

İnhaler Steroid Kullanan Bronşiyal Astımlılarda Disfoninin Değerlendirilmesi

EVALUATION OF DYSPHONIA IN ASTHMATICS TREATED WITH INHALED CORTICOSTEROID

Dr. Mesut S. TEZER,^a Dr. Işıl OLCAY,^b Dr. Müge ÖZCAN,^a
Dr. Vedat YETENER,^c Dr. Serkan CEYHAN,^a Dr. Adnan ÜNAL^a

^a1. Kulak Burun Boğaz Kliniği, ^bGöğüs Hastalıkları Kliniği, ^cMikrobiyoloji Kliniği, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Özet

Amaç: Budesonide inhaler, bronşiyal astımın uzun süreli tedavisinde ilk sırada kullanılmaktadır ve yan etkisi azdır. İnhaler steroidlerin en sık görülen lokal yan etkilerinden biri disfonidir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada disfonisi olan 35 erişkin bronşiyal astım hastası (15 erkek, 20 kadın; ortalama yaş 35.7; tedavi süresi en az 2 yıl) video larengostroboskopi (VLS) ile değerlendirildi.

Bulgular: Disfoni 24 hastada hafif (%68.6), 6 hastada orta (%17.1), 5 hastada (%14.3) ise şiddetli olarak değerlendirildi. VLS muayenesinde 13 hastada da vokal kord atrofisi (%37.1), 11 hastada glottik kapanma defekti (%31.4), 4 hastada vokal kord mukozasında kronik mukozal değişiklikler (%11.4), 3 hastada vokal kord nodülü (%8.6), 2 hastada da sulkus vokalis (%5.7) tespit edildi. Alınan orofarenks kültürlerinde 7 hastada *Candida albicans* üredi (%20).

Sonuç: Çalışmanın sonunda, inhaler steroidlerin larengeal miyopati veya vokal kord epiteline iritan etkileriyle disfoniyeye neden olabileceklere, ancak bu hastalarda görülen disfonilerin hepsinin bu mekanizmayla açıklanmasının mümkün olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Disfoni, inhaler steroid, astım

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:658-662

Abstract

Objective: Budesonide inhalation is a first-line therapy in bronchial asthma and has minimal side effects. Dysphonia is one of the most frequent local side effects of inhaled corticosteroids.

Material and Methods: In this study, 35 adults with bronchial asthma and dysphonia (15 men and 20 women; mean age 35.7 years; duration of asthma more than 2 years) underwent video laryngostroboscopic evaluation (VLS).

Results: Dysphonia was mild in 24 patients (68.6%), moderate in 6 patients (17.1%) and severe in 5 patients (14.3%). On VLS, there was vocal cord atrophy in 13 patients (37.1%), glottic gap in 11 patients (31.4%), chronic mucosal disease of the vocal cords in 4 patients (11.4%), vocal nodules in 3 patients (8.6%), and sulcus vocalis in 2 patients (5.7%). Oropharyngeal cultures were positive for *Candida albicans* in 7 patients (20%).

Conclusion: Inhaled corticosteroids may cause dysphonia by means of laryngeal myopathy and irritation of the vocal cord mucosa. However, the cause of dysphonia could not be explained through these mechanisms in all patients.

Key Words: Voice disorders, adrenal cortex hormones, asthma

İnhaler steroidler bronşiyal astım tedavisinde 1951'den bu yana kullanılmaktadır.¹ Etki mekanizmaları bronşlarda astım nedeniyle ortaya çıkan inflamasyonu azaltmak ve küçük hava yollarındaki obstrüksiyonu gidermektir.

İnhaler steroidler diğer lokal steroidlerle birlikte, yüksek dozda veya uzun süreli kullanıldıkça sistemik yan etkileri ortaya çıkmaz.² İlaç

akciğerlere ulaşmak için oral kavite, orofarenks ve larenksten geçmek zorundadır ve lokal yan etkiler de genellikle bu bölgelerde ortaya çıkar. Lokal yan etkilerin ilacın üst solunum yollarında birikmesi sonucu ortaya çıktığı öne sürülmektedir.^{2,3} Bildirilen lokal yan etkiler; orofarengeal kandidiyazis, disfoni, reflü, öksürük, bronkospazm ve boğaz ağrısıdır. Bu yan etkilerin hepsi KBB hekimlerini yakından ilgilendirmektedir. Literatürde disfoni prevalansı %0-55, kandidiyazis prevalansı ise %0-91 arasında bildirilmiştir.^{2,3}

Bu çalışmada uzun süredir inhaler steroid kullanan ve disfonisi olan bronşiyal astımlı hastalarda disfoni sebeplerini araştırdık.

Geliş Tarihi/Received: 31.12.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 21.06.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Mesut S. TEZER
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
1. Kulak Burun Boğaz Kliniği, ANKARA
mtezer2000@yahoo.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Gereç ve Yöntemler

Disfonisi olan 35 erişkin bronşiyal astımlı hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar en az 2 yıldır inhaler steroid (budesonide turbuhaler ortalama 400 mcg/gün) kullanmaktaydı. Hastaların ortalama yaşı 35.7 (35 ± 10) idi ve 15'i erkek, 20'si kadındı. Sigara, yüksek sesle konuşma, sık boğaz temizleme alışkanlığı olan, gürültülü ortamda çalışan, ailede sağırılık hikayesi olanlar çalışma dışı bırakıldı. Allerjik semptomları ve gastroözefageal reflüsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların hiçbirisi çalışma döneminde sistemik steroid kullanmıyordu.

Hastalara tam bir KBB muayenesi yapıldı. Larenks muayenesi için video larengostroboskopik (VLS) inceleme gerçekleştirildi. Başta vokal kordlar olmak üzere tüm larengeal yapılar organik lezyonlar açısından incelendi. Fonasyon esnasında glottik kapanma, organik lezyonlar ve fonksiyonel larengeal hastalıklar değerlendirildi.

Disfoni aynı hekim tarafından hafif, orta veya şiddetli olarak derecelendirildi. Orofarengeal kültürler 'cotton tipped swab' tekniği ile alındı ve 30

dk. içinde laboratuvara ulaştırıldı. Mikolojik çalışmalar, Saboraud Medium kullanılarak ve Bio-Merieux fungal tanımlama kitleri ile yapıldı. Kültürde *Candida* tespit edilen hastalarımıza bikarbonatlı sık ağız çalkalama önerilmiş ancak disfonisi olan hastalar göğüs hastalıkları kliniğine bildirilmiş ve bu hastalar inhaler steroid tedavisine alternatif tedavi yöntemlerine geçmiştir.

Bulgular

Disfoni 24 hastada hafif (%68.6), 6 hastada orta (%17.1), 5 hastada (%14.3) ise şiddetli olarak değerlendirildi. On dört hastada disfoniye açıklayacak organik ya da fonksiyonel bir larengeal patoloji yoktu (%40). VLS muayenesinde 13 hastada da vokal kord atrofisi (%37.1), 11 hastada glottik kapanma defekti (%31.4), 4 hastada vokal kord mukozasında kronik mukozal değişiklikler (%11.4), 3 hastada vokal kord nodülü (%8.6), 2 hastada da sulkus vokalis (%5.7) tespit edildi. Bir hastada tek taraflı (sağ) vokal kord paralitik olarak izlendi. Üç hastada larengeal hiperkinezi mevcuttu (Tablo 1). Orofarengeal kültürlerde 7 hastanın

Tablo 1. İnhaler steroid kullanan disfonili hastalarda larengeal patolojiler.

Hasta	Disfoni şiddeti	Kord atrofisi	AKD	Bowing	PKD	MD	H	Nodül	SV	<i>Candida</i>
1	2	L			+			+	+	
2	2				+					
3	1	R + L		+		+				
4	1	L								
5	3	R + L		+						
6	1	R + L		+						+
7	1	R								
8	3	R + L		+		+	+			+
9	1				+					
10	1	R								
11	1		+							
12	2					+		+		
13	3	R (sağ kord paralitik)								
14	1	L		+						
15	3						+			
16	1	R								
17	3					+	+			
18	2			+						
19	1	L		+						+
20	2								+	
21	2	R + L						+		+
Toplam	21	13	1	7	3	4	3	3	2	4

1: Hafif disfoni, 2: Orta derecede disfoni, 3: Şiddetli disfoni, AKD: Anterior kapanma defekti, PKD: Posterior kapanma defekti, MD: Mukozal değişiklik, H: Larengeal hiperkinezi, SV: Sulkus vokalis, L: Sol vokal kord, R: Sağ vokal kord.

(%20) kültüründe *Candida albicans* üretildi, fakat hiçbir hastada muayenede kandida enfeksiyonunu düşündürecek bir bulguya rastlanmadı.

Larengeal patoloji tespit edilen disfonili hastalarda disfoninin şiddetine göre kord atrofisi ve bowing olup olmaması açısından χ^2 testi ile bir fark tespit edilemedi. Diğer parametreler sayıca çok az olduğu için istatistiksel açıdan dahil edilmemiştir (Tablo 2, 3). Farklı kord patolojileri olan hastaların yaş ortalamaları da non-parametrik testler ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta, bahsedilen bu kord patolojilerinin varlığı ile farklı disfoni gruplarının sıklıkları arasında ilişki gösterilememiştir. Bu gruplar arasında yaş dağılımı açısından da fark bulunamamıştır.

Tartışma

Disfoni ve orofarengeal kandidiyazis inhaler steroidlerin en sık tanımlanan yan etkileridir. Bu yan etkiler steroidlerin günlük doz ve doz aralığı ile yakından ilişkilidir.⁴

Orofarengeal kandidiyazis prevelansı günlük doz ile doğru orantılıdır.^{5,6} İnhal edilen steroidler distal hava yollarına kadar ulaşır, ancak alınan

dozun %90'ı üst solunum yollarında kalır, bunun da bir kısmı yutulur.^{2,3} Üst solunum yollarında biriken steroidin zaten %30'lar civarında normal boğaz florasında bulunan *C. albicans* kolonizasyonunu kolaylaştırabileceği düşünülebilir.^{3,7} Çalışmamızda *Candida* kolonizasyonu 35 hastanın sadece 7 (%20)'inde mevcuttu. Bu hastaların 3'ünde herhangi bir larengeal patoloji tespit edilemedi. Diğer 4 hastada vokal kord atrofisi ve bunların 3'ünde fonasyon sırasında bowing mevcuttu. Bu hastaların birinde fonasyon sırasında hiperkinezi de gözlemlendi. Hastaların sadece %20'sinde kolonizasyon görülmesi ve hiçbir hastada kandidiyazise ilişkin bir muayene bulgusuna rastlanmaması nedeniyle inhaler steroid kullanan hastalarda görülen disfoni kandida kolonizasyonuna bağlı olmayabilir. Kanımızca, kandidiyazisin ancak neden olduğu inflamasyona sekonder olarak aditif bir etkisi olabilir. Çalışmamızdaki düşük kandida kolonizasyonu olması ve pozitif muayene bulgusu olmaması, hastalarımızda kullanılan dozun düşüklüğüne ya da toplumumuzda yaygın olan ağız çalkalama alışkanlığına bağlı olabilir. Literatürde oral kortikosteroidden sonra ağız çalkalamanın kandidiyazisi azalttığı gösterilmiştir.⁸

Budesonide, yüksek glukortikoid reseptör afinitesi olan, karaciğerden ilk geçiş eliminasyonuna uğrayan non-halojen bir inhaler kortikosteroiddir. Turbuhalerin ulaştığı akciğer birikimi ölçülen inhaler dozunun 2 katıdır. Hastalar kullanım ve taşıma kolaylığından dolayı turbuhaleri tercih etmektedirler. Selroos ve ark. turbuhaler steroidlerin yan etkilerinin sıklıklarındaki değişiklikleri araştırmışlar ve lokal yan etkilerdeki sıklığın %22'den %6'ya düştüğünü bulmuşlardır.⁸ İnhaler steroid kullanımına bağlı gelişen disfoni, kullanılan steroidin dozuna, tipine ve uygulama yoluna göre farklılıklar göstermektedir.^{3,7,9-11} Budesonide tedavisinin başlangıcından sonra 2 haftadan daha kısa bir sürede disfoni geliştiği bildirilmiştir.^{2,3}

İnhaler steroid kullanan hastalarda disfoni geliştiği bilinmesine rağmen, disfoninin nedeni ve ortaya çıkış mekanizması üzerinde görüş birliği yoktur. Bir çalışmada inhaler steroid kullanan hastaların %58'inde disfoni olduğu bildirilmiştir.¹²

Tablo 2. Kord atrofisi olanlarda ve olmayanlarda disfoni dereceleri.

	Kord atrofisi olanlar	Kord atrofisi olmayanlar
Disfoni 1	8	2
Disfoni 2	2	4
Disfoni 3	3	2

χ^2 testi ile değerlendirildi, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Tablo 3. Bowing olanlarda ve olmayanlarda disfoni dereceleri.

	Bowing mevcut	Bowing yok
Disfoni 1	4	6
Disfoni 2	1	5
Disfoni 3	2	3

χ^2 testi ile değerlendirildi, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Yine inhaler steroid kullanan 14 astımlıdan 9'unda disfoni görülmüş ve bu hastalarda fonasyonda kordların yaylanması (bowing) ile addüktör vokal kord deformitesi izlenmiştir. Bu durum lokal steroid miyopatisi ve kandidiyazis ile açıklanmıştır.³ Bu çalışmalardan başka, yüksek yan etki sıklığı bildiren birçok çalışma mevcuttur.^{6,11-13} İnhaler steroidlerin çocuklarda da ses kısıklığı ve ses değişikliklerine neden oldukları bildirilmiştir.¹⁴⁻¹⁶

Bizim çalışmamızda disfoni şikayeti olan ve budesonide inhaler kullanan 35 kişinin 21'inde larengeal patoloji tespit edilmiştir (%60). En sık rastlanan patoloji ise 13 hastada tespit edilen vokal kord atrofisidir (%37.1). Bu hastalardan birinde tek taraflı vokal kord paralizisi görülmüş ve yapılan incelemelerde bu durumu açıklayacak lokal veya sistemik bir patoloji bulunamamıştır. Ancak bu durumu inhaler steroid kullanımına kesin olarak bağlamak da mümkün görünmemektedir. Hastalarımızda 2. sıklıkta görülen larengeal patoloji 11 hastada fonasyon sırasında görülen glottik kapanma defektidir (%31.4). Üçüncü sıklıkta 4 hastada görülen vokal kord mukozasındaki kronik mukozal değişiklikler (%11.4), 4. sırada da 3 hastada görülen vokal nodül gelmektedir (%8.5).

Hastalarımızda tespit edilen vokal kord atrofisi ve glottik kapanma defekti, disfoninin lokal steroid miyopatisine (larenksin addüktör miyasteniası) bağlı olarak ortaya çıktığı görüşünü desteklemektedir. Buna ek olarak, vokal nodül olan olgularda da larengeal miyopati olduğu ve bunu kompanse etmek için larengeal kasların yanlış kullanımına bağlı nodül ortaya çıktığı düşünülebilir. Vokal kord epitelindeki kronik mukozal değişiklikler ise inhaler steroidlerin lokal irritan etkisine bağlanabilir. Ancak kortikosteroid tedavisi esnasında görülen disfonilerin hepsinin larengeal miyopatiye bağlı olduğu sonucunu çıkarmak yanlış olur. Zira 2 olguda sulkus vokalis ve 3 olguda hiperkinetik disfoniyeye rastlanmıştır. Hiperkinetik disfonide ventriküler bantlar, vokal kordlar sıkı şekilde kapalı iken addüksiyona gelmekte, epiglottis geriye çekilirken arytenoidler öne doğru gelerek fonasyon gerçekleşmekte ve larenks ön-arka çapı kısalmaktadır. Bu olguların hikayesinden inhaler steroid tedavisinden önce de ses kısıklıkları olduğu, ancak

steroid tedavisinden sonra şikayetlerinin arttığı öğrenildi. Buradaki disfoni mekanizması tamamen farklıdır ve steroid miyopatisiyle açıklanması olası değildir. İki hastada görülen sulkus vokalis de bu mekanizmayla açıklanamaz.

İnhaler steroid kullanan hastalarda disfoni ve nedenlerini inceleyen çalışmaların sonuçlarındaki farklılıklar hasta seçimi ve disfoniyi değerlendirme yöntemindeki farklılıklardan da kaynaklanıyor olabilir. Williams şiddetli disfonileri incelerken, Crompton orta-şiddetli disfonileri incelemiştir.^{3,17} Metot olarak Williams indirekt larengoskopi ile muayene yaparken, Crompton ses laboratuvarında VLS inceleme yapmıştır. Bizim çalışmamızda ise hafif-orta disfonisi olan hastalar çoğunluktadır ve Williams gibi subjektif bir değerlendirme yapılmıştır. Crompton çalışmasında disfonili hastaların %50'sinde, larengeal patoloji tespit edememiştir. Benzer olarak, biz de 14 hastada herhangi bir larengeal patoloji tespit edemedik.

Sonuç olarak, inhaler steroidler larengeal miyopati yaparak veya vokal kord epiteline irritan etkileriyle disfoniyeye neden olabilirler, ancak bu hastalarda görülen disfonilerin hepsini bu mekanizmayla açıklamak mümkün değildir. Bronşiyal astımlı hastalar inhaler steroid tedavisine başladıklarında disfoni konusunda uyarılmalıdırlar. Biz kesitsel bir çalışma planladık. Hastalar inhaler steroid kullanan ve ses kısıklığı şikayeti ile kulak burun boğaz polikliniğine gelen hastalardır. Bu hastaların ses kısıklığı nedenleri ortaya konulmaya çalışılmıştır. Hastalar 2 seneden daha uzun süredir inhaler steroid tedavisi olan hastalardır ve tam olarak tedavi dozu kontrolü olmayan hastalardır bu yüzden kesin bir tedavi dozu şeması verilememiştir. İnhaler steroid tedavisi başlamadan yapılacak muayene ve kültür ile tedaviyi takiben oluşacak değişiklikleri ortaya koyan daha büyük hasta serileri ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç mevcuttur.

KAYNAKLAR

1. Babu S, Samuel P. The effect of inhaled steroids on the upper respiratory tract. *J Laryngol Otol* 1988;102:592-4.
2. Hanania NA, Chapman KR, Kesten S. Adverse effects of inhaled corticosteroids. *Am J Med* 1995;98:196-208.
3. Williams AJ, Baghat MS, Stableforth DE, Cayton RM, Shenoi PM, Skinner C. Dysphonia caused by inhaled ster-

- oids: Recognition of a characteristic laryngeal abnormality. *Thorax* 1983;38:813-21.
4. Toogood JH, Jennings B, Baskerville J, Anderson J, Johansson SA. Dosing regimen of budesonide and occurrence of oropharyngeal complications. *Eur J Respir Dis* 1984;65:35-44.
 5. Dubus JC, Marguet C, Deschildre A, et al. Local side effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: Influence of drug, dose, age and device. *Allergy* 2001;56:944-8.
 6. Hemstreet M, Reynolds DW, Meadows J Jr. Oesophagitis-a complication of inhaled steroid therapy. *Clin Allergy* 1980;10:733-8.
 7. Davis KC, Small RE. Budesonide inhalation powder: A review of its pharmacologic properties and role in the treatment of asthma. *Pharmacotherapy* 1998;18:720-8.
 8. Selroos O, Backman R, Forsen KO, et al. Local side effects during 4 year treatment with inhaled corticosteroids-a comparison between pressurized metered-dose inhalers and Turbuhaler. *Allergy* 1994;49:888-90.
 9. Streeton JA. Inhaled steroids and dysphonia. *Lancet* 1984;28:963.
 10. Lavy JA, Wood G, Rubin JS, Harries M. Dysphonia associated with inhaled steroids. *J Voice* 2000;14:581-8.
 11. Hone SW, Donnelly MJ, Robertson J, Coakley R, O'Neill S, Walsh MJ. Dysphonia and inhalation of corticoids: A prospective study. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 1996;117:331-3.
 12. Williamson IJ, Matusiewicz SP, Brown PH, Greening AP, Crompton GK. Frequency of voice problems and cough in patients using pressurized aerosol inhaled steroid preparations. *Eur Respir J* 1995;8:590-2.
 13. Boner AL, Piacentini GL. Inhaled corticosteroids in children. Is there a 'safe' dosage? *Drug Saf* 1993;9:9-20.
 14. Lipworth BJ. Clinical pharmacology of corticosteroids in bronchial asthma. *Pharmacol Ther* 1993;58:173-209.
 15. DelGaudio JM. Steroid inhaler laryngitis: Dysphonia caused by inhaled fluticasone. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:677-81.
 16. Agertoft L, Larsen F, Pedersen S. Posterior subcapsular cataracts, bruises and hoarseness in children with asthma receiving longterm treatment with inhaled budesonide. *Eur Respir J* 1998;12:130-5.
 17. Crompton GK, Sanderson R, Dewar MH, et al. Comparison of Pulmicort pMDI plus Nebuhaler and Pulmicort Turbuhaler in asthmatic patients with dysphonia. *Respir Med* 2000;94:448-53.