

Prostat kanseri nedeniyle yapılan prostatektomi sonrası erektil disfonksiyonun önlenmesinde düşük doz takrolimus kullanımı ve hipomagnezemi ile olan ilişkisi

First MR, Henning AK, Fitzsimmons WE.
Pharmacol Rep. 2016 Jul 30;68(6):1154–1158.

Siklosporin ve takrolimus gibi kalsinörin inhibitörlerinin kullanımına bağlı olarak hipomagnezemi ve üriner magnezyum tükenmesi oldukça iyi bilinmektedir. Bu ilaçlar TRPM6 (transient reseptör potansiyel melatonin) ilişkili kalsiyum girişini engellemektedir. Takrolimus (FK506), FKBP12 aracılığı ile kalsinöri inhibe eder. T hücrelerinde bu durum immünosupresyonla sonuçlanır. Vücut total magnezyumunun yaklaşık %99'u kemik, kas ve kas içermeyen yumuşak dokularda lokalizedir. Magnezyumun büyük çoğunluğu ince barsaktan pasif difüzyonla olur. TRPM6 ve TRPM7 kanal kinazları olup barsak ve böbrekteki aktif hücrelerarası transportta rol alırlar. Serum magnezyum homeostazisi temel olarak üriner ekskresyonla sağlanmaktadır. Total plazma magnezyumunun yaklaşık %80'i glomerüllerden filtre edilirken %15–25'i proksimal tübülden pasif olarak geri emilmektedir. Bundan başka %5-10'u distal tübülden geri emilmektedir.

Prostat kanserinin erkeklerde en sık görülen kanser ve ikinci en sık ölüme neden olan kanser olduğu bilinmektedir. ABD'de her yıl yaklaşık 50000 erkek prostat kanserine bağlı olarak radikal prostatektomi operasyonu geçirmektedir. Radikal prostatektomi sonrası kavernoza sinir hasarına bağlı olarak ED sık görülen bir komplikasyondur. Her ne kadar sinir koruyucu tekniklerle ED oranı azaltılmış olsa da bu tekniklere rağmen %20–60 oranında ED görülebilmektedir. Cerrahi sonrası ED'yi en aza indirebilmek için çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Nöromodülatör yöntemlerle nörorejenerasyon sağlanmaya çalışılmıştır. Kavernoza sinir hasarı oluşturularak radikal prostatektomi sonrası hasarı öngörmede kabul edilen hayvan modelinde takrolimusun nöroprotektif ve nörorejeneratif özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Sunulan bu çalışmada prostat kanseri nedeniyle 6 farklı merkezde iki taraflı sinir koruyucu radikal prostatektomi operasyonu geçiren 65 yaş ve üzeri, operasyon öncesi serum kreatinin değeri 1.4 mg/dL ve altı olan olgular plasebo grubuyla karşılaştırılmıştır.

Olgular 6 ay boyunca alınan takrolimus tedavisi sonrası 2 yıl takip edilmişlerdir. Takiplerde serum kreatinin, glukoz, potasyum ve magnezyum düzeyleri kontrol edilmiştir. Olgulara 2 mg takrolimus operasyondan 7 gün önce vermeye başlanmıştır. Operasyon sabahı ve sonrasında 24-36 saat içinde alınan takrolimus hastaneden taburcu edildikten sonra 3 mg/güne çıkarılmıştır. Buna göre 59 olgu takrolimus alan ve 65 olguda plasebo grubuna randomize edilmiştir. İki grubun yaş ortalamaları 54.6±6.2 yıl olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı şekilde iki grup arasında boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi arasında da anlamlı fark saptanmamıştır. Başlangıç IIEF skorları iki grup için 29±2 olarak saptanırken takiplerde takrolimus ve plasebo alan gruplarda sırasıyla 17±11 ve 20±10 olarak saptanmıştır (p=0.2). Yan etkiler, takrolimus alanlarda %35.6 plaseboda ise %20 olarak tespit edilmiştir. Takiplerde gruplar arasında vücut ağırlığı, sistolik ve diastolik kan basıncı, serum kreatinin ve kreatinin klerensi arasında fark saptanmamıştır. Başlangıç serum potasyum seviyeleri arasında da anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak, takiplerde takrolimus grubunda %11.9 plaseboda ise %1.6 (p=0.028) oranlarında serum potasyumu >5.5 mEq/L olarak saptanmıştır. İlk hafta değerlendirmeleri onucu ortalama ve median serum magnezyum seviyeleri takrolimus grubunda plaseboya göre anlamlı olacak şekilde daha düşük saptanmıştır. İlk hafta takrolimus grubunda %10.9 oranında magnezyum seviyeleri normal olarak saptanmıştır. Bu farklılıklar 6. aya kadar sürdürülmüştür. Ancak, magnezyum seviyelerinin ortalama ve median değerlerinin 1.8–3.0 mg/dL olan normal aralıkta olduğunu da hatırlatmak gerekmektedir. Takiplerde 6. aydan itibaren takrolimus grubunda en azından bir ölçümün <1.8 mg/dL'nin altında olduğu olgular takrolimus grubunda %42.4, plaseboda ise %6.3 olarak hesaplanmıştır.

Böbrek ve karaciğer transplant çalışmalarında takrolimus tedavisi sonrası %16–48 oranlarında hipomagneze-

mi gösterilmiştir. Böbrek transplant çalışmalarında her ne kadar diüretik kullanımının da magnezyum düşüklüğündeki etkisi sözkonusu olsa da takrolimus kullanımına bağlı olarak olguların %43'üne magnezyum tedavi gerekmiştir. Sunulan bu çalışmada ise magnezyum tedavisine gerek kalmamıştır. Serum magnezyum seviyeleri takrolimus tedavisiyle ters korelasyon göstermiştir. Kalsinörin inhibi-

törlerine bağlı olarak transplant sonrası diabetes mellitus oldukça iyi bilinen bir komplikasyondur. Bu çalışmada plaseboya göre tedavi kolunda orta derecede glukoz yükselmesi saptanmıştır.

Çeviri

Prof. Dr. Fikret Erdemir

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD