

Spazmodik Disfoninin Tedavisinde Botulinum Toksini Uygulaması

MANAGEMENT OF SPASMODIC DYSPHONIA WITH BOTULINUM TOXIN INJECTION

Gürsel DURSUN*, Aydan ERTÜRK**

* Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD,

** Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, ANKARA

Özet

Spazmodik disfoni; fokal larengeal bir distonidir. Tedavisi için ses terapisi, vokal foldların denerve edilmesi, anterior tiroplasti gibi çeşitli yöntemler denenmiştir. Günümüzde kabul edilen en geçerli yöntem botulinum toksin enjeksiyonu uygulamasıdır. Addüktör spazmodik disfonide, tiroaritenoid kasa; abdüktör spazmodik disfonide, posterior krikoaritenoid kasa botulinum toksin enjeksiyonu yapılır. Böylece nöromusküler bileşkede asetilkolin salınımı bloke edilip kasta paralizi oluşturulur.

Amaç: Bu çalışmada addüktör spazmodik disfonili üç hastada botulinum toksini enjeksiyonu ile elde edilen bulgular ve klinik tecrübeler bildirilmiştir.

Materyel ve Metod: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Departmanına başvuran addüktör spazmodik disfonili 3 hastaya, botulinum toksini enjeksiyonu uygulanmıştır.

Bulgular: Bilateral botulinum toksini enjeksiyonu yapılan 1 olgu hariç, diğer 2 olgumuzda başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Sonuç: Elde edilen sonuçlar; bu yöntemin addüktör spazmodik disfoninin tedavisinde oldukça başarılı olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Spazmodik disfoni,
Botulinum toksini enjeksiyonu

T Klin K B B 2001, 1:129-133

Summary

Spasmodic dysphonia is a focal laryngeal dystonia. Several attempts such as speech therapy, denervation of the vocal folds, anterior thyroplasty have been made for the management of spasmodic dysphonia. Currently, the most popular management modality is the injection of botulinum toxin into the spasmodic muscles. Botulinum toxin injection should be applied into the thyroarytenoid muscles in adductor spasmodic dysphonia and into the posterior cricoarytenoid muscles in abductor spasmodic dysphonia. The toxin paralyzes the target muscles by blocking the release of acetylcholine into the neuromuscular junction.

Purpose: In this study, the outcomes and clinical experiences on injection of botulinum toxin in patients with adductor spasmodic dysphonia are discussed.

Materials and Methods: Botulinum toxin injection had been applied to 3 cases with adductor spasmodic dysphonia in Ankara Medical School ENT Department.

Results: Except one of the 3 cases with adductor spasmodic dysphonia who had bilateral botulinum toxin injection, the 2 patients had benefit of the botulinum toxin injections.

Conclusion: The results revealed that the botulinum toxin injection is an effective therapeutic method in the management of adductor spasmodic dysphonia.

Key Words: Spasmodic dysphonia,
Botulinum toxin injection

T Klin J E N T 2001, 1:129-133

Spazmodik disfoni (SD); organik bir larengeal hareket bozukluğu ve fokal distoninin bir formudur.

Geliş Tarihi: 23.07.2001

Yazışma Adresi: Dr.Gürsel DURSUN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD
ANKARA

T Klin J E.N.T. 2001, 1

İlk olarak 1871'de Traube tarafından "spastik disfoni" olarak tanımlanmıştır. Bu hastaları tanımlarken "fonik larengeal spazm, spastik afoni, koordineli larengeal spazm, fonksiyonel larengeal spazm" gibi terimler de kullanılmıştır (1).

SD'nin addüktör ve abdüktör olmak üzere iki tipi vardır. Addüktör tip spazmodik disfonide (ADSD) tiroaritenoid kaslarda kas aktivitesi art-

mıştır. Fonasyon sırasında kas spazmlarından oluşan, ani başlangıç ve sonlanmalar gösteren bir konuşma şekli mevcuttur. Ses karakteristik olarak zorlu, gergin, titrek ve boğuktur. Abdüktör tip spazmodik disfonide (ABSD) ise posterior krikoaritenoid kaslarda tonus artışı ve spazmlara bağlı olarak ani sonlanmalar gösteren, afonik, zayıf, havalı ve fisiltılı bir konuşma vardır.

Günümüzde SD'de tercih edilen tedavi, larenksin intrinsek kasları içerisine Tip A botulinum toksini enjeksiyonu uygulanmasıdır. Bu çalışmada botulinum toksin enjeksiyonu yapılarak tedavi edilen üç SD'li hastada elde edilen tecrübelerin yansıtılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya 1998-2000 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'na ses bozukluğu şikayeti ile başvuran ve SD tanısı alan 3 hasta dahil edildi.

Tüm hastaların anamnezleri alındı, rutin KBB muayeneleri ve nörolojik muayeneleri tamamlandıktan sonra videolarenkostroboskopi (VLS) ve larengeal elektromiyografi (LEMG) yapıldı. Ardından ses yalıtımlı bir odada hastalara pasaj okutularak sesleri teybe (Aiwa JS385) kaydedildi. Son olarak bilgisayarda dijital mikrofon kullanılarak, Dr.Speech programında (Tiger Electronics) akustik ve spektrografik analizleri yapıldı.

Hastalara genel anestezi altında, 5 numaralı entübasyon tüpü kullanıldı. Botulinum toksini Tip A (Botox, Allergan, ABD) soğuk zincirde korunarak, steril salin solüsyonu (%0.9 sodyum klorid) ile karıştırıldı. Renksiz ve partikül içermeyen halde olan karışım enjeksiyona hazır hale getirildi. Direk larenkostropi sırasında intraoral

olarak tiroaritenoid kas elevatör yardımıyla palpe edildi, ardından Bruning enjektörü ile Botulinum toksini bu kas içerisine enjekte edildi. İşlem bir hastada bilateral ve diğer ikisinde unilateral uygulandı.

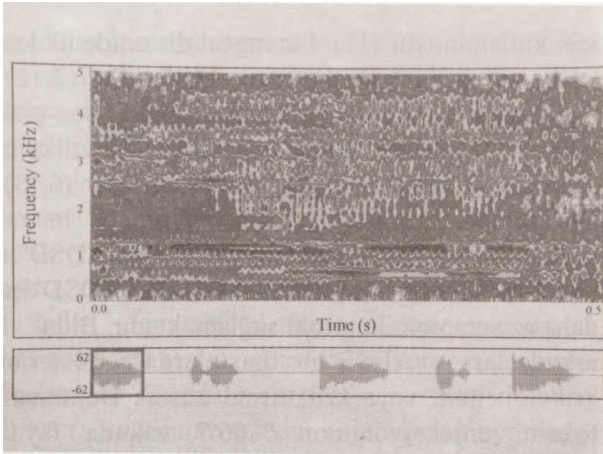
Tüm hastalar müdahaleden sonra üçüncü, yedinci günlerde ve birinci ayda kontrol edildiler. Kontrollerde hastaların VLS, ses kayıtları, LEMG ve akustik analizleri yapıldı. Posoperatif dönemde hastalara solunum kontrolü, relaksasyon egzersizleri, rezonans ve artikülasyon kontrolünü içeren ses terapisi yapıldı.

Bulgular

Hastalardan 2'si kadın, 1'i erkek idi. Hastaların genel semptomları konuşurken zorlanma, boğulma hissi, seste ani kesilmelerin olması, patlama tarzında konuşma ve sesin fisiltılı şeklinde çıkması idi. VLS muayenelerinde vokal katlantılarda hiperaddüksiyon ve fonasyonda vokal katlantılarda spazm tespit edildi. Hastalara semptomlar ve VLS muayeneleri sonucunda ADSD tanısı kondu. LEMG'de tiroaritenoid kasta spontan ve tremor tarzında aktivite artışı izlendi. Akustik ve spektrografik analizlerinde en belirgin özellik spektrogramda harmonik komponentin olmayışıydı. Hastaların maksimum fonasyon süreleri kısalıyordu. Maksimum fonasyon süreleri (MFS) üç hastada sırasıyla 1.6, 1.2 ve 2.0 sn. idi. İki hastaya tek taraflı olarak tiroaritenoid kasa 10 ünite, bir hastaya ise çift taraflı her iki tiroaritenoid kasa 5'er ünite botulinum toksini enjekte edildi. Toksin enjeksiyonu uygulandıktan sonra MFS'leri sırasıyla 9.8, 8.6 ve 10.2 sn.'ye ulaştı. Çift taraflı enjeksiyon yapılan olguda enjeksiyon bir yıl arayla iki kez tekrarlandı. İki hastada semptomlar sırasıyla 5. ve 7. günde kayboldu. İki taraflı enjeksiyon yapılan hastada ise semptomlar hafifledi, ancak kaybolmadı. (Tablo 1)

Tablo 1. Botulinum toksini uygulanan addüktör spazmodik disfonili hastaların dökümü

Olgu	Yaş	Cinsiyet	Botulinum toksini enjeksiyonu (ünite)	Sonuç
1	64	Kadın	Unilateral 10 ünite	5. günde semptomlar kayboldu.
2	37	Erkek	Unilateral 10 ünite	7. günde semptomlar kayboldu.
3	51	Kadın	Bilateral 5 + 5' er ünite	5. günde semptomlar hafifledi.



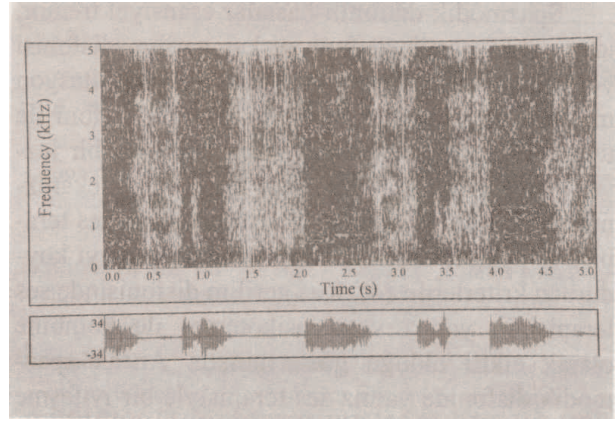
Şekil 1. Botulinum toksini enjeksiyonundan önce spektrogramda harmonik komponentlerin azaldığı görülmektedir.

Tartışma

SD'nin kesin etyolojisi ortaya konamamıştır. SD, psikiyatrik hastalıkların klinik tablosuna benzemekle birlikte, hastalık psikiyatrik değil, organik bir patolojidir. Hastalığın nörolojik bir patoloji olduğu ve patolojinin bazal ganglionlarda yerleştiği kabul edilir. Zweig'e göre; putamen ve striatopallido-talamokortikal bölge arasındaki alan sıklıkla etkilenen bölge olarak görülmektedir (1). SD'nin ayrıca jeneralize ve multifokal kranial distonilerdeki disfoni ile benzerlikler gösterdiği de bildirilmiştir (2,3).

SD'de; spazmodik dönemler patlayıcı sessiz harflerle başlayan (p,t,k) kelimelerin başlangıcında olur. Abdüktör formu frikatif sessizleri (f,v,s,z,ş,j) izleyen seslilerde daha belirgindir. Gibbs; ADSD'li hastaların semptomlarının özellikle emosyonel bir stres varlığında, sıklıkla bir telefon görüşmesi sırasında daha kötüye gittiğini, sabah uyandıklarında veya alkol aldıktan sonra hastaların semptomlarının daha hafif seyrettiğini belirtmiştir (1). Bizim çalışmamızda hastalar, semptomlarının emosyonel bir stres durumunda ve telefon görüşmesi yaparken daha kötüye gittiğini ifade etmişlerdir.

SD'li hastaların larengeal fonksiyonlarını değerlendirmenin en iyi yolu fiberoptik laren-gostroboskopidir. Bu teknik; larenks, farengeal duvarlar ve damak fonksiyonlarını etkilemeden çok iyi bir görüş sağlar. Spazmodik disfonide istirahat halindeyken larenkste herhangi bir spontan hareket



Şekil 2. Botulinum toksini enjeksiyonundan sonra spektrogramda gürültü komponentlerinin azaldığı görülmekte ve harmonik komponentler iyi tanımlanabilmektedir.

olup olmadığının gözlenmesi oldukça önemlidir. Addüktör spazmodik disfonili hastalarda laren-gostroboskopik muayene normal olabilir. Anterior glottisde sıkı bir kapanma, band ventriküllerin orta hatta birbirleri ile teması, vokal katlantıların tam kapanması ve fonasyonda devam eden posterior glottal açıklık gibi durumlar da görülür.

Hastaların ses analizleri yapıldığında, spektrogramda harmonik komponentin olmadığı görülür (4). Bizim vakalarımızda botulinum toksini enjeksiyonundan önce, spektrogramda harmonik komponentlerin olmadığı, daha çok gürültü komponentlerinin yer aldığı izlendi. Enjeksiyondan sonra ise spektrogramda gürültü komponentleri azalmıştı ve harmonik komponentler iyi tanımlanabilmekteydi (Şekil 1 ve 2).

SD'li hastalarda MFS'leri de kısalmıştır. MFS; uygun perde ve ses şiddetinde hastanın yapabildiği en uzun fonasyon süresidir. Erkeklerde 22-34 sn., kadınlarda 16-25 sn. normal olarak kabul edilir. Biz bu çalışmamızda vokal performansı değerlendirmek amacıyla, hastaların enjeksiyon öncesinde tremorsuz MFS'lerini sırasıyla 1.6 sn., 1.2 sn., 2.0 sn. (ortalama 1.6 sn.) olarak ölçtük. Enjeksiyondan sonra ise MFS'leri sırasıyla 9.8 sn., 8.6 sn. ve 10.2 sn. (ortalama 9.5 sn) olmuştur. Postoperatif dönemde sert glottik kapanmaların azalmasına bağlı olarak sesteki tremorun da azalmasıyla, hastalar fonasyon sırasında zorlanma ve seste ani kesilmeler olmadan "a" ünlüsünü belli bir süreye kadar (ortalama 9.5 sn.) söyleyebildiler.

Spazmodik disfonili hastalar esansiyel tremor, idiyoPATİK spastik disfoni ve kas gerilim disfonisi yönünden araştırılmalı ve nörolojik konsültasyon mutlaka yapılmalıdır. Sesin spazmodik disfoni ile uyumlu olması, vokal katlantıda herhangi bir lezyon veya paralizisi olmaması, konuşma mekanizmalarının normal olması ve semptomların ses terapisi ve psikoterapiye cevap vermemesi tanıyı koydurucu kriterlerdir (4). Kas gerilim disfonisinde ses terapisinin yalnız veya psikoterapi ile kombine olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak spazmodik disfonide yalnız ses terapisiyle bir iyileşme olmamaktadır (5).

Bugüne kadar SD'nin tedavisinde birçok yöntem denenmiştir. Tiroplastisi, ses terapisi, vokal foldların cerrahi olarak veya kimyasal maddeler ile denerve edilmesi, addüktör kas stimülasyonu bu yöntemler arasında sayılmaktadır (4,6-9).

İsshiki ve ark.; addüktör tip spazmodik disfonili bir hastada lateralizasyon tiroplastisi tekniğinin oldukça yararlı olduğunu, 17 ay süren takip periyodunda rekürrense ait bir belirtinin ortaya çıkmadığını, Botulinum toksininde görülen yan etkilerin olmadığını ve daha uzun dönemde düzelme görüldüğünü açıklamışlardır (4).

SD'nin tedavisinde ses terapisi; sadece erken evrede tavsiye edilmektedir. Vokal tekniklerin kullanılması ile vokal gerginlik azaltılır, ses perdesindeki kesintiler önlenmeye çalışılır (5).

SD'de vokal katlantıların cerrahi olarak denerve edilmesi ya da kimyasal maddeler ile denervasyonu yapılarak geçici bir düzelme sağlanmaktadır. Cerrahi denervasyon için ilk olarak Dedo, rekürren siniri kesmiştir (9). Ancak bu cerrahi girişim sonrası uzun dönem takiplerde nüksün yüksek olduğu görülmüş ve bu yöntem popülerliğini yitirmiştir. Bu teknikten sonra semptomların yenilenmesinin sinir rejenerasyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir (10).

SD'de kimyasal denervasyonun etkisi geçici olsa da, larengeal gevşeme kontrolü daha iyi yapılabilmekte ve bu nedenle daha çok tercih edilen bir tedavi yöntemi olmaktadır. Günümüzde en geçerli tedavi yöntemi botulinum toksini enjeksiyonudur (1,6-8).

Botulinum toksini Tip A enjeksiyonu ilk kez 1980 yılında Scott ve ark. tarafından şaşılık tedavisi

için kullanılmıştır (11). Larengeal distonide ilk kez kullananlar ise Blitzer ve Miller'dir (2,12). Botulinum toksini etkisini nöromusküler son-plak bölgesinde gösterir. Burada presinaptik asetilkolin salınımını bloke ederek paraliziyeye yol açar (6,13). Bu yöntem daha çok tiroaritenoid ve lateral krikoaritenoid kas spazmı sonucu oluşan ADSD'de etkindir. Botulinum toksini ABSD'de ADSD'den daha az semptom kontrolü sağlamaktadır. Bidus ve arkadaşları; ABSD'li hastalarda posterior krikoaritenoid veya krikotiroid kasına Botulinum toksini enjeksiyonunun %66.7 vakada fayda sağladığını ve bu etkinin kısa süreli olduğunu belirtmişlerdir (6). İsshiki'ye göre etkinin ortalama 4 ay sürmesi nedeniyle intrakordal enjeksiyonun tekrarlanması, enjeksiyon bölgesi ve dozunun ayarlanmasının zor olması bu yöntemin en önemli dezavantajlarından (4).

Botulinum toksininin verilmesiyle klinik düzelme 24-72 saat arasında olur. Blitzer ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, ADSD'li hastalarda Botulinum toksini enjeksiyonundan sonra klinik düzelme ortalama 2.4 günde ortaya çıkmıştır (1). Botulinum toksini enjeksiyonu uyguladığımız üç hastada klinik düzelme 5 ve 6. günlerde oldu. Unilateral 10 ünite botulinum toksini enjeksiyonu yapılan iki hastada semptomlar kayboldu, bilateral 5'er ünite botulinum toksini enjeksiyonu yapılan bir hastada ise semptomlar azaldı, ancak kaybolmadı. Bu hastamızda uyguladığımız dozun yeterli olmadığı düşünüldü. Sonuçların başarılı olması doz miktarı ile ilişkili görülmektedir. Bu yüzden SD'de botulinum toksini enjeksiyonu uygulamalarında doz ayarlaması yapmak oldukça önemlidir. Biz daha sonraki uygulamalarda; dozun tek taraflı enjeksiyonlarda en az 10 ünite, bilateral enjeksiyonlarda ise en az 5 ünite olarak ayarlanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Botulinum toksini uygulaması; sesin düzelmesinde iyi sonuçlar vermesi, cerrahi girişimin minimal olması ve vokal katlantıların mobilitesinde geçici azalma yaratması nedeniyle günümüzde tercih edilir. Courey; SD'li hastalarda Botulinum toksini enjeksiyonunun, hastaların sosyal fonksiyonlarını ve yaşam kalitelerini önemli derecede artırdığını göstermiştir (8). Bu yöntemin başlıca dezavantajları ise; etkisinin geçici olması ve ortalama 4-6 ay sürmesi, özellikle posterior krikoarite-

noid kas için uygulamada zorluklarla karşılaşılması ve allerjik reaksiyon göstermesidir. Enjeksiyondan sonra ilk 2-3 gün ses kısık olabilir. Sonraki 7 - 9. günlerde botulinum toksininin tüm etkileri ortaya çıkmaya başlar. Ses havalı ya da kısıktır. Hava kaçmasına bağlı olarak cümleler kısılır. Hasta sesi zorlu ve güç sarfederek çıkarmaya alıştığından bu sesi yadırgar. Hasta bu dönemde sesi iyileştirmek için fazladan efor sarfetmemeye dikkat etmelidir. 3. haftada hasta sesteki güçsüzlüğü kompanse etmeye başlar. Bu dönemde ses terapisine başlanmalıdır. Blitzer; Botulinum toksini enjeksiyonu uyguladığı ADSD'li hastalarda %35 havalı ses, %15 fazla sekresyondan dolayı boğulma hissi ve %1'den az boğaz ağrısının geliştiğini belirtmiştir (1). Bizim tüm olgularımızda enjeksiyondan sonra ilk birkaç gün ses kısıklığı gelişti, daha sonra semptomlar hafifledi. Enjeksiyondan sonra hastalarımıza ses terapisi uygulandı. Aspirasyon ve yutma güçlüğü gibi literatürlerde tarif edilen yan etkiler bizim hastalarımızda olmadı.

Günümüzde botulinum toksini tedavisi SD'nin semptomlarına yönelik tedavisinde standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Botulinum toksini enjeksiyonu genellikle LEMG eşliğinde lokal olarak uygulanır, ancak botulinum toksini enjeksiyonu ile aynı anda LEMG yapma imkanımız olmadığı için biz, genel anestezi altında direkt kasa enjeksiyon yaptık.

Sonuç

Günümüzde çeşitli distonilerde sıklıkla kullanılan ve başarılı sonuçlar elde edilen Botulinum toksini enjeksiyonunu, SD 'nin tedavisinde tavsiye etmekteyiz. SD'de botulinum toksini enjeksiyonu, semptomları geçici olarak azaltmasının yanısıra hastanın yaşam kalitesinde belirgin bir artış sağlanması nedeniyle SD'de en çok tercih edilen tedavi yöntemi olmuştur.

KAYNAKLAR

1. Gibbs SR, Blitzer A. Botulinum toxin for the treatment of spasmodic dysphonia. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2000; 33: 879-94.
2. Blitzer A, Brin MF, Fahn S, Lovelace RE. Localized injection of botulinum toxin for the treatment of focal laryngeal dystonia (spastic dysphonia). *Laryngoscope* 1988; 98 ;193-7.
3. Blitzer A, Brin MF. Laryngeal dystonia: A series with botulinum toxin therapy: *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991; 100:85-90.
4. Isshiki N, Jsui DH, Yamahoto Y, Lizuka Y. Midline lateralization thyroplasty for adductor spasmodic dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 187-93.
5. Deems DA, Sataloff RT. Spasmodic dysphonia. In: Sataloff RT, ed. *Professional voice; the science and art of clinical care*. San Diego, Calif: Singular Publishing Group, 1997: 499-505.
6. Bidus KA, Thomas GR, Ludlow CL. Effects of adductor muscle stimulation on speech in abductor spasmodic dysphonia: *Laryngoscope* 2000; 110:1943-49.
7. Bielamowicz S, Ludlow CL. Effects of botulinum toxin on pathophysiology in spasmodic dysphonia: *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 194-203.
8. Courey MS, Garrett CG, Billante CR, Stone RE, Portell MD, Smith TL, Nettekville JC. Outcomes assessment following treatment of spasmodic dysphonia with botulinum toxin: *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109; 819-22.
9. Dedo HH. Recurrent laryngeal nerve section for spastic dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976; 85 :451-9.
10. Fritzell B, Hammarberg B, Schiratzki H, Haglund S. Long term results of recurrent laryngeal nerve resection for abductor spasmodic dysphonia. *J Voice* 1993; 7,172-8.
11. Scott AB. Botulinum toxin injections into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980; 17: 21-5.
12. Miller RH, Woodson GE, Jankovic J. Botulinum toxin injection of the vocal fold for spasmodic dysphonia : a preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113: 603-5.
13. Kaytaz A, Kızıltan M, Ada M, Erem M, Yazıcılar O. Spazmodik disfonilerde Botulinum toksin kullanımı: 24. Ulusal Türk Otolarengoloji ve Baş- Boyun Cerrahisi Kongre Kitabı, 1997: 541-3.