

## Bölüm 4

### OTOSKLEROZ

Harun GÜR<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Otoskleroz, anormal kemik rezorpsiyonu ve yeni kemik oluşumu ile karakterize otik kapsüle özgü bir hastalıktır. Otoskleroz zamanla artan iletim tipi işitme kaybı, mikst tip ve sensörinöral tip işitme kaybına sebep olabilir. Otik kapsülde ki kemiğin yeniden şekillenmesi (remodeling) ile yeni kemik birikimleri oluşmakta, stapes tabanında fiksasyon gelişimi ile iletim tipi işitme kaybı ortaya çıkmaktadır. İlerlemiş lezyonlar kemik labirent içine ilerleyerek mikst tip veya sensörinöral tip işitme kaybına sebep olmaktadır. İletim tipi işitme kayıplarının %18-22'sinin ve işitme kayıplı hastaların %5-9'unun sebebini bu hastalık oluşturmaktadır (1, 2). Hastaların %70-80'inde hastalık iki taraflı olarak ortaya çıkmaktadır (3). Ana semptom işitme kaybı olmakla birlikte tinnitus ve vertigo hastalarda izlenebilir (3). Klinik otosklerozun prevalansı ırklar arasında farklılık gösterebilir ve Kafkas ırkında prevalans %0.04 ile %1 arasında değişmektedir (4-6). Buna karşın Asya ülkelerinde, Amerika yerlilerinde ve siyah ırkta daha az sıklıkta görülmektedir (7). Histolojik otoskleroz terimi klinik olarak işitme kaybı ve stapes fiksasyonu olmayan hastalarda postmortem temporal kemiğin histolojik incelemesinde otoskleroz tanısı konulmasına karşılık gelmektedir. Histolojik otoskleroz klinik otosklerozdan daha yaygındır özellikle Kafkas ırkında histolojik otoskleroz klinik otosklerozdan 10 kat daha sık izlenmektedir (8). Ortalama klinik başlangıç yaşı 15-45 yıldır (9). Otoskleroz sıklığı cinsiyetler arasında da farklılık gösterir ve kadınlarda erkeklerden iki kat daha sık görülmektedir (3).

#### PATOFİZYOLOJİ

Kemiğin şekillenmesi osteoklast ve osteoblastlar tarafından düzenlenen aktif bir süreçtir (10,11). Osteoklast maturasyonu osteoblastlar tarafından üretilen RANKL (receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand) gerektirmektedir. RANKL monosit öncüleri hücreleri üzerindeki RANK reseptörüne bağlanınca, osteoklastların

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz AD hrngur@hotmail.com

farklılaşması başlar (12). Olgun osteoklastlar multinükleer dev hücrelerdir ve kemik rezorpsiyonu için gerek duyulan lizozomal enzimleri salgırlar (13).

Normal de kemik yeniden şekillenmesi insan iskeletinde yıl başına %10 oranındadır oysa normal bir otik kapsülde çok daha az yeniden şekillenme mevcut olup bu oran yıl başına %0.13'tür (14). Azalmış yeniden şekillenme koklea tarafından üretilen osteoprotegrinden kaynaklanmaktadır. Bu RANKL antagonisti otik kapsülün statik durumunu devam ettirmek için otik kapsüldeki kanaliküler bir ağ aracılığıyla dolaşmaktadır (15, 16). Otoklerozlu hastalarda kemiğin yeniden şekillenmesi artmış olup bu durum normal ses iletimini kötüleştiren ve işitsel yapılarda hasarlanmaya yol açan kemik birikintilerinin toplanmasına sebep olmaktadır (17).

Otik kapsül encondral ossifikasyonun bir süreci olarak gelişir. Encondral kemik kartilajdan gelişir ve sonra kalsifiye olur. Otik kapsülde embriyonik kartilajinöz kalıntılar hala mevcut olabilir bunlar globuli interossei olarak bilinirler (18).

Otoklerozda kemiğin yeniden şekillenmesi üç safhada gerçekleşmektedir (19):

1. Otopongioz fazı hem osteoklast hem de mikrovaskülarite artışını temsil eder.
2. Geçiş fazı, kemik rezorpsiyon alanlarında osteoblastlar tarafından spongioz kemik birikintileri oluşmaya başlar.
3. Otoklerotik faz, sklerotik kemik odaklarının oluştuğu aşamadır.

Otoklerotik odaklar, stapes tabanın önünde (%80), yuvarlak pencerede (%30), perikoklear alanda (%21) ve internal akustik kanalın anterior kısmında (%19) gelişebilmektedir (20). Fissula ante fenestramdan kaynaklanan lezyon annuler ligamenti geçerek stapes tabanını sabitler ve iletim tipi işitme kaybı oluşur. Eğer lezyon mediyale doğru koklea endosteumuna ilerlerse sensörinöral işitme kaybı meydana gelir (9).

Fissula ante fenestram, oval pencerenin önünde fibröz doku içeren embriyonik bir kalıntıdır ve otokleroz sürecine dahil olduğu öne sürülmüştür (21). Otokleroz, temporal kemik örneklerinin %49 ile %60'ında otik kapsülde birden fazla yeri tutar (22, 23). Temporal kemiklerin %12 ile %15'inde stapes tabanı etkilenir (22).

Nadiren stapediovestibüler eklem boyunca hafif bir fiksasyonla stapes tabanının önemli ölçüde kalınlaşması (bisküvi taban) stapes tabanı içinde primer otoklerotik odak var olduğunda görülür (21). Bu durumda stapidotomi için açılacak olan pencere dikkatle oluşturulmalıdır.

## **ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ**

Otosklerozun gelişiminde genetik faktörler rol oynamaktadır. Hastaların yaklaşık olarak %60'inde ailede otoskleroz öyküsü mevcuttur. Otoskleroz otozomal dominant kalıtıma sahiptir ancak inkomplet penetrans nedeniyle soyağacındaki yeni nesillerin hepsinde ortaya çıkmamaktadır. İnkomplet penetrans terimi hastalıkla ilişkili genotipe sahip bireylerin bir kısmında hastalığın gelişmemesi durumudur. Bu kalıtım modelinin aksine değişken kalıtım modelleri veya spontan olarak hastalığın ortaya çıkması da olasıdır (19). Olguların yarıya yakını sporadik olarak ortaya çıkmaktadır (14).

Puberta, gebelik ve menopoz gibi hormonal durum değişiklikleri önceden mevcut olan otosklerozun ilerlemesine ve işitme kaybının kötüleşmesine yardım edebilir (19).

Kızamık, otoskleroz gelişiminde bir diğer risk faktörü olarak düşünülmektedir.

## **ÖYKÜ VE FİZİK MUAYENE**

Otosklerozlu hastaların başlıca yakınması zamanla ilerleyen işitme kaybıdır. İşitme kaybı özellikle alçak frekanslarda mevcuttur. Hastalar erkek seslerini ve ünlü harfleri güçlükle duymaktan yakınır. Hasta bireyler gürültülü ortamda daha iyi duyduklarını ifade ederler buna Willis parakuzisi denir (9). Otosklerozu olan bireylerin yarısı tinnitustan, onda biri ise vertigodan yakınır (19). Her iki kulakta otoskleroz görülme ihtimali %80'dir ancak hastalığın erken dönemlerinde hastalar sıklıkla tek kulakta olan yakınmalar ile sağlık kuruluşlarına başvurmaktadır (24).

Otoskopik muayenede kulak zarları normaldir. Bazen kulak zarı aracılığıyla promontoryum üzerinde artmış kızarıklık görülebilir ki buna Schwartz bulgusu adı verilmektedir. Bahsi geçen bulgu her hastada mevcut olmayıp tanı içinde elzem değildir ancak bu bulgu hastalığın aktif fazında olduğunu işaret etmektedir (25).

Diyapozon testleri odyometrik bulguları doğrular ve hastanın cerrahi işleminden fayda görüp görmeyeceğini belirler (9). Weber testinde diyapozonun sesi tek taraflı iletim tipi işitme kaybı olan tarafta, bilateral iletim tipi işitme kaybı varlığında ise hava-kemik iletim farkının fazla olduğu tarafta duyulur. Weber testi kulaklar arası 5 dB farka duyarlıdır (9). Rinne testinde bir kulağın hava ve kemik yolları kıyaslanır. Rinne testi 256, 512 ve 1024 Hz diyapozonlar ile yapılabilmektedir. Hava ile iletim kemik ile iletimden daha iyidir dolayısıyla 512 Hz diyapozon ile Rinne negatif ise yaklaşık 20-25 dB hava-kemik yolu farkını işaret eder ve bu hastalar stapidotomi için uygun adaylardır (9).

İşitme kaybının derecesini ve tipini değerlendirmek için odyometrik inceleme yapılmalıdır. Odyogramda tipik olarak otoskleroz kendini alçak frekanslarda iletim tipi işitme kaybı olarak belli eder. Ayrıca 2,000 Hz de kemik yolunda düşme olarak tanımlanan Carhart çentiği de tanı için gösterge olabilir ama bu tanıyı doğrulamak için kullanılamaz (26). Hava ve kemik iletimlerin arasındaki fark hava-kemik yolu farkıdır ve 10 dB'den fazla ise anormaldir. Stapes tabanı oval pencereye sabitlendikçe iletim tipi işitme kaybı kötüleşir ve zamanla tüm frekansları etkilemeye başlar (17). Konuşmayı ayırt etme skorları bu hastalarda oldukça iyidir. Lezyonlar tarafından kokleanın etkilenmesi durumunda mikst tip ve sensörinöral tip işitme kaybı da odyogramda izlenebilir. İletim tipi işitme kaybı olan hastalarda otofoni, pulsatil tinnitus veya basınçla uyarılan vertigo varsa ayırıcı tanıda superior semisirküler kanal dehissansı akla gelmelidir (27).

Timpanometrik incelemede kemikçik zincirdeki fiksasyona sekonder olarak As tipi timpanogram görülebilir.

İpsilateral stapes refleksleri izlenmez. Stapes fiksasyonun erken aşamalarında stapes reflekslerinde on-off fenomeni izlenir.

Yüksek çözünürlüklü temporal kemik bilgisayarlı tomografi (BT) kemikçik zinciri, kokleayı ve anatomiye değerlendirmede oldukça yararlıdır. Otosklerozlu hastalarda yüksek çözünürlüklü BT, stapes tabanı önünde otik kapsülde hipodens kemik alanları, stapesin kalınlaşması ve oval pencerenin genişlemesi gibi bulguları kapsayabilir (28). Ayrıca koklear otosklerozlu hastalarda BT, koklea çevresinde otik kapsülde demineralizasyonuna bağlı olarak gelişen haloyu gösterebilir (28).

## **TEDAVİ**

Stapes cerrahisi kemikçik zincir aracılığıyla ses iletimini yeniden sağlar fakat otoskleroza bağlı gelişen sensörinöral işitme kaybı düzelmez. Stapes cerrahisi lokal ve genel anestezi altında yapılabilir. Stapes cerrahisinde iki metot mevcuttur bunlar stapedektomi ve stapedotomidir. Stapedektomi işleminde stapes tabanı ve bacakları çıkarılır ardından protez yerleştirilir. Stapedotomi işleminde ise stapes tabanı çıkarılmaz ve buraya küçük bir delik açıldıktan sonra protez yerleştirilir. Stapes cerrahisi için temel endikasyonlar en az 20 dB hava-kemik yolu farkı, en az %60 konuşmayı ayırt etme skoru ve genel sağlık durumunun iyi olmasını kapsamaktadır (25). Cerrahi için kontrendikasyonlar genel sağlık durumunun kötülüğü, vertigo ile birlikte seyreden dalgalı işitme kaybı, timpanik membran perforasyonu, enfeksiyon, tek işiten kulak ve 70 dB veya fazla işitme kaybıdır (25).

Stapedotomi güvenli ve başarılı bir teknik olup iletim tipi işitme kaybını tedavi etmede başarı oranı %94.2'dir (29). Stapedotomi cerrahisinde komplikasyon oranı düşüktür ama yine de sağırılık, inkus uzun kolu nekrozu, timpanik membran perforasyonu, fasiyal sinir hasarı, tat bozukluğu, perilenfatik gusher, yüzen taban ve vertigo gibi komplikasyonlar gerçekleşebilir. Cerrahi başarısızlığın başlıca sebeplerine gelince, protezin yer değiştirmesi ve uygun olmayan protez uzunluğu esas sebeplerdir (17).

İşitme cihazları tedavi için alternatif olabilirler bilhassa stapes cerrahisi için uygun olmayan hastalar ve sensörinöral işitme kaybı olan hastalar için iyi bir seçenektirler. 25 dB'den daha fazla işitme kaybı olan hastalar işitme cihazları için uygun adaylardır (17).

Orta kulak implantları ve kemik iletim implantları gibi implante edilebilen işitme cihazları geleneksel işitme cihazlarını kullanamayan otosklerozlu hastalar için kullanılabilirler (30).

Koklear implantlar işitme cihazlarına benzer şekilde akustik sinyalleri amplifiye etmezler. Bunun yerine akustik sinyalleri elektriksel sinyallere çevirerek elektrot aracılığıyla koklear sinir koklear siniri uyarmaktadırlar.

Farmakolojik ajanlar henüz ana tedavi metodu olarak cerrahi ile yer değiştirmemiş durumdadır. Bu ajanlar içerisinde sodyum florid en çok reçete edilen ilaçtır. Sodyum florid kemiğin yeniden şekillenmesinde ve osteoklast aktivasyonunda antagonist olarak görev yapmaktadır (31). Bifosfonatlar ve D vitamini de otoskleroz tedavisinde halen üzerinde çalışılmakta olan moleküllerdir (31).

## KAYNAKÇA

1. Chole RA, McKenna M. Pathophysiology of otosclerosis. *Otology & neurotology*. 2001;22(2):249-257. doi: 10.1097/00129492-200103000-00023.
2. Iyer PV, Gristwood RE. Histopathology of the stapes in otosclerosis. *Pathology*. 1984;16(1):30-38. doi: 10.3109/00313028409067908.
3. Markou K, Goudakos J. An overview of the etiology of otosclerosis. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 2009;266(1):25-35. doi: 10.1007/s00405-008-0790-x.
4. Altmann F, Glasgold A, Macduff JP. The incidence of otosclerosis as related to race and sex. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1967;76(2):377-392. doi: 10.1177/000348946707600207.
5. Morrison AW. Genetic factors in otosclerosis. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1967;41(2):202-237.
6. Causse JR, Causse JB. Otospongiosis as a genetic disease. Early detection, medical management, and prevention. *The American journal of otology*. 1984;5(3):211-223.
7. Declau F, Spaendonck MV, Timmermans JP, et al. Prevalence of histologic otosclerosis: an unbiased temporal bone study in Caucasians. *Advances in oto-rhino-laryngology*. 2007;65:6-16. doi: 10.1159/000098663.

## Güncel Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Çalışmaları II

8. Hueb MM, Goycoolea MV, Paparella MM, et al. Otosclerosis: the University of Minnesota temporal bone collection. *Otolaryngology-head and neck surgery*. 1991;105(3):396-405. doi: 10.1177/019459989110500308.
9. Foster MF, Backous DD. Clinical Evaluation of the Patient with Otosclerosis. *Otolaryngologic clinics of North America*.2018;51(2):319-326. doi: 10.1016/j.otc.2017.11.004.
10. Petrtýl M, Hert J, Fiala P. Spatial organization of the haversian bone in man. *Journal of biomechanics*. 1996;29(2):161-169. doi: 10.1016/0021-9290(94)00035-2.
11. Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *Journal of cellular biochemistry*. 1994;55(3):273-286. doi: 10.1002/jcb.240550303.
12. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Annals of the New York Academy of Sciences*.2006;1092:385-396. doi: 10.1196/annals.1365.035.
13. Väänänen HK, Zhao H, Mulari M, et al. The cell biology of osteoclast function. *Journal of cell science*.2000;113:377-381. doi: 10.1242/jcs.113.3.377.
14. Ealy M, Smith RJH. Otosclerosis. *Advances in oto-rhino-laryngology*. 2011;70:122-129. doi: 10.1159/000322488.
15. Zehnder AF, Kristiansen AG, Adams JC, et al. Osteoprotegerin in the inner ear may inhibit bone remodeling in the otic capsule. *Laryngoscope*. 2005;115(1):172-177. doi: 10.1097/01.mlg.0000150702.28451.35.
16. Zehnder AF, Kristiansen AG, Adams JC, et al. Osteoprotegerin knockout mice demonstrate abnormal remodeling of the otic capsule and progressive hearing loss. *Laryngoscope*. 2006;116(2):201-206. doi: 10.1097/01.mlg.0000191466.09210.9a.
17. Batson L, Rizzolo D. Otosclerosis: An update on diagnosis and treatment. *JAAPA*. 2017;30(2):17-22. doi: 10.1097/01.JAA.0000511784.21936.1b.
18. Ealy M, Smith RJH. Otosclerosis. *Advances in oto-rhino-laryngology*. 2011;70:122-129. doi: 10.1159/000322488.
19. Rudic M, Keogh I, Wagner R, et al. The pathophysiology of otosclerosis: Review of current research. *Hearing research*.2015;330:51-56. doi: 10.1016/j.heares.2015.07.014.
20. Arnold W. Some remarks on the histopathology of otosclerosis. *Advances in oto-rhino-laryngology*. 2007;65:25-30. doi: 10.1159/000098665.
21. Quesnel AM, Ishai R, McKenna MJ. Otosclerosis: Temporal Bone Pathology. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2018;51(2):291-303. doi: 10.1016/j.otc.2017.11.001.
22. Schuknecht HF, Barber W. Histologic variants in otosclerosis. *Laryngoscope*. 1985;95(11):1307-1317. doi: 10.1288/00005537-198511000-00003.
23. Merchant SN, Incesulu A, Glynn RJ, et al. Histologic studies of the posterior stapediovestibular joint in otosclerosis. *Otology & neurotology*. 2001;22(3):305-310. doi: 10.1097/00129492-200105000-00006.
24. Thomas JP, Minovi A, Dazert S. Current aspects of etiology, diagnosis and therapy of otosclerosis. *Otolaryngologia polska*. 2011;65(3):162-170. doi: 10.1016/S0030-6657(11)70670-9.
25. Lippy WH, Berenholz LP. Pearls on otosclerosis and stapedectomy. *Ear, nose, & throat journal*. 2008;87(6):326-328.
26. Wegner I, Bittermann AJ, Hentschel MA, et al. Pure-tone audiometry in otosclerosis: insufficient evidence for the diagnostic value of the Carhart notch. *Otolaryngology-head and neck surgery*. 2013;149(4):528-532. doi: 10.1177/0194599813495661.
27. Mikulec AA, McKenna MJ, Ramsey MJ, et al. Superior semicircular canal dehiscence presenting as conductive hearing loss without vertigo. *Otology & neurotology*. 2004;25(2):121-129. doi: 10.1097/00129492-200403000-00007.
28. Virk JS, Singh A, Lingam RK. The role of imaging in the diagnosis and management of otosclerosis. *Otology & neurotology*. 2013;34(7):e55-60. doi: 10.1097/MAO.0b013e318298ac96.

## Güncel Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Çalışmaları II

29. Vincent R, Sperling NM, Oates J, et al. Surgical findings and long-term hearing results in 3,050 stapedotomies for primary otosclerosis: a prospective study with the otology-neurotology database. *Otology & neurotology*. 2006;27(8 Suppl 2):S25-47. doi: 10.1097/01.mao.0000235311.80066.df.
30. Lenarz T, Zwartenkot JW, Stieger C, et al. Multicenter study with a direct acoustic cochlear implant. *Otology & neurotology*. 2013;34(7):1215-1225. doi: 10.1097/MAO.0b013e318298aa76.
31. Liktor B, Szekanecz Z, Batta TJ, et al. Perspectives of pharmacological treatment in otosclerosis. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 2013;270(3):793-804. doi: 10.1007/s00405-012-2126-0.