

Patofisiologi Penyakit Meniere pada Pasien Autoimun : Tinjauan Literatur

Dwi Hidayanti
Febri Angreani Wilyo
Melinda Saragih
Oktavia Setyaningrum
Alvin Rinaldo

Universitas tarumanagara
Universitas tarumanagara
Universitas tarumanagara
Universitas tarumanagara
Universitas tarumanagara

Latar Belakang: Patofisiologi penyakit meniere pada penyakit autoimun masih menjadi perdebatan. Terdapat beberapa hal yang mengaitkan penyakit meniere dengan autoimun. Pemahaman mengenai patofisiologi penyakit meniere pada pasien autoimun penting untuk diketahui untuk memudahkan diagnosis, namun literatur terkini yang membahas mengenai patofisiologi mengenai penyakit meniere pada pasien autoimun masih sulit dijumpai. **Tujuan:** Penulis ingin menggabungkan berbagai literatur mengenai patofisiologi penyakit meniere pada autoimun. **Metode:** Menggunakan kata kunci “Meniere’s disease”, “autoimmune” sampel diambil menggunakan database *Google Scholar*, *PubMed* dalam kurung waktu 5 (lima) tahun. **Hasil:** Beberapa penyakit autoimun yang dikaitkan dengan penyakit ini, antara lain; lupus eritematosus sistemik, ankylosing spondylitis, dan rheumatoid arthritis. Hal ini terjadi karena adanya autoantigen pada telinga dalam dan proses biokimiawi lain sehingga menyebabkan keluhan pada penyakit meniere. **Kesimpulan:** Penyakit meniere diketahui berhubungan dengan proses autoimun dengan melibatkan beberapa proses biokimiawi, diperlukan pembahasan lebih rinci mengenai patofisiologi penyakit meniere dengan autoimun sehingga didapatkan pemahaman mendalam dan tatalaksana yang sesuai.

PENDAHULUAN

Kelainan audiovestibular dapat ditemukan pada berbagai penyakit autoimun. Salah satu kelainan audiovestibular seperti penyakit meniere. Patofisiologi antara penyakit meniere pada penyakit autoimun masih menjadi perdebatan. Beberapa hal yang mengaitkan penyakit meniere dengan autoimun adalah adanya peningkatan prevalensi penyakit meniere dengan autoimun, adanya peningkatan jumlah autoantibodi dan kompleks imun pada pasien dengan penyakit meniere, adanya hubungan penyakit meniere dengan tipe HLA dan polimorfik genetik, dan ditemukannya respons kortikosteroid pada penyakit meniere (Kangasniemi & Hietikko, 2018).

Gambaran klinis penyakit meniere pada pasien dengan autoimun meliputi, gejala vestibular, seperti rotasi vertigo atau disequilibrium, diikuti oklusi sementara labirin atau arteri vestibular anterior, dan gangguan telinga bagian dalam primer seperti penyakit meniere (Ralli et al., 2018).

Pemahaman mengenai patofisiologi penyakit meniere pada pasien autoimun penting untuk diketahui untuk memudahkan diagnosis sehingga dapat dilakukan tatalaksana yang sesuai. Literatur terkini yang membahas mengenai patofisiologi mengenai penyakit meniere pada pasien autoimun masih sulit dijumpai. Berdasarkan paparan sebelumnya maka penulis bertujuan menggabungkan berbagai literatur sehingga dapat membantu meningkatkan pemahaman mengenai patofisiologi penyakit meniere pada pasien autoimun.

METODE

Sumber literatur yang memenuhi kriteria inklusi seperti studi yang menggambarkan mengenai penyakit meniere dan penyakit autoimun dimasukan ke dalam studi. Pencarian literatur diambil menggunakan database *Google Scholar*, *PubMed* dengan kata kunci "*Meniere's disease*", "*autoimmune*" dalam kurung waktu 5 (lima) tahun. Literatur yang telah sesuai, maka akan diambil dan dilakukan analisis sehingga dapat dilakukan penyusunan literatur terkait penyakit meniere.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Definisi

Penyakit Meniere (*Meniere's disease/ MD*) adalah gangguan telinga bagian dalam kronis yang ditandai dengan serangan episodik vertigo yang tiba-tiba, dapat berlangsung dari menit ke jam, disertai dengan gangguan pendengaran sensorineural (SNHL), tinitus, dan sensasi aural penuh (Hilton et al., 2022).

Gejala klinis

Pada studi yang dilakukan oleh Robert Gürkov et al didapatkan bahwa sepertiga dari pasien tidak mengalami gejala pendengaran pada saat vertigo menyerang. Gejala mual, muntah, berkeringat, keinginan untuk buang air besar, keinginan untuk buang air kecil, fosphenes, sakit kepala, fotofobia, fonofobia dan kehilangan kesadaran sementara; serangan vertigo berlangsung kurang dari 20 menit pada sekitar seperempat pasien; gangguan pendengaran subjektif mendahului vertigo selama perjalanan penyakit pada sebagian besar pasien; gangguan pendengaran audiometri memiliki nilai diagnostik terbesar pada frekuensi 1 kHz; gangguan migren dan autoimun tidak berhubungan secara signifikan dengan penyakit telinga hidropik; riwayat keluarga yang positif terdapat pada sekitar 4% kasus (Gürkov et al., 2019).

Patofisiologi

Penyakit meniere secara umum disebabkan karena akumulasi endolimfatik di koklea dan organ vestibular dalam tulang temporal. Kelebihan produksi endolimfe, dan/atau penurunan mekanisme penyerapan di telinga bagian dalam akan menyebabkan hidrops endolimfatik. Hal ini akan mengakibatkan distensi ruang endolimfatik karena peningkatan volume endolimfatik.

Etiologi dari kelainan ini tidak pasti dan beberapa faktor dapat berperan dalam patofisiologinya seperti faktor genetika dan lingkungan. Beberapa penyakit autoimun yang dikaitkan dengan penyakit ini, antara lain; lupus eritematosus sistemik, ankylosing spondylitis, dan rheumatoid arthritis (Alrowythy et al., 2020). Tsirves et al menyebutkan bahwa terdapat keterlibatan koklea pada penyakit autoimun terutama penyakit rheumatoid arthritis, hal ini menyebabkan peningkatan prevalensi terjadinya gangguan pendengaran sensorineural/SNHL (Tsirves et al., 2019). Hal ini didukung oleh penelitian Caulley et al, didapatkan bahwa penyakit arthritis autoimun memiliki prevalensi yang tinggi terhadap penyakit meniere (Caulley et al., 2018). Berbeda pada studi Kim et al, tidak terdapat hubungan penyakit meniere dengan rheumatoid arthritis dengan mempertimbangkan komorbid lain (Kim et al., 2021).

Ralli et al dalam studinya menyebutkan bahwa penyakit autoimun yang menyebabkan penyakit meniere adalah cogan's syndrome. Pada cogan's syndrome terdapat manifestasi klinis yang luas meliputi gejala okular, yang secara klasik muncul sebagai keratitis interstitial nonsifilis, gejala audiovestibular mirip dengan penyakit Meniere (episode berulang gangguan pendengaran, tinitus, dan vertigo), dan interval antara onset manifestasi okular dan audiovestibular kurang dari 2 tahun. Kelainan autoimun lain yaitu Susac's syndrome, didapatkan keluhan kehilangan pendengaran menyerupai penyakit Meniere (Ralli et al., 2018).

Penyakit autoimun ditandai dengan produksi autoantibodi spesifik akibat hilangnya toleransi imun,

pengenalan antigen diri dan aktivasi sel T dan sel B, dan ini menyebabkan kerusakan pada banyak organ karena disregulasi respon imun adaptif. Sitokin, seperti TNF α , IL-1 β , dan IL-6, terlibat dalam proses yang dimodulasi oleh pengirimannya dalam vesikel ekstraseluler (Zou et al., 2022). Penelitian Zou et al mengidentifikasi mekanisme molekuler yang mungkin terjadi pada penyakit meniere dan didapatkan bahwa G-CSF, IL8, HGF, CTACK, dan MIP1a memiliki relevansi diagnostik untuk penyakit meniere yang menunjukkan bahwa mekanisme autoimun dan autoinflamasi terlibat dalam penyakit meniere (Zou et al., 2022).

Penyakit meniere bilateral pada autoimun

Penyakit meniere bilateral memiliki hubungan kuat dengan penyebab autoimun dan faktor genetik serta memiliki prognosis yang lebih buruk (Lee et al., 2019). Penelitian yang dilakukan oleh Teggi et al menyebutkan adanya 31.7% autoantibodi pada sampel. Autoantibodi lebih sering terjadi pada penderita migren. Pada penelitian ini juga menyebutkan bahwa nilai yang diamati (15,9%) dari subjek penyakit meniere dengan gangguan autoimun sesuai dengan penelitian lain, dilaporkan sekitar 17% penyakit meniere unilateral dan lebih dari 20% pada penyakit meniere bilateral (Teggi et al., 2020). Frejo et al meringkas bukti untuk mendukung penyakit meniere autoimun sebagai endofenotipe dalam penyakit meniere bilateral yang terkait dengan varian alelik rs4947296 dan faktor nuklir-kappa B (peradangan yang dimediasi NF, peran faktor sitokin (terutama interleukin-1b dan tumor necrosis-a) dalam menentukan pasien dengan peradangan, dan peran sitokin sebagai biomarker untuk membedakan antara pasien dengan penyakit meniere dan migrain vestibular (Frejo & Lopez-Escamez, 2022).

Keterlibatan telinga dalam terhadap patogenesis penyakit meniere pada autoimun

Studi oleh Carpena et al menyebutkan salah satu penyebab penyakit meniere adalah akibat adanya autoantigen pada telinga dalam. Beberapa hipotesis menjelaskan respons autoimun di telinga bagian dalam, termasuk terdapatnya reaksi silang dengan epitop antara protein telinga dalam dan protein mikroba, induksi kerusakan yang terkait dengan sitokin dan kemokin tingkat tinggi yang berkelanjutan, atau adanya faktor imunogenik yang menghasilkan respons peradangan persisten di telinga bagian dalam. Bukti yang mendukung keterlibatan autoimun dengan penyakit meniere bilateral adalah adanya HLA dengan lokus 6p21.33, dengan sinyal utama rs4947296, yang merupakan varian umum yang terletak di wilayah nonkoding dari kompleks histokompatibilitas mayor/MHC (Perez-Carpena & Lopez-Escamez, 2020). Penurunan regulasi kompleks protein MHC kelas II akan mengakibatkan kerusakan toleransi imunologis terhadap patogen yang mendasari atau antigen penyakit meniere (Choi et al., 2022).

Hasil ini bertentangan dengan studi yang dilakukan oleh Kangasniemi et al. Studi tersebut menyimpulkan bahwa faktor imunologi berperan dalam patogenesis penyakit meniere, namun adanya bukti autoimun tidak meyakinkan dan hanya merupakan sebuah teori. Hal ini disebabkan karena adanya penelitian yang membahas tipe HLA dan polimorfisme genetik mendapatkan hasil yang bertentangan dan tidak terdapat antibodi tunggal, tipe HLA atau polimorfisme yang ditemukan pada semua atau bahkan pada subpopulasi pasien penyakit meniere yang signifikan (Kangasniemi & Hietikko, 2018).

Pasien dengan penyakit meniere menunjukkan peningkatan kadar autoantibodi dan kompleks antigen-antibodi yang bersirkulasi. Serum mereka terbukti bereaksi dengan autoantigen yang tidak diketahui, beberapa di antaranya diekspresikan di telinga bagian dalam (Luryi et al., 2019).

Keterlibatan TWEAK terhadap patogenesis penyakit meniere pada autoimun

Studi kohort lain menyebutkan varian yang mengatur ekspresi beberapa gen di jalur TWEAK/Fn14

dalam sel mononuklear perifer, menginduksirespon inflamasi yang dimediasi oleh faktor nuklir- β di penyakitmeniere. TWEAK adalah sitokin multifungsi dari superfamili tumornekrosis yang terlibat dalam penyakit autoimun lainnya, seperti kolitisulserativa dan lupus eritematosus sistemik. Varian ini juga ditemukanpada 18% pasien dengan kondisi autoimun (Perez-Carpena & Lopez-Escamez, 2020). Hal ini didukung oleh Liu et al, susunan genotipimun mengidentifikasi lokus pertama, di 6p21.33. Analisis pensinyalanmemprediksi jalur TWEAK/Fn14, yang terlibat dalam modulasi inflamasi pada beberapa penyakit autoimun manusia, dapat menginduksi responsinflamasi yang dimediasi oleh nuklir factor $K\beta$ pada penyakit meniere(Liu et al., 2020).

Didukung oleh Escamez et al bahwa terdapat beberapa hipotesis penyakit meniere yaitu, adanya reaksi silang epitop bersama protein telinga bagian dalam dan mikroba protein, seperti cochlin; kerusakan tambahan, karena tingkat sitokin dan kemokin yang persisten dapat memicu reaksi kekebalan yang tertunda, hal ini mungkin menjelaskan perjalanan penyakit meniere yang kambuh / hilang; intoleransi diri terhadap antigen telinga bagian dalam; dan faktor imunogenetik yang menyebabkan respons inflamasi persisten. Jalur TWEAK/Fn14 telah terlibat dalam beberapa penyakit autoimun, termasuk multiple sklerosis, lupus eritematosus sistemik, rheumatoid arthritis, atau kolitis ulserativa. Wilayah pada kromosom 6 ini adalah lokus sifat kuantitatif trans-ekspresi dan mengatur ekspresi beberapa gen dalam jalur TWEAK / Fn14 dalam sel mononuklear perifer, yang mengarah ke respons inflamasi yang dimediasi NFKb pada penyakit meniere (Flook & Lopez Escamez, 2018).

Keterlibatan GSTM1 terhadap patogenesis penyakit meniere pada autoimun

Teknologi RNA-seq dapat digunakan untuk mengkarakterisasi dan mengidentifikasi gen yang diekspresikan secara berbeda dalam penyakitmeniere. Penelitian yang dilakukan oleh Sun Y et al, menyelidikikemungkinan hubungan antara gen terkait sistem kekebalan potensial dan penyakit meniere. GSTM1 didapatkan sebagai salah satu tingkat ekspresigen yang diekspresikan secara berbeda (DEG) menggunakan qRT-PCR dalam 30 sampel berpasangan.

Berdasarkan paparan tersebut, GSTM1 mungkin merupakan gen yang dapat digunakan untuk biomarker diagnostik penyakit meniere dan memberikan dasar untuk penyelidikan biologis dan fungsional lebih lanjut (Sun et al., 2018).

Respons pengobatan penyakit meniere pada autoimun

Pasien yang memiliki komorbiditas autoimun lebih mungkin untuk menanggapi terapi dengan suntikan steroid, hal ini menjadikan terapisteroid sebagai salah satu pilihan pengobatan penyakit meniere (Hilton et al., 2022). Studi oleh Zhang et al menunjukkan bahwa memblokir transpor IgE yang dimediasi CD23 dapat menjadi salah satu upaya dalam pengobatan penyakit meniere. Hal ini disebabkan karena peningkatan kadar IgE dan sitokin proinflamasi yang terdeteksi dalam darah dan *Vestibular End Organs/VEO* pasien dengan transporter IgE, yang diatur oleh IL-4. Hal ini menyebabkan kadar IgE dapat berfungsi sebagai biomarker yang berguna untuk menilai perkembangan penyakit meniere (Zhang et al., 2022).

KESIMPULAN

Berdasarkan berbagai literatur terkait, telah dibahas mengenai patofisiologi penyakit meniere pada autoimun. Penyakit meniere diketahui berhubungan dengan proses autoimun dengan melibatkan beberapa proses biokimiawi, namun belum dijelaskan secara terperinci. Diperlukan pembahasan lebih rinci mengenai patofisiologi penyakit meniere dengan autoimun sehingga didapatkan pemahaman mendalam dan dapat dilakukan tatalaksana yang sesuai.

DAFTAR PUSTAKA



- Alrowythy, S. S., Alattas, A. G. A., Alamri, A. A. A., Alabdullah, F.I., Alfarasani, M. M., Alshehri, S. A., Alshehri, B. H. K., Alhalal, D.A., Alqahtani, Y. J. J., & Alsamaan, S. S. E. (2020). Overview on Meniere Disease in a Primary Health Care setting. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, 9(4).
- Caulley, L., Quimby, A., Karsh, J., Ahrari, A., Tse, D., & Kontorinis, G. (2018). Autoimmune arthritis in Ménière's disease: a systematic review of the literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*,
- Choi, K.-D., Oh, E. H., Kim, H. S., Kim, H.-S., Park, J.-Y., Choi, S.Y., & Choi, J.-H. (2022). Transcriptional down-regulation of major histocompatibility complex as a possible pathogenesis for Meniere's disease. *Frontiers in Neurology*, 13.
- Flook, M., & Lopez Escamez, J. A. (2018). Meniere's disease: Genetics and the immune system. *Current Otorhinolaryngology Reports*, 6, 24-31.
- Frejo, L., & Lopez-Escamez, J. A. (2022). Cytokines and inflammation in meniere disease. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, 15(1), 49-59.
- Gürkov, R., Jerin, C., Flatz, W., & Maxwell, R. (2019). Clinical manifestations of hydroptic ear disease (Ménière's). *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 276, 27-40.
- Hilton, A., McClelland, A., McCallum, R., & Kontorinis, G. (2022). Duration of symptom control following intratympanic dexamethasone injections in Meniere's disease. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 279(11), 5191-5198.
- Kangasniemi, E., & Hietikko, E. (2018). The theory of autoimmunity in Meniere's disease is lacking evidence. *Auris Nasus Larynx*, 45(3), 399-406.
- Kim, S. Y., Yoo, D. M., Kim, J. H., Kwon, M. J., Kim, J.-H., & Choi, H. G. (2021). Association between Rheumatoid Arthritis and Meniere's Disease: A Longitudinal Follow-Up Study Using a National Health Screening Cohort. *Journal of Clinical Medicine*, 10(23), 5694.
- Lee, H. J., Lee, J. M., Shim, D. B., Jung, J., Kwak, S. H., & Kim, S. H. (2019). Is Early Progression to Bilateral Involvement in Ménière's Disease a Poor Prognostic Indicator? *Otology & Neurotology*, 40(10), 1333-1338.
- Liu, Y., Yang, J., & Duan, M. (2020). Current status on researches of Meniere's disease: a review. *Acta oto-laryngologica*, 140(10), 808-812.
- Luryi, A. L., Morse, E., & Michaelides, E. (2019). Pathophysiology and diagnosis of Meniere's disease. *Diagnosis and treatment of vestibular disorders*, 165-188.
- Perez-Carpena, P., & Lopez-Escamez, J. A. (2020). Current understanding and clinical management of Meniere's disease: a systematic review. *Seminars in neurology*,
- Ralli, M., D'Aguanno, V., Di Stadio, A., De Virgilio, A., Croce, A., Longo, L., Greco, A., & de Vincentiis, M. (2018). Audiovestibular symptoms in systemic autoimmune diseases. *Journal of immunology research*, 2018.
- Sun, Y., Zhang, D., Sun, G., Lv, Y., Li, Y., Li, X., Song, Y., Li, J., Fan, Z., & Wang, H. (2018). RNA-sequencing study of peripheral blood mononuclear cells in sporadic Ménière's disease patients: possible contribution of immunologic dysfunction to the development of this disorder. *Clinical & Experimental Immunology*, 192(1), 33-45.
- Teggi, R., Battista, R. A., Di Bernardino, F., Familiari, M., Cangiano, I., Gatti, O., & Bussi, M. (2020).



Evaluation of a large cohort of adult patients with Ménière's disease: bedside and clinical history. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 40(6), 444.

Tsirves, G. K., Voulgari, P. V., Pelechas, E., Asimakopoulos, A. D., & Drosos, A. A. (2019). Cochlear involvement in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases: a clinical and laboratory comparative study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 276, 2419-2426.

Zhang, N., Lyu, Y., Guo, J., Liu, J., Song, Y., Fan, Z., Li, X., Li, N., Zhang, D., & Wang, H. (2022). Bidirectional transport of IgE by CD23 in the inner ear of patients with Meniere's disease. *The Journal of Immunology*, 208(4), 827-838.

Zou, J., Zhao, Z., Song, X., Zhang, G., Li, H., Zhang, Q., & Pyykkö, I. (2022). Elevated G-CSF, IL8, and HGF in patients with definite Meniere's disease may indicate the role of NET formation in triggering autoimmunity and autoinflammation. *Scientific Reports*, 12(1), 16309.