-TPO ve (daha az derecede) anti sodyum iyot taşıyıcı antikörleri ile ilişkilendirilirken, tiroid stimule edici hormon reseptör antikoru ile ilişkili değildir. Stria vaskülaris ve spiral ligamanın etkilenmesi, iç kulaktaki immün hasarın ilk adımı olabilir. Kortik organının lateral duvarındaki immün sistemin tetiklediği metabolik etkiler tüylü hücrelerin etkilenmesinden

daha önce olabilmektedir.²⁶ Stria vasküleriste glukokortikoid reseptörlerinin ve destek hücrelerinin çok sayıda oluşu, bunların iç kulağın immün ve terapötik hedefleri olarak rollerini ortaya koymaktadır.²⁵

HASHIMOTO TİROİDİTİNDE İŞİTMENİN RETROKOHLEAR ETKİLENMESİ OTOİMMÜN İÇ KULAK HASTALIĞI İLE KARIŞABİLİR Mİ?

Plazma glukoz düzeyi, kolesterol düzeyi, kan basıncı, vücut sıcaklığı, elektrolit düzeyi gibi işitme fonksiyonunu etkileyebilen birçok karıştırıcı faktör bulunmaktadır. SNİK bulunan hastalarda, tiroid fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan metabolik dengesizlik, elektrolit dengesizlikleri ve vücut sıcaklığı değişimleri işitme fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunmaktadır.²⁷ Bu durumda, OİKH bulunan HT hastalarında da tiroid disfonksiyonu gelişmesi mevcut durumu ağırlaştırabilir hipotezi öne sürülebilir. Ancak henüz literatürde, bu konuda yeterli ve tatmin edici veri bulunmamaktadır.

HT hastalarında, otoimmüniteye bağlı daha ön planda merkezi işitme üzerinde etkilenme görülmektedir. Gawron ve ark. anti-TPO pozitif, ötiroid HT bulunan 30 çocuk hastada; saf ton odyometri, timpanometri, otoakustik emisyon (OAE) testlerini normal sınırlarda saptanmış ancak beyin işitsel uyarılmış potansiyeller [brainstem auditory evoked potential (BAEP)] testinde, işitme sinirinde ve beyin sapı sinir iletiminde sorun olduğunu göstermişlerdir. Üstelik bu sorun anti-TPO düzeyi ile pozitif korelasyon göstermiştir.²⁸ Diğer birtakım çalışmalarda, hipotiroidiye bağlı kohlear sinir ve beyin sapı iletiminde bozukluk olduğu gösterilmiştir.^{29,30} Bu nedenle işitmede merkezi etkilenme; ötiroid HT hastalarının daha önceki hipotiroidi periyodlarına bağlı olabileceği gibi otoantikörler aracılığı ile de olabilir. Çoğu ötiroid HT hastasının bir dönem hipotiroidi olduğu göz önüne alınırsa bu ayırım güç durmaktadır. Renda ve ark. da ötiroid 18 HT bulunan çocuk ile 30 sağlıklı gönüllüye; saf ton odyometri, timpanometri, distorsiyon ürünü OAE testlerini uygulamış ve Gawron ve ark.'nın çalışmalarından, farklı olarak HT bulunan hastaların sağlıklılara kıyasla daha düşük OAE olduğunu gözlemlemişlerdir. Ancak bu çalışmada, diğer OİKH yapan hastalıklar dışlanmamış ve antiti-

roid antikörleri dışındaki SNİK patogenezinde rol alan antikörler değerlendirilmemiştir.²

Ötiroid HT olgularındaki işitme fonksiyon bozukluğunun anti-TPO düzeyi ile pozitif korelasyon göstermesi 2 olası nedenden kaynaklanıyor olabilir. İlki anti-TPO düzeyi hasta ötiroid olmadan önceki tiroid bezi fonksiyon bozukluğunun yansıması olabilir. Bir diğer ise HT'ye bağlı subklinik bir ensefalopati durumudur.²⁸ Son yıllarda artan klinik araştırmalar ve bilgi düzeyi nedeni ile Hashimoto ensefalopatisi (HE) farkındalığı artmıştır. HE'nin otoimmün mekanizma nedeni ile oluşmaktadır ve tedavisinde steroid rejimleri kullanılmaktadır. 2018 yılında yayımlanan bir makalede, HE bulunan hastaların tamamında antitiroid antikörlerin bulunduğu ve çoğu hastanın ötiroid olduğu görülmüştür.³¹ Bu bilgiler ışığında HT olanlarda işitme kaybını sadece saf ton odyometri ile değerlendirmek yerine OAE ve BAEP ile birlikte değerlendirmek HE'nin OİKH'den ayırımında yardımcı olacaktır.

TEDAVİ

OİKH yönetimi işitmenin korunmasını amaçlamaktadır. HT ile ilişkili hipertiroidi ve hipotiroidinin mevcut tedavisi (antitiroid ilaçlar, radyoiyot ablasyonu ve levotiroksin idame tedavisi) hastalığı yönetmek için normal şartlarda etkili olmasına rağmen OİKH için faydası bulunamamıştır.²⁵ HT'de olan OİKH'nin tedavisine yönelik spesifik bir öneri olmayıp ve tüm OİKH'lere benzer tedavi rejimleri uygulanmaktadır.

Steroid Tedavisi

OİKH'de steroid tedavisine yanıt, tanı için gerekli bir klinik kriterdir. Tedavide ilk basamak ilaç olarak steroidler kullanılmaktadır. En yaygın olarak kullanılan steroid tedavi rejimi Rauch ve ark. tarafından önerilen ampirik bir tedavi protokolüdür: Erişkinlerde ilk tedavi, 4 hafta boyunca 60 mg/gün veya 1 mg/kg/gün prednizon, ardından en az 6 aylık 10 mg/gün idame dozudur. Steroidlere cevap oranı %60 olarak bildirilmektedir.^{25,32}

Steroid tedavisine yanıt veren OİKH olgularının çoğunda doz azaltılabilir veya ilaç relaps olmaksızın kesilebilir. Ancak bazı hastalarda steroid bağımlılığı gelişebilir, işitme kaybı steroidlere dirençli hâle gelebilir. Bu durumlarda, glukokortikoid reseptörleri-

nin varlığına ve iç kulakta immün aracılı hasarın olası hedeflerine bağlı olarak lokal steroid uygulama rejimleri bir tedavi seçeneği olabilir. İntratimpanik metilprednizolon enjeksiyonunun dirençli OİKH’de güvenli, kolay ve yararlı bir tedavi olduğu gösterilmiştir.³³

Steroid Dışı Tedavi Yaklaşımları

Steroid tedaviye dirençli olgularda diğer immünsupresif tedavi ajanlarının tedavide kullanılması denenebilmektedir. Anti-TNF tedavilerinin (infliksimab, adalimumab, etanercept) yanı sıra rituksimab (anti-CD-20 monoklonal antikor) gibi diğer biyolojik tedavi ajanları yakın zamanda OİKH’li hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. Anakinranın [interlökin (IL)-1 inhibitörü] OİKH tedavisinde etkileri henüz tam aydınlatılamamıştır. Anti-TNF tedavilerin kanıt düzeyi yetersiz olup, anakinranın steroid dirençli olgularda faydalı olabileceği düşünülmektedir.³⁴

Yardımcı T-17 hücrelerinin antagonistleri (örneğin anti-IL-17, anti-IL-23 veya anti-IL-6R monoklonal antikor, STAT3 inhibitörleri, kemokin blokerleri) in vitro olarak üretilen otolog düzenleyici T hücreleri, gen tedavisi ve iç kulaktaki yerleşik hasarı onarmaya çalışan kök hücre tedavisi, yakın gelecekte test edilmesi planlanan birkaç olasılık olarak kalmaktadır.²⁵

İşitme Cihazları

Hafif dereceden ileri dereceye kadar olan (25-70 dB) işitme kayıplarında, işitme cihazı rehabilitasyonu denenebilir. Hem primer hem de sekonder OİKH’de işitme cihazı kullanımı ile ilgili çalışma bulunmaktadır. OİKH’de işitme cihazı uygulamasının temel zorluğu işitme kaybının dalgalı seyretmesi ve algının bozulmuş olmasıdır.³⁵

Kohlear İmplantasyon

Kohlear implant uygulaması özellikle erken dönemde uygulandığında daha iyi sonuçlar elde edilmektedir. Kohlear fibrozis ve ossifikasyon OİKH olanların yaklaşık %50’sinde görüldüğünden önemli sorun teşkil etmektedir. Elektrodun tam insersiyonu otoimmün değişikliklere bağlı güç de olsa tam insersiyonla daha iyi işitme kazancı sağlanmaktadır.³⁵ Kohlear implantasyon OİKH’de diğer SNİK formlarından daha iyi işitme kazancı sağlamaktadır.^{34,36}

SONUÇ

Tüm işitme kaybı olgularının küçük bir bölümü oluşturan, tanısı için kesin kriterlerin bulunmadığı ve ayırıcı tanının karmaşık olduğu OİKH; yapılan birçok çalışmaya rağmen ilk tanımlandığı 1900’lü yılların ortalarından günümüze kadar ki geçen süreçte kısmi olarak aydınlatılabilmektedir. Yazımızda ele aldığımız HT-OİKH ilişkisinin ise literatürde çok sınırlı sayıda çalışmada araştırıldığını gözlemledik. Çoğu sistemik otoimmün hastalığa göre daha oldukça yaygın görülen HT’ye bağlı OİKH’nin literatürde az yer kaplaması, tanının atlanması ya da subklinik bir seyirden kaynaklanıyor olabilir. Ötiroid HT serilerdeki OİKH, tiroid fonksiyon bozukluğundan bağımsız bir etkilenenin en önemli göstergesidir. Bununla beraber çoğu sorumuz, güncel literatür ışığında ne yazık ki cevapsız kalmaktadır. Son yıllarda ilgi ve merakın gittikçe arttığı OİKH ile HT ilişkisini araştırarak çalışmalara gittikçe artan ihtiyaç bulunmaktadır.

ÇIKARIMLARIMIZ:

- HT olan bir hastada idiyopatik SNİK varlığında OİKH düşünülmelidir.
- İmmün aracılı iç kulak bozukluğu vakalarında, işitme kaybı genellikle sensörinöraldır ve genellikle her 2 kulağı, özellikle düşük orta frekanslarda etkilemektedir.
- İşitme kaybının bilateral olması da OİKH tanısında bir kriter olabilir.
- OİKH en önemli tanı belirteçlerinden biri steroid tedavisine verilen iyi yanıttır.
- Anti-TPO ve anti-Tg, işitme organının periferik ve merkezi kısımları üzerinde ayrı etkilere sahip olabilir.
- HT bulunan hastaların işitme fonksiyonunu değerlendirirken tiroid otoantikorlarının titresi ile ilgili bir öneri bulunmamakla birlikte bu durum ilerleyen zamanda değişebilir.
- Ötiroid HT olgularındaki işitme fonksiyon bozukluğunun anti-TPO düzeyi ile pozitif korelasyon göstermesi 2 olası nedenden kaynaklanıyor olabilir. İlki an ti-TPO düzeyi hasta ötiroid olmadan önceki tiroid bezi fonksiyon bozukluğunun yansıması olabilir. Bir diğer ise HT’ye bağlı subklinik bir ensefalopati durumudur.

■ Mevcut sınırlı sayıda çalışmalara göre HT bulunan hastaların işitme fonksiyonu değerlendirilirken hem kohlear hem de nöral iletim yollarının değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

■ Vestibüler şivannom (akustik nöroma) veya ototoksik nöropati gibi nedenleri dışlamak için OİKH tanısı için beyin/iç kulak MRG gerekebilir.

■ HT hastalarında işitme eşikleri normal sınırlar içinde olsa bile işitmenin periyodik olarak izlenmesi güncel verilere göre net olarak önerilememekle birlikte ilerleyen yıllarda gündeme gelebilir.

■ Literatür verilerine göre ötiroid HT hastalarının önemli bir çoğunluğunun bir dönem ve belli bir süre hipotiroidik olmaları nedeni ile işitme fonksiyon kaybının hipotiroidi etkisine mi bağlı? Ya da OİKH nedeni ile mi olduğu ayrımı güç durmaktadır. Bu nedenle bu konuyu araştıran randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Arzu Or Koca; **Tasarım:** Hüseyin Samet Koca; **Denetleme/Danışmanlık:** Levent Naci Özlüoğlu; **Analiz ve/veya Yorum:** Levent Naci Özlüoğlu; **Kaynak Taraması:** Arzu Or Koca, Hüseyin Samet Koca; **Makalenin Yazımı:** Arzu Or Koca; **Eleştirel İnceleme:** Levent Naci Özlüoğlu.

KAYNAKLAR

- McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1979;88(5 Pt 1):585-9. PMID: 496191.
- Renda L, Parlak M, Selçuk ÖT, Renda R, Eyigör H, Yılmaz MD, et al. Do antithyroid antibodies affect hearing outcomes in patients with pediatric euthyroid Hashimoto's thyroiditis? Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015;79(12):2043-9. PMID: 26388187.
- Gluth MB, Baratz KH, Matteson EL, Driscoll CL. Cogan syndrome: a retrospective review of 60 patients throughout a half century. Mayo Clin Proc. 2006;81(4):483-8. PMID: 16610568.
- Ruckenstein MJ. Autoimmune inner ear disease. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;12(5):426-30. PMID: 15377956.
- Berrolcal JR, Ramirez-Camacho R. Sudden sensorineural hearing loss: supporting the immunologic theory. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2002;111(11):989-97. PMID: 12450172.
- Harris JP, Ryan AF. Fundamental immune mechanisms of the brain and inner ear. Otolaryngol Head Neck Surg. 1995;112(6):639-53. PMID: 7777346.
- Mijovic T, Zeitouni A, Colmegna I. Autoimmune sensorineural hearing loss: the otology-rheumatology interface. Rheumatology (Oxford). 2013;52(5):780-9. PMID: 23436581.
- Hughes GB, Kinney SE, Barna BP, Calabrese LH. Practical versus theoretical management of autoimmune inner ear disease. Laryngoscope. 1984;94(6):758-67. PMID: 6374341.
- Malik MU, Pandian V, Masood H, Diaz DA, Varela V, Dávalos-Balderas AJ, et al. Spectrum of immune-mediated inner ear disease and cochlear implant results. Laryngoscope. 2012;122(11):2557-62. PMID: 22991211.
- Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguanno V, Lambiase A, Artico M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. Autoimmun Rev. 2020;19(10):102649. PMID: 32805423.
- Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. Autoimmun Rev. 2003;2(3):119-25. PMID: 12848952.
- McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. Endocrine. 2012;42(2):252-65. PMID: 22644837.
- Tsai YT, Chang JJ, Hsu CM, Yang YH, Liu CY, Tsai MS, et al. Association between Sudden Sensorineural Hearing Loss and Preexisting Thyroid Diseases: A Nationwide Case-Control Study in Taiwan. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(3):834. PMID: 32013113; PMCID: PMC7037331.
- Berker D, Karabulut H, Isik S, Tutuncu Y, Ozuguz U, Erden G, et al. Evaluation of hearing loss in patients with Graves' disease. Endocrine. 2012;41(1):116-21. PMID: 21833679.
- Thornton AR, Jarvis SJ. Auditory brainstem response findings in hypothyroid and hyperthyroid disease. Clin Neurophysiol. 2008;119(4):786-90. PMID: 18282741.
- Werneck AL, Gurgel LC, de Mello LM, de Albuquerque GQ. Sudden sensorineural hearing loss: a case report supporting the immunologic theory. Arq Neuropsiquiatr. 2003;61(4):1018-22. PMID: 14762610.
- Uziel A, Marot M, Rabie A. Corrective effects of thyroxine on cochlear abnormalities induced by congenital hypothyroidism in the rat. II. Electrophysiological study. Brain Res. 1985;351(1):123-7. PMID: 3995333.
- Santos KT, Dias NH, Mazeto GM, Carvalho LR, Lapate RL, Martins RH. Audiologic evaluation in patients with acquired hypothyroidism. Braz J Otorhinolaryngol. 2010;76(4):478-84. English, Portuguese. PMID: 20835535.
- Ardur A, Isik S, Allusoglu S, Iriz A, Dogan BA, Gocer C, et al. Evaluation of hearing functions in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis. Endocrine. 2015;50(3):708-14. PMID: 25963023.
- Brenner M, Hoistad DL, Hain TC. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with Ménière's disease. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;130(2):226-8. PMID: 14967756.

21. Modugno GC, Pirodda A, Ferri GG, Montana T, Rasciti L, Ceroni AR. A relationship between autoimmune thyroiditis and benign paroxysmal positional vertigo? *Med Hypotheses*. 2000;54(4):614-5. PMID: 10859648.
22. Chiarella G, Tognini S, Nacci A, Sieli R, Costante G, Petrolo C, et al. Vestibular disorders in euthyroid patients with Hashimoto's thyroiditis: role of thyroid autoimmunity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(4):600-5. PMID: 24735417.
23. Fayyaz B, Upreti S. Autoimmune inner ear disease secondary to Hashimoto's thyroiditis: a case report. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2018;8(4):227-9. PMID: 30181832; PMCID: PMC6116174.
24. Bossowski A, Moniuszko M, Dąbrowska M, Sawicka B, Rusak M, Jeznach M, et al. Lower proportions of CD4+CD25(high) and CD4+FoxP3, but not CD4+CD25+CD127(low) FoxP3+ T cell levels in children with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity*. 2013;46(3):222-30. PMID: 23249428.
25. Rodríguez-Valiente A, Álvarez-Montero Ó, Górriz-Gil C, García-Berrocal JR. l-Thyroxine does not prevent immunemediated sensorineural hearing loss in autoimmune thyroid diseases. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)*. 2019;70(4):229-34. English, Spanish. PMID: 30107874.
26. Ramírez-Camacho R, García-Berrocal JR, Trinidad A, González-García JA, Verdaguer JM, Ibáñez A, et al. Central role of supporting cells in cochlear homeostasis and pathology. *Med Hypotheses*. 2006;67(3):550-5. PMID: 16632231.
27. Or Koca A, Koca HS, Anil C. The effects of hyperinsulinemia on cochlear functions. *Noise Health*. 2020;22(106):70-6. PMID: 33402607; PMCID: PMC8000137.
28. Gawron W, Pośpiech L, Noczyńska A, Orendorz-Fraczkowska K. Electrophysiological tests of the hearing organ in Hashimoto's disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17(1):27-32. PMID: 14960018.
29. Bellman SC, Davies A, Fuggle PW, Grant DB, Smith I. Mild impairment of neuro-otological function in early treated congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child*. 1996;74(3):215-8. PMID: 8787425; PMCID: PMC1511406.
30. Di Lorenzo L, Foggia L, Panza N, Calabrese MR, Motta G, Tranchino G, et al. Auditory brainstem responses in thyroid diseases before and after therapy. *Horm Res*. 1995;43(5):200-5. PMID: 7782050.
31. Yoneda M. [Hashimoto's Encephalopathy and Autoantibodies]. *Brain Nerve*. 2018;70(4):305-14. Japanese. PMID: 29632279.
32. Rauch SD. Clinical management of immune-mediated inner-ear disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;830:203-10. PMID: 9616679.
33. Lobo DR, García-Berrocal JR, Ramírez-Camacho R. New prospects in the diagnosis and treatment of immune-mediated inner ear disease. *World J Methodol*. 2014;4(2):91-8. PMID: 25332908; PMCID: PMC4202484.
34. Penêda JF, Lima NB, Monteiro F, Silva JV, Gama R, Condé A. Immune-Mediated Inner Ear Disease: Diagnostic and therapeutic approaches. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)*. 2019;70(2):97-104. English, Spanish. PMID: 29525415.
35. Mancini P, Atturo F, Di Mario A, Portanova G, Ralli M, De Virgilio A, et al. Hearing loss in autoimmune disorders: Prevalence and therapeutic options. *Autoimmun Rev*. 2018;17(7):644-52. PMID: 29729446.
36. Wang JR, Yuen HW, Shipp DB, Stewart S, Lin VY, Chen JM, et al. Cochlear implantation in patients with autoimmune inner ear disease including cogan syndrome: a comparison with age- and sex-matched controls. *Laryngoscope*. 2010;120(12):2478-83. PMID: 21082747.