

Devamlı testosteron yerine koyma tedavisinde nanokanal salınım sistemi

Ferrati S, Nicolov E, Zabre E, et al.

J Sex Med. 2015 Jun;12(6):1375–80

Erkek hipogonadizmi, normalden düşük testosteron seviyesine kas kitlesinde azalma, seksüel disfonksiyon, kilo alımı, infertilite, psikolojik bozukluklar ve osteoporoz gibi semptomların eşlik etmesi olarak tanımlanır. Testosteron yerine koyma tedavisi (TRT) hipogonadizmde standart tedavi olarak uygulanmaktadır. Bu tedavi yama, jel, solüsyon, depo enjeksiyonu, implante edilebilir polimerik parçacıkları içermektedir. Her ne kadar bu tedaviler sıklıkla kullanılmakta ise de hastaların hayat kalitesini etkilemektedirler. Bu tedavi yöntemlerinin günlük kullanım, hasta ile temas eden kişide yüksek miktarda testosteron maruziyeti, uygun doz aralığının tedavi süresinin tamamında sağlanamaması gibi kısıtlamaları vardır. Sabit, uzun etkili ve sürekli testosteron salınımını sağlayan sistem puberte sonrası erkeklerde testosteron eksikliğine bağlı hipogonadizmde tedavi seçeneklerini geliştirmiştir. Yazarlar önceki çalışmalarında, nanokanal salınım sistemini (nDS) letrozole, büyüme hormonu, leuprolide ve interferon gamma gibi ilaçların yanında nanopartiküllerin uzun dönem ve devamlı salınımını sağlamak için kullanmışlardır. Cihazın özellikleri ve çalışma prensibi önceki yayınlarda detaylı olarak anlatılmıştır. Özetle, platform 105 – 107 birbiri ile aynı ilaç salınımını fiziko-elektrostatik sınırlama ile kontrol eden nanokanalları içeren silikon membrandan yararlanır. İlaçların sabit salınımı her nanokanalın her ilaç için ayrı boyutta hazırlanması ve pasif konsantrasyon difüzyonu yöntemiyle salınımıyla sağlanmıştır. Nanokanalların sayısının değiştirilmesi hedefe göre doz çeşitliliğini sağlar. Cihaz hareketli parçalara ya da güç kaynağına ihtiyaç duymaz. Rezervuar ilacın %90'ı salınana kadar ilaç salınım miktarında düşme sıkıntısını yaşanmaz. Cihaz kolaylıkla farklı ilaçlar için kullanılabilir, bu da klinikte geniş ve esnek kullanım kolaylığı sağlanmaktadır. Bu çalışmada nDS, prelinik modellerde uzun etkili ve sürekli testosteron salınımı için kullanılmıştır ve kastre edilmiş ratlarda testosteron seviyesinin fizyolojik seviyeye ulaştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmada kastre edilmiş erkek ratlar 3 gruba ayrılmıştır. İlk gruba testosteron esterleri ile yüklü nDS implantları, ikinci gruba negatif kontrol grubu olarak fosfat tamponlu tuz (PBS) ile yüklü nDS implantları üçüncü gruba ise pozitif kontrol grubu olarak 25 mg Testopel® implante edilebilir testosteron polimerik parçacıkları (TPP) ratların sırt bölgesine subkutan olarak anestezi altında yerleştirilmiştir. Kontrol grubu olarak kastre edilmemiş ratlar kullanılmıştır. Safen venden alınan kan örneklerinde santrifüj işlemi sonrası serum testosteron, folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) çalışılmış, serum testosteron seviyeleri çalışmanın 0., 1., 2., 8. günlerinde ve sonra haftalık olarak çalışılırken FSH ve LH seviyeleri 8., 35., 91., ve 182. günlerinde çalışılmıştır. Çalışma sonunda implantasyon bölgesi ve implantasyon bölgesinin dışından doku örnekleri otopsi yapılarak histolojik incelemeye gönderilmiştir.

Total testosteron seviyeleri, nDS-F1 implante edilen grupta 182 gün boyunca sabit bulunmuştur. Bu grupta ortalama testosteron konsantrasyonu $380 \text{ ng/dL} \pm 493$ iken kastre edilmemiş grupta ortalama $180 \text{ ng/dL} \pm 164$ ve nDS-PBS grubunda çalışma boyunca sıfır veya sıfıra yakın bulunmuştur. Histopatolojik inceleme sonucunda nDS-F1 ve nDS-TPP gruplarında implantasyon bölgesinde normal doku ile karşılaştırıldığında fibrozis ve orta dereceli inflamasyon geliştiği görülmüştür. nDS-PBS grubunda LH ve FSH seviyeleri çalışma boyunca yüksek seyrederek nDS-F1 ve nDS-TPP grubunda ise FSH ve LH seviyeleri 8. günde düşmüş ve 35. günde fizyolojik seviyeye ulaşmıştır. nDS-F1 grubunda hem LH hem de FSH seviyelerinin 91. güne kadar düşük seyrettiği görülmüşken çalışmanın bitişine kadar (182.gün) nDS-PBS ve nDS-TPP grubuna göre daha düşük seviyelerde olduğu bulunmuştur.

Her ne kadar nDS-F1 grubunda ortalama testosteron konsantrasyonu ($380 \text{ ng/dL} \pm 493$) kastre edilmemiş

gruba (180 ng/ dL±164) göre yüksek bulunsa da normal testosteron seviyesi aralıkları karşılaştırıldıklarında gruplar arasında istatistiksel farklılık bulunmamıştır. Bu kastre hayvanlarda nDS implantının fizyolojik sınırlarda testosteron salınımı yaptığını göstermektedir. Bütün implante edilir cihazlarda olduğu gibi burada da fibrotik enkapsülasyon ve fibrozis gözlenmiştir. Oluşan fibrotik enkapsülasyon cihazın testosteron salınımını etkilememektedir. İmmun reaksiyona sebep olmaması ve yara iyileşmesini olumsuz etkilememesi uzun dönem tedavilerde güvenli olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada testosteron formülünün nDS implant yolu ile 6 aya kadar başarılı şekilde salındığı

gösterilmiştir. nDS platformunun serum testosteron seviyelerini tedavinin başından sonuna kadar uygun aralıkta tutarak güncel TRT modalitelerindeki bazı problemleri azaltacağı ve erkek hipogonadizminin uzun süreli tedavisinde alternatif olabileceği gösterilmiştir. nDS implantları kronik hastalıklarda uzun dönemli farklı ilaçların da uygulanmasına imkan tanımaktadır. Uzun dönemli tedavilerde tekrarlayan implantasyon gereksinimi cihazın yeniden doldurulabilmesi ile önlenilecektir.

Çeviri

Prof. Dr. Ali Atan¹, Uzm. Dr. Melih Balcı²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

²Ankara Numune EAH Üroloji Kliniği