

ORJİNAL ARAŞTIRMA ORIGINAL RESEARCH

DOI: 10.24179/kbbbbc.2022-94031

Ötiroid Hashimoto Tiroiditinde Otoantikolar ile İşitmenin İlişkisi

The Relationship Between Autoantibodies and Hearing in Euthyroid Hashimoto's Thyroiditis

Arzu OR KOCA^a, Hüseyin Samet KOCA^b, Arzubetül DURAN^c, Samet ÖZLÜGEDİK^c

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

^bYüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD, Ankara, Türkiye

^cSağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD, Ankara, Türkiye

ÖZET Amaç: Bu çalışmada, ötiroid Hashimoto tiroiditi (HT) tanılı vakalarda işitme fonksiyonunu değerlendirmeyi ve sonucun tiroid otoantikolar titreleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Otuz dokuz ötiroid HT tanılı vaka ile 40 sağlıklı kontrol vakasının saf ses odyometrisi (250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000 Hz), tiroid fonksiyon testleri, anti-tiroperoksidaz antikoru (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin antikoru (anti-Tg) düzeyleri sonuçları karşılaştırıldı. **Bulgular:** Gruplar arasında yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, tiroid hormon düzeyleri açısından benzer bulundu. Saf ses odyometrisinde HT grubunda kontrol grubuna göre hem sağ kulak hem de sol kulakta, 2000 ve 4000 Hz frekanslarındaki eşikleri daha yüksek saptanmıştır. 500-1000-2000-4000 Hz frekanslarındaki işitme eşiklerinin ortalaması (saf ses odyometrisi) sağ ve sol kulak için HT grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla p=0,014 ve p=0,048). Her iki grup arasında konuşmayı algılama eşiği açısından farklılık saptanmadı. Lojistik regresyon analiziyle anti-TPO düzeyinin işitme eşiklerinde artışla pozitif olarak ilişkili olduğu ortaya koyuldu (odds oranı: %2,2, p=0,036). Anti-TPO düzeyi ile sağ ve sol kulak 500-1000-2000-4000 Hz saf ses odyometrisi arasında pozitif korelasyon saptandı. **Sonuç:** HT tanılı hastalarda orta frekanslarda hafif düzeyde işitme etkilenmektedir ve bu etkilenme anti-TPO düzeyi ile koreledir. Günlük pratikte, HT hastaları değerlendirilirken, işitme ile ilgili semptom sorgulaması yapılması ve gerekirse ileri tetkik yapılması uygundur.

ABSTRACT Objective: In this study, we aimed to evaluate hearing function in euthyroid Hashimoto's thyroiditis (HT) cases and to investigate the relationship between the result and thyroid autoantibody titers. **Material and Methods:** Pure tone audiometry (250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000 Hz), thyroid function tests, anti-thyroperoxidase antibody (anti-TPO) and anti-thyroglobulin antibody (anti-Tg) levels were compared in 39 euthyroid HT cases and 40 healthy controls. **Results:** Age, gender, body mass index, and thyroid hormone levels were similar between the groups. In pure tone audiometry, 2000 and 4000 Hz thresholds were higher in the HT group than in the control group in both the right and left ears. The pure tone average of 500-1000-2000-4000 Hz were found to be significantly higher in the HT group than in the control group for the right and left ears (p=0.014 and p=0.048, respectively). It was revealed that anti-TPO level was positively correlated with the presence of hearing loss (odds ratio: 2.2%, p=0.036). A positive correlation was found between anti-TPO level and 500-1000-2000-4000 Hz pure tone audiometry in both right and left ears. **Conclusion:** Hearing is mildly affected at medium frequencies in HT patients and this effect is correlated with anti-TPO level. When evaluating HT patients in daily practice, it is appropriate to question symptoms related to hearing impairment and, if necessary, to perform further examinations.

Anahtar Kelimeler: Anti-tiroperoksidaz; ötiroid Hashimoto tiroiditi; saf ses odyometrisi

Keywords: Anti-thyroperoxidase; Hashimoto disease; pure tone audiometry

Kronik otoimmün tiroidit, diğer adıyla Hashimoto tiroiditi (HT), en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır (OİTH). Anti-tiroperoksidaz antikoru (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin antikoru (anti-Tg),

HT'de %95-100 oranında pozitif saptanmaktadır. En sık 20-50 yaş arası kadınlarda görülen HT'nin başlangıcı genellikle asemptomatik ötiroidi kliniği ile dir.¹

Correspondence: Arzu OR KOCA

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Ankara, Türkiye

E-mail: drarzuor@hotmail.com



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

Received: 27 Oct 2022

Received in revised form: 28 Dec 2022

Accepted: 29 Dec 2022

Available online: 04 Jan 2023

1307-7384 / Copyright © 2022 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/>).

Otoimmün iç kulak hastalığı (OİKH), tüm işitme kaybı vakalarının yaklaşık %1'lik kısmını oluşturan, etiopatogenezinde inflamatuvar sürecin iç kulağa verdiği hasarın sorumlu tutulduğu bir hastalıktır. Günümüzde daha çok tedaviden tanıya tanısı kesinleştirilebilen ÖİKH; vaskülopati zemininde kemik iskemisi, nöronal dejenerasyon, endolenfatik ödem, fibröz doku proliferasyonu, kemiklerde osteoneogenez oluşumu, perilenfatik boşluğun sıkışması ve korti organında atrofi ile giden bir sensörinöral işitme kaybı (SNİK) nedenidir.²

HT, yılda yaklaşık 0,3-1,5/1.000 kişide görülmektedir.³ Çevresel nedenlerin ön plandaki etkisi ile HT sıklığı giderek artmaktadır. HT, diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi genetiğin çevresel faktörlerle etkileşiminden kaynaklanır. 1988-2007 yılları arasında Sicilya'da yapılan bir geriye dönük kohort çalışmasında, HT vakalarının 1996 yılından itibaren %350 gibi çok yüksek oranda arttığı, bunun da yalnızca çevresel faktörlerle açıklanabileceği sonucuna ulaşılmıştır.⁴ Otoimmün hastalıklardan en çok etkilenen organın tiroid bezi olduğu bilinmektedir.⁵ Dolayısıyla otoimmün hastalıklar içinde en sık görülenlerden olan HT'nin, yine patogenezinde otoimmünitenin suçlandığı OİKH ile birlikteliği beklenen bir tablodur. Ancak literatür incelemeleri bunu göstermemektedir.²

Bu çalışmada, ötiroid HT vakalarında işitme fonksiyonunu değerlendirmeyi ve sonucun tiroid otoantikor titreleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

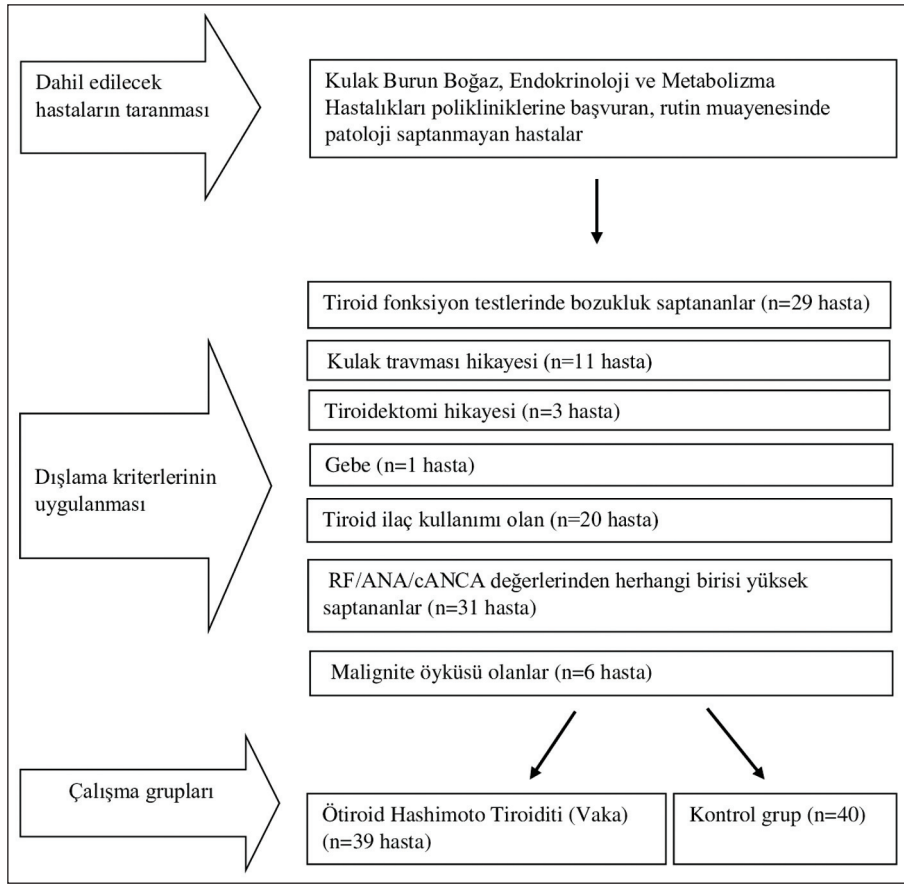
Çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi Polikliniklerine herhangi bir semptomla başvuran ve rutin kulak burun boğaz muayenesinde patoloji saptanmayan 18- 65 yaş arası 180 katılımcı ile başlandı. Çalışmaya dâhil edilen hastaların tiroid stimüle edici hormon (TSH), serbest triiyodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4), anti-TPO, anti-Tg, romatoid faktör (RF), anti-nükleer antikor (ANA), sitoplazmik anti-nötrofilik sitoplazmik antikor [cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA)],

anti-mitokondriyal antikor, anti-pariyetal antikor, anti-gliadin antikor düzeyleri değerlendirildi. Tüm katılımcıların otoskopik muayenesi yapılmış, dış kulak yolunda testi etkileyecek bir durum olmayan ve timpanik membran perforasyonu olmayan olguların 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000 Hz'de saf ses odyometrisinde (SSO) (R37A Resonance klinik odyometre, Gazzaniga, İtalya; TDH-39 supra-aural kulaklık, Telephonics, Farmingdale, Amerika Birleşik Devletleri; B71 tip kemik transduser taşıyan P333 kafa çemberi, Radioear, New Eagle, Amerika Birleşik Devletleri.) havayolu ve kemik yolu eşiklerine bakılmış, konuşmayı ayırt etme skorları değerlendirilmiştir. Tüm katılımcıların sigara içip içmediği verisi ve boy-kilo verileri kaydedilmiştir. Dışlama kriterleri: Bilinen işitme kaybı ve/veya akustik travma öyküsü olanlar, temporal kemik travması veya ototoksik ilaç kullanım öyküsü olanlar, SSO'da hava-kemik yolu gap saptananlar, romatolojik hastalığı ve/veya malignite öyküsü (kemoterapi, radyoterapi tedavi geçmişi) olanlar, laboratuvar bulgusu olarak anormal biyokimyasal sonucu olanlar, tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptananlar, bilinen eski tiroid fonksiyon bozukluğu öyküsü olanlar, tiroid cerrahisi geçirenler, tiroid ilaç kullanımı veya öyküsü olanlar, RF/ANA/cANCA/anti-mitokondriyal antikor, anti-pariyetal antikor, anti-gliadin antikor değerlerinden herhangi biri yüksek saptananlar, gebeler olarak belirlenmiştir. Dışlama kriterlerinin uygulanmasıyla tiroid fonksiyon test değerleri normal sınırlarda olan (ötiroid) hastalar içinde anti-TPO ve/veya anti-Tg düzeyleri yüksek saptananlar vaka (n=39), normal sınırlarda saptananlar kontrol (n=40) grubuna dâhil edilmiştir (Şekil 1).

Etik kurul onayı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alındı (tarih: 08.09.2021, no: 2021-7/1299). Tüm katılımcılardan sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş hasta onamı alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensipleri çerçevesinde yürütüldü.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma verileriyle ilgili tüm analizler SPSS 25.0 (IBM®, ABD) ile yapıldı. Araştırmanın bulguları frekans ve yüzdelerle sunulmuştur. Normallik analizi



ŞEKİL 1: Hasta gruplarının belirlenmesi.

RF: Romatoid faktör; ANA: Anti-nükleer antikor; sANCA: Sitoplazmik antinötrofilik sitoplazmik antikor.

için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler ortanca ve çeyrekler arası aralık (ÇAA: 25-75) olarak sunulmuştur. Normal dağılmayan nümerik değişkenler Mann-Whitney U testi ile normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ise gruplar arasında t-testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile analiz edildi. İşitme kaybıyla ilişkili faktörleri belirlemek için ikili lojistik regresyon analizi yapıldı. Odyometre sonucunda elde edilen frekans ortalaması ile anti-TPO arasında ve işitme kaybının varlığı ile anti-TPO arasında korelasyon analizi için Spearman korelasyon uygulanmıştır. Odyometri testinde 500, 1000, 2000, 4000 Hz'lerin ortalaması ile anti-TPO arasındaki ilişki saçılım diyagramı ile de gösterilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma, 39 HT ve 40 kontrol grup hastası ile tamamlandı. RF/ANA/cANCA/anti-mitokondriyal antikor, anti-pariyetal antikor, anti-Gliadin antikor değerlerinden herhangi biri yüksek saptananlar ile odometri sonucu çalışmaya uygun olmayan 101 hasta çalışmadan çıkarıldı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi (BKİ), TSH, sT3 veya sT4 düzeyleri açısından farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 1). HT grubunda 3 hastada anti-TPO pozitif, anti-Tg negatifti; 1 hastada ise anti-Tg pozitifken, anti-TPO negatifti.

SSO'da, HT grubunda kontrol grubuna göre hem sağ kulak hem de sol kulakta, 2000 ve 4000 Hz frekanslarındaki eşikleri daha yüksek saptandı (Tablo 2).

TABLO 1: Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri, tiroid fonksiyon testleri ve otoantikör sonuçları.

		Hashimoto tiroiditi (n=39)	Kontrol grubu (n=40)	p değeri
Yaş (yıl)	Medyan (ÇAA)	40,0 (30,00-48,00)	35 (28,25-46,75,9)	0,540 ^a
Cinsiyet (n/%)	Kadın	32 (82,1)	33 (82,5)	0,958 ^b
	Erkek	7 (17,9)	7 (17,5)	
BKİ (kg/m ²)		27,05 (25,05-31,60)	25,85 (21,53-31,63)	0,292 ^a
Sigara (n/%)	İçmiyor	28 (71,8)	28 (70,0)	0,861 ^b
	İçiyor	11 (28,2)	12 (30,0)	
TSH (μIU/mL)	Ortalama (SS)	2,03 (1,66)	1,70 (0,83)	0,124 ^c
sT3 (pg/mL)		2,87 (0,07)	2,81 (0,45)	0,598 ^c
sT4 (ng/mL)		0,92 (0,02)	0,91 (0,10)	0,721 ^c
Anti-TPO IU/mL		71,90 (8,90)	3,97 (2,26)	<0,01 ^a
Anti-Tg IU/mL		45,10 (6,52)	1,26 (0,60)	<0,01 ^a

^aMann-Whitney U testi; ^bKi-kare testi; ^cBağımsız gruplarda t-testi; BKİ: Beden kitle indeksi; ÇAA: Çeyrekler arası aralık; SS: Standart sapma; Anti-TPO: Tiroid peroksidaz antikoru; Anti-Tg: Tiroglobulin antikoru, TSH: Tiroid stimüle edici hormon; sT3:Serbest triyodotironin; sT4: Serbest tiroksin.

TABLO 2: Hasta ve kontrol gruplarının odyometri sonuçlarının karşılaştırılması.

		Hashimoto tiroiditi (n=39)	Kontrol grubu (n=40)	p değeri*
		Medyan (ÇAA)		
Sağ	250 Hz	10 (5-10)	10 (5-15)	0,174
	500 Hz	5 (5-10)	5 (5-10)	0,996
	1000 Hz	5 (5-10)	5 (5-10)	0,858
	2000 Hz	5 (5-15)	5 (5-10)	0,041
	4000 Hz	10 (10-15)	5 (5-10)	<0,01
	6000 Hz	20 (10-30)	12,5 (5-20)	0,054
	Konuşmayı algılama eşiği		96,0 (92,0-96,0)	96,0 (96,0-96,0)
Sol	250 Hz	10 (5-10)	10 (5-15)	0,205
	500 Hz	5 (5-10)	5 (5-10)	0,674
	1000 Hz	5 (5-10)	5 (5-10)	0,958
	2000 Hz	10 (5-15)	5 (5-10)	0,027
	4000 Hz	15 (5-20)	10 (5-15)	0,013
	6000 Hz	15 (10-30)	15 (5-20)	0,054
	Konuşmayı algılama eşiği		96,0 (92,0-96,0)	96 (96-96)

*Mann-Whitney U testi.

TABLO 3: Sağ ve sol kulak için 500-1000-2000-4000 Hz ortalamalarının gruplar arasında karşılaştırılması.

	Hashimoto tiroiditi (n=39)	Kontrol grubu (n=40)	p değeri*
	Medyan (ÇAA)		
Sağ kulak ortalama	7,5 (6,25-10,0)	6,25 (5,0-8,75)	0,014
Sol kulak ortalama	8,75 (6,25-10,0)	6,87 (5,0-8,75)	0,048

*Mann-Whitney U testi; ÇAA: Çeyrekler arası aralık.

500-1000-2000-4000 Hz frekanslarındaki işitme eşiklerinin ortalaması (SSO) sağ ve sol kulak için HT grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu (sırasıyla p=0,014 ve p=0,048) (Tablo 3).

Çok hafif derecede işitme kaybı için eşik değeri 16 dB ve üzeri olarak kabul edildi.

HT grubundaki hastaların 5/39'unda (%12,8) ve kontrol grubundaki hastaların 3/40'ında (%7,5) mi-

nimal düzeyde işitme kaybı (SSO: 15-25 dB aralığında) olduğu saptandı. HT grubundaki hastaların 2/39'unda (%5,1) ve kontrol grubundaki hastaların 2/40'ında (%5,0) hafif düzeyde işitme kaybı (SSO: 25-40dB) saptandı. Toplamda HT grubunun 7/39'unda (17,9) ve kontrol grubunun 5/40'ında (%12,5) işitme kaybı gözlemlendi. HT grubunda 6/7 hastada, kontrol grubunda ise 2/5 hastada bilateral işitme kaybı saptandı. Gruplar arasında işitme kaybı sıklığı açısından fark bulunmamıştır ($p=0,546$). 6000 Hz'de HT grubundaki hastaların 26/39'unda (%69,7) ve kontrol grubundaki hastaların 19/40'ında (%47,5) SSO 15 dB üzeri idi. İki grup 15 dB üzeri işitme kaybı olarak kabul edildiğinde benzerlik göstermekteydi ($p=0,113$).

Tüm katılımcılarda işitme kaybı varlığı ile ilişkili faktörleri belirlemek için ikili lojistik regresyon analizi yapıldı, yalnızca anti-TPO düzeyinin işitme

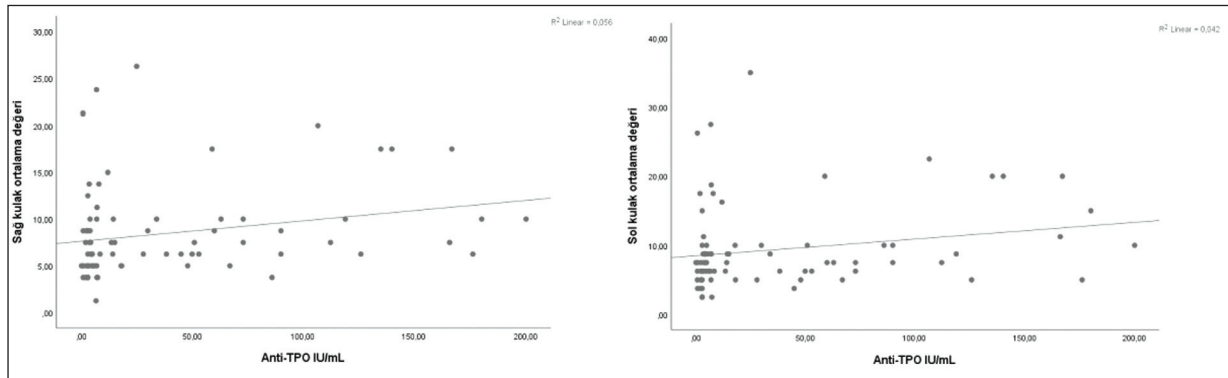
kaybı varlığı ile pozitif olarak ilişkili olduğu ortaya koyuldu (odds oranı: %2,2, $p=0,036$). Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, BKİ, anti-Tg, TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri ile işitme kaybının varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4). Ayrıca gruplar bağımsız olarak incelendiğinde, HT ve kontrol grubunda işitme kaybı ile ilişkili herhangi bir değişken arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ayrıca gruplar bağımsız olarak incelendiğinde, HT grubunda sigara ile işitme kaybı arasında pozitif korelasyon ($r=0,522$, $p<0,01$) bulunmuş, kontrol grubunda korelasyon gösterilememiştir.

Anti-TPO düzeyi ile sağ ve sol kulak 500-1000-2000-400 Hz SSO arasında pozitif korelasyon saptanmışken (sırasıyla sağ kulak için $p<0,01$, sol kulak için $p=0,015$); işitme kaybı varlığı ile anti-TPO düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır ($p=0,186$) (Şekil 2).

TABLO 4: Tüm katılımcıların işitme kaybı ilişkili olabilecek faktörlerinin lojistik regresyon analizi.

	B	S.E.	Wald	df	p değeri	Exp (B)
Yaş (yıl)	0,011	0,049	0,048	1	0,827	1,011
Cinsiyet	0,779	1,072	0,528	1	0,467	2,179
Sigara	1,665	0,880	3,579	1	0,058	5,284
BKİ (kg/m ²)	0,0161	0,091	3,102	1	0,078	1,174
TSH (µIU/mL)	-0,728	0,490	2,201	1	0,138	0,483
sT3 (pg/mL)	-0,135	1,228	0,012	1	0,913	0,874
sT4 (ng/mL)	-3,895	4,066	0,918	1	0,338	0,020
Anti-TPO (IU/mL)	0,021	0,010	4,398	1	0,036	1,022
Anti-TG (IU/mL)	-0,048	0,031	2,389	1	0,122	0,954
Constant	-1,286	7,415	0,030	1	0,862	0,276

BKİ: Beden kitle indeksi; Anti-TPO: Tiroid peroksidaz antikor; Anti-TG: Tiroglobulin antikor; TSH: Tiroid stimüle edici hormon; sT3:Serbest triyodotironin; sT4: Serbest tiroksin.



ŞEKİL 2: Sağ ve sol kulak 500-1000-2000-400 Hz frekans ortalama eşik değerleri ile anti-TPO düzeyi arasında saçılım diyagramı.

Anti-TPO: Tiroid peroksidaz antikor.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, ötiroid HT tanılı hastalarda SSO ile özellikle orta frekans (2000-4000 Hz) işitme eşiklerinde artış olduğunu gösterdik. Ayrıca anti-TPO düzeyinin işitme kaybı varlığı ile pozitif ilişkili olduğu ve özellikle orta frekans işitme eşiklerinin anti-TPO düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptadık.

1958 yılında ilk olarak, Alman kulak burun boğaz uzmanı olan Ernst Lehnhardt tarafından anti-jen-antikör reaksiyonunun sebep olduğu SNİK gösterilmiştir.⁶ Daha sonra otoimmün hastalıkların iç kulağa yönelik olası etkileri üzerine farkındalık artmış; fakat iç kulağın anatomisine kolay ulaşım olmadığı için yavaş bilgi birikimi olmuştur. Otoimmün hastalıklardaki SNİK'nin temel nedenleri olarak; T lenfosit aracılı sitotoksisite, vaskülit ve immün kompleks birikimi olduğu gösterilmiştir.^{7,8} Ancak deneysel çalışmalar dışında bu birikimlerin gösterilmesi pratik bir yaklaşım olmamaktadır. Otoantikör düzey ölçümleri günlük pratikte otoimmün hastalık tanısı için büyük oranda yol göstericidir. Öte yandan, otoimmün hastalıkların birlikteliği sık görülen bir antitedir. HT'nin birlikte bulunabildiği diğer otoimmün hastalıklar: Romatoid artrit, vitiligo, kronik (atrofik) otoimmün gastrit (pernisyöz anemi), Addison hastalığı, alopesi areata-totalis veya universalis, kronik hepatit, idiyopatik hipoparatiroidizm, polimyaljia romatika, dev hücreli arterit, primer biliyer siroz, primer overyen veya testiküler yetmezlik, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematosus, sistemik skleroz (skleroderma), Tip 1 diabetes mellitus olarak sıralanabilir.³ Çalışmamızda, HT'nin birlikte bulunabildiği bu hastalıkları dışlamak için RF, ANA, cANCA, anti-mitokondriyal antikör, anti-pariyetal antikör, anti-gliadin antikör negatif saptanan katılımcılar ile çalışmayı yürüttük.

Ötiroid HT serilerinde OİKH'nin gösterilmesi; tiroid otoimmünitesinin, tiroid hormon düzeyinden bağımsız olarak iç kulak hasarı yapabildiğini göstermektedir.⁹⁻¹¹ Güncel bir çalışma verisine göre ötiroid HT'de orta-yüksek frekanslarda (4000-6000-8000 Hz) etkilenme gösterilmiş. Bu çalışmada da bizimkinde olduğu gibi anti-TPO düzeyi işitme eşikleri ile pozitif korelasyon göstermiş.⁹ Arduc ve ark.nın çalışmasında ise HT hastalarında 250, 500 ve 6000 Hz'de kontrole göre işitme eşiklerinde artış tespit

edilmiş. Sadece 250-500 Hz frekans işitme seviyeleri anti-Tg düzeyi ile korelasyon sergilemiş.¹⁰ Çalışmamızda, anti-Tg düzeyi ile işitme eşikleri arasında korelasyon saptanmazken, bu çalışmadan farklı olarak, orta frekanslarda eşiklerde belirgin artış ve anti-TPO düzeyi ile korelasyon saptandı.

Hipotiroidizme bağlı işitme kaybı yaygın bilinen bir fenomenken, erişkin yaşta hipotiroidinin sık sebeplerinden olan HT'nin ötiroid durumda bile işitmeyi etkileyebilmesi HT'yi, işitme etkilenmesi yönünden riskli hastalıklardan yapmaktadır.¹² Biz de anti-TPO düzeyi 1 birim artınca işitme fonksiyon bozukluğu riskinin %2,2 arttığını saptadık. Gunes ve ark.nın çalışması da bize otoantikör pozitifliğine maruz kalınan sürenin uzamasının iç kulak fonksiyonlarındaki etkilenimin derinleşmesine neden olduğunu göstermektedir. Çalışmamızdaki HT hastalarının hepsi yeni tanı idi. Ama asemptomatik olduklarından, otoantikör pozitifliği süresi hakkında yorum yapılamamaktadır. Gunes ve ark.nın çalışmasına göre bulgularımızdaki işitme eşiklerindeki hafif düzeyde etkilenmeyi, otoantikör pozitifliğinin çok eski olmadığı sonucu olarak yorumlayabiliriz.¹³ İnsan otoimmün hastalıklarında hastalığın başlangıcı nadiren saptanabilmektedir. Örneğin klinik olarak HT tanısı alanların çoğu zaten hastalığı en az 7 yıldır taşımaktadır. Bu nedenle insanlarda anti-TPO'nun anti-Tg'den daha yaygın ve yüksek değerlerde olması beklenir.¹ Çalışmamızda da anti-TPO düzeyleri yüksek bulunmuştur.

Çalışmamız bulgularından ötiroid HT tanılı hastalarının orta frekanslardaki işitme eşiklerinin etkilenmesi ve anti-TPO düzeyinin bu etkilenme ile korelasyon göstermesi, literatür verilerinden farklılık göstermektedir. Arduc ve ark., benzer sayıdaki katılımcı ile yaptığı çalışmalarında, HT hastalarının düşük frekanslarda olan etkilenimini saptanmışlar.¹⁰ Renda ve ark. ise yüksek frekanslardaki etkilenim olduğu pediatrik yaş grubunda göstermişlerdir.¹¹ Topaloğlu ve ark. da orta-yüksek frekanslardaki etkilenimi göstermişlerdir.⁹ Bu farklılıkların nedeni, otoantikör maruz kalınan süre olabileceği gibi antikör titresi ile değişen farklı bölgelerin etkilenimi ya da iç kulaktaki kademeli etkilenme olabilir olarak düşünmekteyiz. İmmün aracılı işitme kayıplarında genellikle alçak-orta frekanslar etkilenir ve işitme kaybı bilateralidir.

Behçet veya Cogan sendromu gibi vaskülitik etkilenmeye bağlı ise öncelikle yüksek frekanslar etkilenir.^{14,15} HT, vaskülitte seyreden bir hastalık olmadığından ve vaskülitte ilgili hastalıkları olanları çalışmaya dâhil etmediğimizden, yüksek frekanslarda etkilenme olmasını zaten beklemiyorduk. Ancak asemptomatik klinikle seyredebilen vaskülitik durumlar olabileceğinden, Topaloğlu ve ark.nın çalışmasında olduğu gibi yüksek frekanslardaki etkilenmenin HT'den mi yoksa başka bir sebepten mi olduğu açık değildir. Ayrıca HT'nin iç kulağı etkileyerek mi yoksa üst yollarda veya santral olarak mı işitmeyi etkilediği henüz netlik kazanmamıştır. HT'nin konsantrasyon güçlüğü, hafıza kaybı ve depresyon gibi nöropsikiyatrik etkileri olduğu ve bunların bazılarının glukokortikoid tedavi ile düzeldiği bazı olgularda gösterilmiştir.¹ Buradan yola çıkarak, orta-yüksek frekanslarda işitme kaybı saptanan HT'li olgularda glukokortikoid düşük doz ile idame tedavi veya aralıklı intratimpanik kortizon uygulamasının işitme kaybındaki ilerlemeyi durdurabileceği veya düzelmeye sağlayabileceği söylenebilir.

Sigara ve iyot kullanımı, HT ile ilişkisi yaygın olarak araştırılan 2 çevresel faktördür. Sigara içmenin, Graves hastalığı üzerindeki zararlı etkisinin aksine, HT üzerinde şaşırtıcı derecede yararlı bir etkisi vardır. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda tutarlı bir şekilde bildirilen bulgulara göre tütün içimi, tiroid otoantikorlarının yanı sıra hipotiroidizm riskini de azaltmaktadır. Küçük bir tütün alkaloidi olan anatabinin, muhtemelen doğuştan gelen bağışıklığın inflamazom yolağında hareket ederek, deneysel bir otoimmün tiroidit modelinde hastalığı iyileştirme yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir.¹ Çalışmamızda gruplar birlikte değerlendirildiğinde, sigara ile işitme kaybı arasında ilişki bulunmamıştır. Gruplar ayrı olarak değerlendirildiğinde ise HT grubunda sigara kullanımı, işitme kaybı ile pozitif korelasyon göstermektedir. Bu bulgular, sigaranın otoimmün yanıtı baskılayabileceği; ancak inflamatuvar etki ile kendisinin de iç kulak üzerine olumsuz etkileri olduğundan, HT'de işitme fonksiyonlarında düzelmeye sağlamanın tartışmaya açık olduğunu göstermektedir.

Araştırmalara göre pendrin proteini hem iç kulak hem de tiroid bezindeki inflamatuvar hasarın olası

ortak hedefi olabilir. Pendrin; tiroid bezi ve iç kulakta lokalize olan bir anyon taşıyıcı proteindir. Pendrin; tiroid bezinde foliküler hücrelerin apikal yüzeyinde Cl⁻/I⁻ taşıyıcı, stria vaskularis ve endolenfatik kanal ve kese Cl⁻/HCO₃⁻ taşıyıcı olarak işlev görmektedir. Anti-pendrin antikorlarının varlığı, anti-Tg ve anti-TPO ile ilişkilendirilmiştir. Stria vaskularis ve spiral ligamanın etkilenmesi, iç kulaktaki immün hasarın ilk adımı olabilir.²

Katılımcı sayısının sınırlı olması, işitme fonksiyonunun sadece SSO ile değerlendirilmesi ve vestibüler fonksiyonları çalışmamızın temel kısıtlılıklarıdır. Nöronal veya iç kulağa spesifik otoantikorların değerlendirilmemesi de olası OİKH gelişimindeki başka faktörleri ekarte edemememize sebep olmuştur. Öte yandan, dışlama kriterlerinin geniş yelpazede tutulması ile karıştırıcı faktörlerden, katılımcıların genç-orta yaşta kişilerden oluşması ile presbiakuziden, sonuçların etkilenmesi engellenmiştir. RF, ANA, cANCA, anti-mitokondriyal antikor, anti-pariyetal antikor, anti-gliadin antikor düzeyleri negatif olan hastalar vaka grubuna dâhil edilerek, diğer olası otoimmün hastalıklardan kaynaklanabilecek işitme etkilenmesi de önlenmeye çalışılmıştır.

SONUÇ

HT hastalarında orta frekanslarda hafif düzeyde işitme etkilenmektedir ve bu etkilenme anti-TPO düzeyi ile koreledir. Günlük pratikte HT hastaları değerlendirilirken, işitme ile ilgili semptom sorgulaması yapılması ve gerekirse ileri tetkik yapılması uygundur.

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:** Arzu Or Koca; **Denetleme/Danışmanlık:** Samet Özlügedik; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Arzu Or Koca, Hüseyin Samet Koca, Arzubetül

Duran; Analiz ve/veya Yorum: Hüseyin Samet Koca, Arzubetül Duran; **Kaynak Taraması:** Arzu Or Koca, Hüseyin Samet Koca; **Makalenin Yazımı:** Arzu Or Koca, Hüseyin Samet Koca; **Eleştirel İnceleme:** Samet Özlügedik.

KAYNAKLAR

1. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):391-7. [Crossref] [PubMed]
2. Koca AO, Koca HS, Ozluoglu LN. Otoimmün iç kulak hastalığı ve Hashimoto tiroiditi ilişkisi: literatür derlemesi [Autoimmune inner ear disease secondary to Hashimoto's thyroiditis: a literature review]. *Journal of Ear Nose Throat and Head Neck Surgery.* 2022;30(1):38-44. [Crossref]
3. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(6):101367. [Crossref] [PubMed]
4. Rizzo M, Rossi RT, Bonaffini O, Scisca C, Altavilla G, Calbo L, et al. Increased annual frequency of Hashimoto's thyroiditis between years 1988 and 2007 at a cytological unit of Sicily. *Ann Endocrinol (Paris).* 2010;71(6):525-34. [Crossref] [PubMed]
5. McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine.* 2012;42(2):252-65. [Crossref] [PubMed]
6. Ralli M, D'Aguanno V, Di Stadio A, De Virgilio A, Croce A, Longo L, et al. Audiovestibular symptoms in systemic autoimmune diseases. *J Immunol Res.* 2018;2018:5798103. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Kanzaki J, O-Uchi T. Circulating immune complexes in steroid-responsive sensorineural hearing loss and the long-term observation. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1983;393:77-84. [Crossref] [PubMed]
8. Yoo TJ, Tomoda K, Stuart JM, Cremer MA, Townes AS, Kang AH. Type II collagen-induced autoimmune sensorineural hearing loss and vestibular dysfunction in rats. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1983;92(3 Pt 1):267-71. [Crossref] [PubMed]
9. Topaloğlu Ö, Şahin B. Hearing impairment and audiological alterations in euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2022;84(3):238-46. [Crossref] [PubMed]
10. Arduc A, Isık 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. [Crossref] [PubMed]
11. 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. [Crossref] [PubMed]
12. Singh R, Aftab M, Jain S, Kumar D. Audiological evaluation in hypothyroid patients and effect of thyroxine replacement therapy. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;71(Suppl 1):548-52. [Crossref] [PubMed] [PMC]
13. Gunes A, Karakus MF, Telli TA, Gunes NA, Mutlu M. The effect of thyroid autoantibody positivity on the functions of internal ear. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(11):3853-8. [Crossref] [PubMed]
14. AK E, Harputluoglu U, Oghan F, Baykal B. Behçet's disease and hearing loss. *Auris Nasus Larynx.* 2004;31(1):29-33. [Crossref] [PubMed]
15. Baumann A, Helbling A, Oertle S, Häusler R, Vibert D. Cogan's syndrome: clinical evolution of deafness and vertigo in three patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2005;262(1):45-9. [Crossref] [PubMed]