

ARAŞTIRMA / RESEARCH ARTICLE

İnhaler steroid kullanımının ses üzerine etkilerinin ses analizi ile değerlendirilmesi

Ö. Yiğit, Ü. Taşkın, A.V. Sunter, Z. Alkan Çakır, A.S. Şişman, İ. Koçak, Ö. Uzman

Özet

Amaç: İnhaler kortikosteroidlerin ses kalitesi üzerine etkilerini objektif olarak değerlendirmek.

Yöntem: İnhaler kortikosteroid tedavisi alan 23 hastanın (18 kadın, 5 erkek) tedavi öncesi ve sonrası ses kalitelerinin videolaringostroboskopik inceleme ve akustik ses analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: Hastanemiz göğüs hastalıkları polikliniğinde inhaler kortikosteroid tedavisi başlanan 23 hasta çalışmaya dahil edildi ve herhangi bir laringeal operasyon öyküsü olan reflü şikayetleri ve bulguları olan, sigara kullanan, laringeal patolojisi olan veya daha önce inhaler ilaç kullanan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastalar tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ayda videolaringostroboskopik muayene ve akustik ses analiziyle değerlendirildi. Tedavi öncesi ortalama Fo değeri 195.93 Hz iken 3. ayda Fo değeri 206.64 Hz (p: 0.016) saptandı. Jitter; tedavi öncesi ortalama 0.278 ve tedavi sonrası ortalama 0.269 (p:0.709), shimmer; tedavi öncesi 3.107, tedavi sonrası 3.556 (p:0.927) saptandı. Bu sonuçlarla Fo değerlerinde tedavi sonrası anlamlı bir yükselme kaydedilmiştir.

Sonuç: İnhaler steroid tedavisi ile sesin temel frekansında bir miktar yükselme saptanmıştır. Bunun hangi mekanizmalarla meydana geldiğini ortaya koymak için daha ileri histopatolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Türk Otolarengoloji Arşivi, 2008; 46(3): 245-248

Dr. Özgür Yiğit, Dr. Ümit Taşkın, Dr. A. Volkan Sunter, Dr. Zeynep Alkan Çakır, Dr. A. Sezim Şişman

Istanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği, İstanbul

Dr. İsmail Koçak

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, İstanbul

Dr. Özlem Uzman

Istanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Giriş

Topikal inhaler kortikosteroidler astım tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır fakat son yıllarda kombine inhaler ajanlar daha sık kullanılmaktadır. Antienflamatuar etkili kortikosteroid (flutikazon propiyonat) ve uzun etkili bronkodilatör (salmeterol ksinofoat) ajanlarının kombinasyonu olan yeni nesil kombine inhalerler astımın uzun süreli kontrolünde çok sık kullanılmaktadır. Kombine inhalerlerin avantajı, tek ilaç kullanma konforunun yanında, tek başına kortikosteroid kullanmak istemeyen hastaların daha kolay kullanmasıdır. Özellikle ayrı ayrı inhaler kortikosteroid ve bronkodilatör kullanan hastalar veya sistemik steroid kullanan hastalarda kullanım sıklığı artmıştır. Ağız aparatı ile kuru toz halindeki ilaç inhale edilerek ilacın akciğerlere ulaşması sağlanır. İnhaler ilaç kullanan hastalarda bilinen birçok yan etki gelişmektedir. Bunlar ses kısıklığı (%1-5), baş ağrısı (%2-5), boğazda iritasyon (%1-4), oral kandidiyazis (%1-4) ve değişik oranlarda görülür.¹ Ayrıca inhaler kortikosteroid içeren ilaçların farengeal ve laringeal mukoza üzerinde iritasyon yaptığı da bilinmektedir. Buna bağlı ağrı, kronik boğaz temizleme, kronik boğaz yanması, ses kısıklığı gelişir. İnhaler ilaç kullanımının bırakılmasıyla bu şikayetlerin çoğu çok kısa sürede düzeldir.² Ses kısıklığı olan astım hastalarının videostroboskopik muayenelerinde laringeal muko-

zada hiperemi ve plak benzeri lezyonlar tarif edilmiştir. Ayrıca bu hastaların akustik ses analizlerinde jitter ve maksimum fonasyon süresilerinde anormal sonuçlar saptanmıştır.³ İnhaler kortikosteroid kullanımına bağlı ses kısıklığının mekanizması çeşitli nedenlere bağlanmıştır. Steroidlerin mukozaya üzerindeki etkilerinden, uzun süreli kullanıma bağlı intrinsik laringeal kaslarda atrofiye kadar değişen etkileri nedeniyle ses kısıklığının oluştuğu düşünülmektedir.⁴ Fakat kombine inhaler ilaç kullanımına bağlı laringeal yapılardaki ve sesin kalitesini belirleyen akustik ses analizlerindeki değişikliklerle ilgili çalışmalar nadirdir.

Biz de çalışmamızda ilk defa astım tanısı konulan ve kombine inhaler ilaç başlanan hastalardaki ilaç kullanımına bağlı laringeal yapılardaki değişiklikleri videolaringostroboskopik muayene ile ve ses kalitelerindeki farklılıkları akustik ses analizi ile değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Prospektif, kesitsel klinik çalışmaya, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde ilk defa astım tanısı konulan ve tedavisi için kombine inhaler ajan başlanan 23 hasta dahil edildi. Hastalara astım tanıları muayene bulguları, akciğer filmleri ve solunum fonksiyon testi (SFT) yapılarak konuldu. Kombine inhaler tedavide kortikosteroid (flutikazon propiyonat) ve bronkodilatör (salmeterol ksinofoat) içeren ajanın discus halinde uygulanan formu kullanıldı. İnhaler ajan bir defa ağız içine inspirasyon esnasında sıkılarak içindeki partiküllerin direkt akciğerlere ulaşması sağlandı. Tüm hastaların pozolojisi aynıydı.

Tüm hastaların bilgilendirme onamları yazılı olarak alındı. Hastaların çalışma öncesi genel kulak burun boğaz muayeneleri, videolaringostroboskopik incelemeleri, akustik ses analizleri ve solunum fonksiyon testleri yapıldı. Hastalar kombine inhaler

ajana başladıktan sonra 3. ayda kontrole geldi. Göğüs hastalıkları polikliniğinde genel muayeneleri yapıldıktan sonra SFT, videolaringostroboskopi, akustik ses analizi yapıldı. Ses kısıklığı, ses kalitesinde değişme, sesinde çatallaşma gibi vokal kordlardaki probleme bağlı gelişebilecek şikayetler sorgulandı.

Daha önce geçirilmiş laringeal operasyon hikayesi olan, sebebi bilinen ya da bilinmeyen ses kısıklığı, sesinde çatallaşma, sigara kullanan, reflü hikayesi olan ve/veya bulguları olan, antireflü tedavisi alan ya da son 6 ayda antireflü tedavi kullanan, benign vokal fold lezyonu (polip, nodül, kist.vb.) olan ve daha önce inhaler ajan kullanmış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular

Çalışmaya ilk defa astım tanısı alan 23 hasta dahil edildi (18'i kadın, 5'i erkek). Yaşları 24 ile 81 arasındaydı ve ortalama yaş 45.52 ± 13.39 idi. İlaç kullanmaya başladıktan sonra 6 hastada ses kısıklığı gelişti ve bunlardan 5 tanesinin videostroboskopik muayenesinde yaygın mukozal hiperemi vardı. Fakat bu hastaların medikal tedavileri kesilmedi ve ses kısıklığı kendiliğinden kısa sürede düzeldi. Diğer 1 hastada ise videostroboskopik muayenesinde her vokal korda işsi açıklık oluşmuştu ve medikal tedavisi kesildi. Hastaların 3 ay sonraki akustik analizleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Bu hastaların akustik analizlerinde 23 hastanın tedavi öncesi Fo değerleri ort. $195.93 \text{ Hz} \pm 48.24 \text{ Hz}$ iken tedavinin 3. ayında Fo değerleri $206.64 \text{ Hz} \pm 47.72$ olarak bulundu ($p=0.016$). Akustik analiz parametrelerinden yalnızca Fo'da anlamlı bir yükselme gözlenirken diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Hastalarda tedavi boyunca gözlenen yan etkiler sıklık sırasına göre boğazda yanma (9 hasta %39), ses kısıklığı (6 hasta %26), öksürük (3 hasta %13) oldu.

Tablo 1. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası akustik analizleri.

	Ort	Hasta sayısı	SD	p
Fo_ö	195.9342	23	48.24161	.016
Fo_s	206.6432	23	47.72636	.
Jitter_ö	.2789	23	.13426	709
Jitter_s	.2695	23	.15467	
Shimmer_ö	3.1074	23	1.17315	.927
Shimmer_s	3.5568	23	3.94943	
MPT_ö	7.7774	23	4.08980	.078
MPT_s	10.2027	23	5.71166	
s/z_ö	.3863	23	.48575	.173
s/z_s	.3427	23	.82489	

ö: Tedavi öncesi, s: Tedavi sonrası

Tartışma

Astım alt havayollarının kronik enflamatuvar bir hastalığıdır. Klinik olarak nefes darlığı, öksürük ve wheezing gibi semptomlar oluşur. Astım tedavisinde inhaler kortikosteroidler ve β -2 agonistler kombinasyon olarak kullanılmaktadır. Verilen dozların hemen hemen hepsinin akciğerlere ulaşmasını sağlamak ve ağız içi mukozasında birikmesini engellemek için diskus formları üretilmiştir. Kullanılan ilacın direkt akciğerlere gitmesi ayrıca içindeki partiküllerin büyüklüğüne, ilacın doğru kullanılmasına da bağlıdır.

Bir çalışmada inhaler püskürtmelerin farenksin arka ve yan duvarlarında biriktiği belirtilmiştir. Vokal foldların seviyesinde türbülans akımının daha şiddetli olduğu ve buna bağlı vokal foldlar üzerinde inhaler ajanların biriktiği bildirilmiştir.⁵

Inhale kortikosteroid (İKS) kullanılmasına bağlı birçok yan etki bildirilmiştir. Bunlar arasında ses kısıklığı, baş ağrısı, boğazda irritasyon, farenjit, sık boğaz temizleme, öksürük ve oral kandidiazis en sık görülenlerdir. Bu tür yan etkilerin inhaler ilacın lokal irritasyonuna ve lokal enflamasyona bağlı geliştiği tahmin edilmektedir. Steroidlerin neden mukozada inflamasyon yaptığı kesin bilinmese de kullanılan kortikosteroidin etken maddesi, dozu, kullanılan

cihaz, mekanik irritasyon, çevresel etkenler ve öksürüğün de neden olabileceği düşünülmektedir.⁶ İKS ajanlarından olan flutikazon geniş topikal etkiye, dokuda uzun süre kalma ve uzun yarılanma ömrüne sahip bir moleküldür. Sınırlı disfoniyeye neden olduğu bildirilmiştir (%2-6).⁷ Ses kısıklığı tedavinin herhangi bir zamanında görülebilir ve ilaç kullanımı bırakıldığı zaman kısa sürede düzelir. İnhaler flutikazon kullanımına bağlı larenkste değişik derecelerde değişiklikler bildirilmiştir. Ödem, eritem, mukozal kalınlaşma ve larengeal kaslardaki atrofiye bağlı vokal kord seviyesinde iğsi açıklık, lökoplaki, granülasyon ve larengeal kandidiyazis gibi değişiklikler görülebilir.

14 hastalı bir çalışmada farklı inhaler ajanların ses kısıklığına neden olduğu, bunların 9 tanesinde adduktör palsiye bağlı iğsi glottal açıklık geliştiği bildirilmiştir. Bu steroidlerin lokal miyopatik etkisine bağlanmıştır. İlaç bırakıldıktan sonra semptomların düzeldiği gözlenmiştir. Diğer 3 hastada ise larengeal kandidiyazise bağlı ses kısıklığı geliştiği bildirilmiştir.⁸ Farklı çalışmalarda değişik oranlarda inhaler steroid kullanımına bağlı ses değişiklikleri bildirilmiştir ve doz arttıkça bulguların daha da arttığı görülmüştür.⁹ Bizim çalışmamızda 6 hastada ilaç kullanmaya başladıktan sonra ses kısıklığı gelişti. Bunlarda 5 tanesinde ses kısıklığı erken dönemde 1 ay içerisinde gelişti ve bunların erken dönem videostroboskopik muayenelerinde vokal kord, bant ventriküllerde, aritenoid ve epiglot larengeal yüzünde yaygın mukozal hiperemi tespit edildi. Bu hastaların ilaçları kesildi ve takiplerinde ikinci aydan sonra şikayetleri ve muayene bulguları normale döndü. Diğer 1 hastada ise ses kısıklığı geç dönemde 3. ayda oluştu ve videostroboskopik muayenesinde mukozaya normaldi, fakat her iki vokal kordda iğsi glottal açıklık görüldü ve bu açıklık uzun süreli inhaler ilaç kullanımına bağlandı ve ilaç bırakıldı.

ICS'lerin lokal yan etkilerinin yanında sistemik yan etkileri de bildirilmiştir. Bunların yutulmuş korti-

kosteroid miktarına bağlı olduğu bildirilmiştir. Sistemik yan etkiler osteoporoz, ciltte incelme, adrenokortikal supresyon, katarakt ve glokomdur.¹⁰ Bizim çalışma grubundaki hiçbir hastada sistemik yan etki tespit edilmedi.

Larengeal yapıların ve ses kalitesinin değerlendirilmesinde indirekt laringoskopi, videolaringostroboskopi (VLS) ve akustik ses analizi kullanılmaktadır. VLS vokal kord vibrasyonunu detaylı olarak değerlendirmemizi sağlar. VLS'de değerlendirilen parametreler; mukozal dalga hareketi, periyodisite, simetrisite, amplitüd ve glottik kapanma fazıdır. Çoğu vokal kord patolojisinde mukozal dalgalanmada bozulma saptanır. VLS'de vibrasyona katılmayan segmentler net olarak gözlemlenebilir. Akustik ses analizi sesin kalitesini objektif olarak ölçen bir yöntemdir. Akustik ses analizinde değerlendirilen önemli parametreler temel frekans, jitter, shimmer, s/z oranı, maksimum fonasyon süresidir.

Çalışmamızda ilaç kullanmadan önce akustik analizinde problem olan hastalar çalışmaya alınmadı. 3. ayda yaptığımız akustik analizlerde sesin temel frekansını gösteren Fo değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptandı. Sesin temel frekansı bir saniyedeki vokal kordların titreşim sayısıdır ve sesin perdesini ifade eder. Bu hastalarda ses kısıklığı şikayeti olmamasına ve muayene bulgularının normal olmasına rağmen, akustik analizdeki Fo değerlerinin

yükselmesi kombine inhaler steroidlerin bazı hastalarda şikayet yapmasa bile sesin temel frekanslarında değişmelere neden olabileceğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. **Markham A, Jarvis B.** Inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination: a review of its use in persistent asthma. *Drugs* 2000; 60: 1207-33.
2. **Del Gaudio JM.** Steroid inhaler laryngitis: dysphonia caused by inhaled fluticasone therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 677-81.
3. **Lavy JA, Wood G, Rubin JS, Harries M.** Dysphonia associated with inhaled steroids. *J Voice* 2000; 14: 581-8.
4. **Bhalla RK, Watson G, Taylor W, Jones AS, Roland NJ.** Acoustic analysis in asthmatics and the influence of inhaled corticosteroid therapy. *J Voice* 2008 [article in pres].
5. **Gemci T, Corcoran TE, Chigier N.** Dispersion and deposition of inhalation therapy sprays in the larynx and trachea using experimental and numerical methods. Presented at the Eighth International Conference on Liquid Atomization and Spray Systems, Pasadena, CA, 2000.
6. **Hanania NA, Chapman KR, Kesten S.** Adverse effects of inhaled corticosteroids. *Am J Med* 1995; 98: 196-208.
7. **Fabbri L, Burge PS, Croonenborgh L, et al.** Comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in moderate to severe asthma treated for one year. *Thorax* 1993; 48: 817-23.
8. **Ihre E, Zetterstrom O, Ihre E, Hammarberg B.** Voice problems as side effects of inhaled corticosteroids in asthma patients—a prevalence study. *J Voice* 2004; 18: 403-14.
9. **Williams AJ, Baghat MS, Stableforth DE, Cayton RM, Shenoi PM, Skinner C.** Dysphonia caused by inhaled steroids: recognition of a characteristic laryngeal abnormality. *Thorax* 1983; 38: 813-21.
10. **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.

Bağlantı Çakışması:

Bağlantı çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

İletişim Adresi: Dr. Ümit Taşkın

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi

KBB Kliniği

Fatih İSTANBUL

GSM: (0532) 376 37 50

e-posta: taskin_umi@yahoo.com