



Spironolakton Kullanımına Bağlı Geri Dönüşümlü Ses Kısıklığı: Eplerenon ile Alternatif Yaklaşım

Reversible Hoarseness Associated with Spironolactone Use: An Alternative Approach with Eplerenone

● Merve Kapçık¹, ● Ayşe Paralı¹, ● Günseli Miray Özdemir², ● Furkan Bölen³

¹İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Adıyaman Besni Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Adıyaman, Türkiye

Öz

Spironolakton, kalp yetmezliği tedavisinde mortaliteyi azaltan etkisi nedeniyle yaygın olarak kullanılan bir mineralokortikoid reseptör antagonistidir. Ancak non-selektif yapısı hormonal yan etkilere yol açabilmektedir. Bu olguda, kalp yetmezliği tedavisi kapsamında spironolakton başlanan bir hastada gelişen ve ilacın kesilmesiyle tamamen düzelen ses kısıklığı sunulmaktadır. Spironolakton + tiyazid kombinasyonu ile semptomlar yeniden ortaya çıkmış; buna karşın selektif mineralokortikoid reseptör antagonisti olan eplerenon ile bu yan etki gözlenmemiştir. Bulgular, spironolaktonun nadir fakat geri dönüşümlü bir advers etkisini ortaya koymakta olup, alternatif tedavi seçeneklerinin önemine işaret etmektedir. Spironolakton, konjestif kalp yetmezliği tedavisinde uzun dönem sağkalımı artıran önemli ilaçlardan biridir. Rastgele seçilmiş aldactone değerlendirme çalışmasında spironolaktonun mortaliteyi anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Ancak spironolakton, yalnızca mineralokortikoid reseptörleri değil, aynı zamanda androjen ve progesteron reseptörleri üzerinde de etkili olduğundan, hormonal yan etkilerle ilişkilendirilebilir. Bu yan etkiler arasında ginekomasti, libido azalması ve menstrual düzensizlikler yer almaktadır. Literatürde nadiren bildirilen ancak hastanın yaşam kalitesini etkileyebilecek bir diğer olası yan etki ise ses kısıklığıdır.

Anahtar Kelimeler: Spironolakton, eplerenon, ses kısıklığı

Abstract

Spironolactone is a mineralocorticoid receptor antagonist widely used due to its mortality-reducing effect in heart failure. However, due to its non-selective nature, hormonal side effects may occur. In this case, we present a patient who developed hoarseness after starting spironolactone as part of heart failure treatment, with complete resolution of symptoms after discontinuation of the drug. The symptoms recurred with the combination of spironolactone and a thiazide, but did not reappear with eplerenone, a selective mineralocorticoid receptor antagonist. This finding indicates a rare but reversible adverse effect of spironolactone. Spironolactone is one of the key drugs that improves long-term survival in the treatment of congestive heart failure. In the randomized aldactone evaluation study trial, spironolactone was shown to significantly reduce mortality. However, because spironolactone affects not only mineralocorticoid receptors but also androgen and progesterone receptors, it may be associated with hormonal side effects. These include gynecomastia, decreased libido, and menstrual irregularities. Another possible but rarely reported side effect in the literature that may impact quality of life is hoarseness.

Keywords: Spironolactone, eplerenone, hoarseness



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Dr. Merve Kapçık, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta/E-mail: kapcikmerve@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0009-0003-0650-666X

Geliş Tarihi/Received: 26.07.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 17.07.2025 **Yayınlanma Tarihi/Published Date:** 19.09.2025

Atıf/Cite this article as: Kapçık M, Paralı A, Özdemir GM, Bölen F. Reversible hoarseness associated with spironolactone use: an alternative approach with eplerenone. Bull Cardiovasc Acad. 2025;3(2):94-96



Copyright© 2025 Yazar. Kardiyovasküler Akademi Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makedir.

GİRİŞ

Konjestif kalp yetmezliği tedavisinde spironolakton, sağkalımı artıran en önemli ajanlardan biridir. Rastgele seçilmiş aldactone değerlendirme çalışması, spironolaktonun mortaliteyi anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir (1). Bununla birlikte, spironolakton yalnızca mineralokortikoid reseptörleri değil; androjen ve progesteron reseptörlerini de bloke ettiği için hormonal yan etkiler ortaya çıkabilir (2). Ginekomasti, libido azalması ve menstrual düzensizlikler en sık bildirilenler arasındadır. Daha nadir görülen fakat hastanın yaşam kalitesini etkileyebilecek bir diğer olası yan etki ise ses kısıklığıdır (3). Literatürde puberte ve menopoza döneminde hormonal değişikliklerin ses kalitesi üzerine etkisi gösterilmiş olup (4), spironolaktonun da benzer bir mekanizma ile ses fonksiyonlarını etkileyebileceği öne sürülmektedir.

OLGU SUNUMU

Yetmiş dört yaşında erkek hasta, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı komorbiditeleri ile birlikte mevcut kalp yetmezliği nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Semptomları New York Kalp Derneği Sınıf II-III düzeyindeydi. Hastanın eş zamanlı tedavisinde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, beta bloker ve sodyum-glukoz ko-transportörü 2 inhibitörü bulunmaktaydı. Tedaviye kılavuzlar doğrultusunda mortaliteyi azaltmak amacıyla spironolakton 25 mg/gün eklendi (5,6). İlacın başlanmasından üç hafta sonra hastada belirgin ses kısıklığı gelişti. Sesin kalınlaştığı, rezonansının azaldığı ve zaman zaman fısıltı düzeyine indiği bildirildi. Fiberoptik laringoskopide vokal kordlarda patoloji izlenmedi. Enfeksiyöz, nörolojik veya reflüye bağlı nedenler dışlandı. Temel laboratuvar bulgularında kreatinin düzeyi 1,6 mg/dL, potasyum 4,8 mmol/L idi. Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu %35, sol ventrikül dilate ve orta derecede mitral yetmezlik mevcuttu. Spironolakton kesildi ve birkaç gün içinde ses tamamen düzeldi. Takiben spironolakton + tiyazid kombinasyonu başlandı; kısa sürede aynı şikayetler tekrar ortaya çıktı. Bu tedavi de kesildiğinde ses kısıklığı tamamen geriledi. Ardından selektif mineralokortikoid antagonist olan eplerenon başlandı. Eplerenon tedavisi sırasında ses kısıklığı gelişmedi, ilaç iyi tolere edildi ve kalp yetmezliği semptomlarında klinik düzelme gözlemlendi (6). Olgusu sunumu için hastadan yazılı onam alınmıştır.

TARTIŞMA

Spironolaktonun antiandrojenik özellikleri, nadir görülen fakat klinik açıdan önemli olabilen ses kısıklığına yol açabilir. Swissmedic farmakovijilans raporunda, spironolakton kullanımına bağlı persistent ses kısıklığı olguları bildirilmiştir (7). Patofizyolojik açıdan bakıldığında, spironolaktonun androjen reseptör blokajı yoluyla vokal kord kas tonusunda değişikliğe neden olabileceği; östrojen ve progesteron reseptörleri üzerindeki etkilerinin ise mukozal yapıyı etkileyebileceği öne sürülmektedir. Ayrıca hormonal dengenin ses kalitesi üzerine etkileri, puberte ve menopoza literatürü ile de desteklenmektedir. Bu mekanizmaların kombinasyonu, ilacın neden olabileceği geçici fonksiyonel değişiklikleri açıklayabilir. Olgusu sunumumuzda yalnızca fiberoptik laringoskopi bulguları aktarılmış olmakla birlikte, ek tanısal yöntemlerin [akustik ses analizi, videolaringostroboskopi, laringeal elektromiyografi, ya da kulak-burun-boğaz uzmanı tarafından yapılan standardize ses değerlendirme ölçekleri (ses handicap indeksi, GRBAS skoru vb.)] kullanılması, ses kısıklığının ilaç ilişkili olduğunu daha objektif biçimde ortaya koyabilirdi. Bununla birlikte, spironolaktonun kesilmesi sonrası hızlı klinik düzelme, nedensellik açısından güçlü bir kanıt sunmaktadır. Spironolakton ve eplerenonun klinik kullanımı yan etki profili açısından da farklılık göstermektedir. Tablo 1’de bu iki mineralokortikoid reseptör antagonisti; reseptör selektivitesi, kardiyovasküler kanıtlar, yan etkiler, farmakokinetik özellikler ve klinik avantajlar açısından karşılaştırılmaktadır.

SONUÇ

Spironolakton, kalp yetmezliği tedavisinde vazgeçilmez bir ajandır; ancak nadir görülen yan etkiler göz ardı edilmemelidir. Bu olguda olduğu gibi ses kısıklığı gelişen hastalarda, spironolaktonun kesilmesiyle semptomların hızla düzelmesi dikkat çekicidir. Gereksiz kulak-burun-boğaz girişimlerinden kaçınmak ve ilaç öyküsüne dikkat etmek, klinik yaklaşımda önem taşır. Eplerenon gibi daha selektif bir ajan, tedavi etkinliğini korurken yaşam kalitesini artırmak için uygun bir alternatiftir.

Tablo 1. Spironolakton ve eplerenonun karşılaştırmalı özellikleri

Özellik	Spironolakton	Eplerenon
Reseptör selektivitesi	Non-selektif: Mineralokortikoid, androjen ve progesteron reseptörlerini inhibe eder.	Selektif: Sadece mineralokortikoid reseptör antagonisti, androjen/progesteron etkisi minimaldir.
Kardiyovasküler kanıt	RALES: Kalp yetersizliğinde mortaliteyi %30 azaltmıştır.	EPHESUS, EMPHASIS-HF: Akut MI sonrası ve HFrEF hastalarında mortalite ve hospitalizasyonu azaltmıştır.
Yan etkiler (sık)	Ginekomasti, libido azalması, menstrual düzensizlik, hiperkalemi.	Hiperkalemi (daha düşük insidans), hormonal yan etkiler minimaldir.
Yan etkiler (nadir)	Ses kısıklığı (olgumuzda mevcut), laringeal mukozada ödem ve kuruluk.	Şimdiye kadar ses kısıklığı bildirilmemiştir.
Farmakokinetik	Aktif metabolitlere dönüşür, yarı ömür 18-24 saat.	Hızlı metabolize olur, yarı ömür 4-6 saat, günde 1-2 doz.
İlaç etkileşimleri	CYP450 üzerinden belirgin etkileşim yok; NSAID ve ACEI/ARB ile hiperkalemi riski artar.	CYP3A4 üzerinden metabolize edilir; güçlü inhibitörlerle dikkatli kullanılmalıdır.
Dozaj (kalp yetmezliği)	25-50 mg/gün (RALES).	25-50 mg/gün (EMPHASIS-HF).
Klinik avantaj	Mortalitede azalma kanıtlı; hormonal yan etkiler sınırlayıcı olabilir.	Benzer mortalite faydası; daha güvenli hormonal profil.
Kullanımda dikkat	Böbrek fonksiyon bozukluğunda hiperkalemi riski belirgin.	Böbrek fonksiyon bozukluğunda dikkat gerekli; daha iyi tolere edilir.

RALES: Rastgele seçilmiş aldactone değerlendirme çalışması, EPHESUS: Eplerenonun akut miyokard infarktüsü sonrası kalp yetmezliğinde etkinlik ve sağkalım çalışması, EMPHASIS-HF: Hafif kalp yetmezliği olan hastalarda eplerenon ile hastaneye yatış ve sağkalım çalışması, MI: Miyokard infarktüsü, HFrEF: Azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, CYP450: Sitokrom P450, NSAID: Steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaç, ACEI/ARB: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/anjiyotensin II reseptör blokleri

***Etik**

Hasta Onayı: Olgu sunumu için hastadan yazılı onam alınmıştır.

Dipnot**Yazarlık Katkıları**

Dizayn: A.P., Veri Toplama veya İşleme: M.K., A.P., Analiz veya Yorumlama: G.M.Ö., F.B., Literatür Arama: M.K., F.B., Yazan: M.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Herhangi bir kurum veya kuruluşun finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized aldactone evaluation study investigators. N Engl J Med. 1999;341(10):709-717.
- Marcy TR, Ripley TL. Spironolactone: pharmacology, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical use. Pharmacotherapy. 2006;26(4):447-459.
- Swissmedic Vigilance News. Spironolactone and persistent hoarseness – a hormonally induced side effect. 2024. <https://www.swissmedic.ch>
- de Gasparo M, Whitebread S. Mineralocorticoid receptor antagonists: selectivity and clinical use. J Hypertens Suppl. 1995;13(1):S31-S36.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011;364(1):11-21.
- Abitbol J, Abitbol P, Abitbol B. Sex hormones and the female voice. J Voice. 1999;13(3):424-446.
- Vukadinović D, Lavall D, Vukadinović AN, Pitt B, Wagenpfeil S, Böhm M. True rate of mineralocorticoid receptor antagonists-related hyperkalemia in placebo-controlled trials: a meta-analysis. Am Heart J. 2017;188:99-108.