

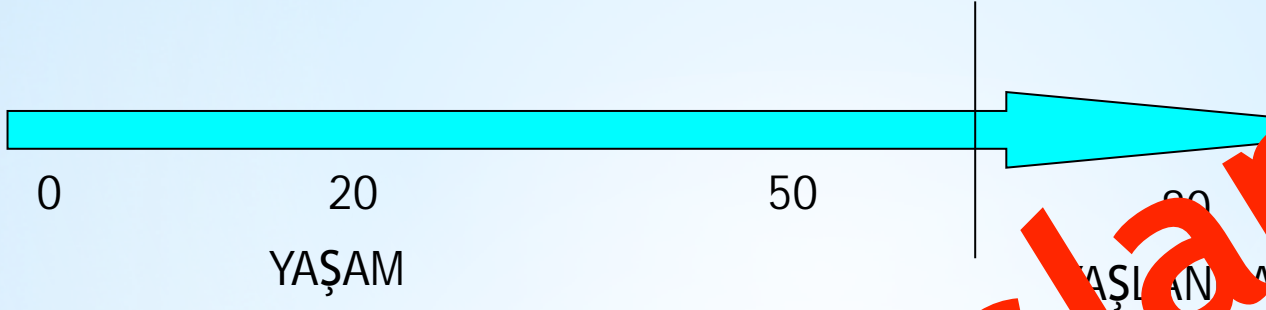


ERKEĞİN GENÇLEŞTİRİLMESİ: Male Rejuvenation

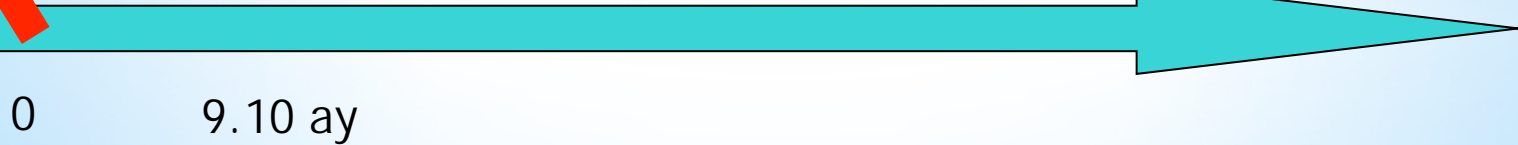
Dr. M. MURAD BAŞAR

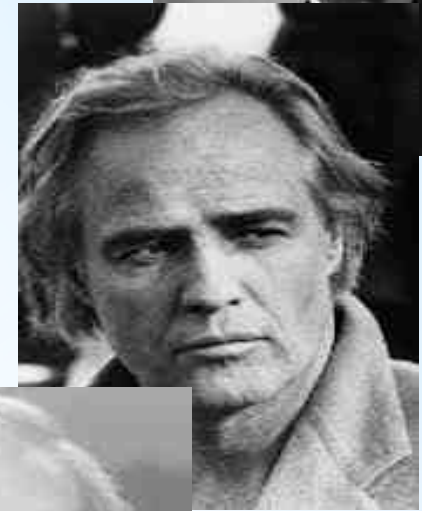
Memorial Şişli Hastanesi

* Yaşam & Yaşlanma



Emekliye ayrılma anı
Enerjinin azalması
İş gören hücrelerde kayıp (35-40 yaş)
Uyum sağlama becerisinde azalmanın başlaması







* Yaşlanma ile ilgili sorunlar;

* Cinsiyet

* Kültürel özellikler

* Çalışma koşulları

* Sosyo-ekonomik durum

*
.....

*
.....



Çin İmparatoru'nun genç kadın ve erkekleri gemilerle «Gençlik Çeşmesi»ni aramaya yolladı. Sonuç???



Ortaçağ'da Simyacılar felsefe taşı ömrü uzatma ve gençlik ilişkisi???



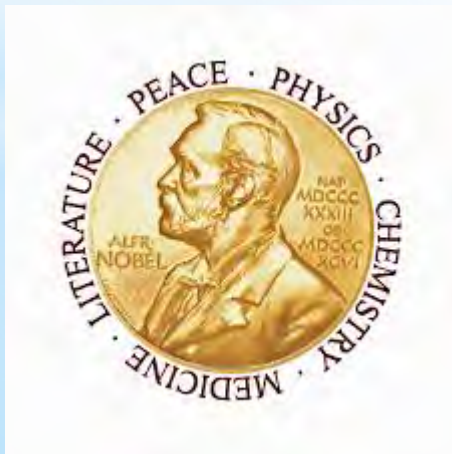
İspanyol kaşif Juan Ponce de León Karayip adaları ve Florida'da «Gençlik Çeşmesi» keşif çalışmaları???



Brown-Sequard 1889 hayvan testisi ekstratı enjeksiyonu



Serge-Voronoff 1920-1930 maymun testis dokusu greftlerinin insan ve hayvanlara nakli



1939 testosteron sentezi
Adolf Buttenandt & Leopold Ružička

- Hipotalamus programlı hücre ölümünün

National Institutes of Health
NIH Public Access
Author Manuscript
Published in final edited form as:
Nature. 2013 May 9; 497(7448): 211–216. doi:10.1038/nature12143.

- İminin baskılanması veya GnRH yaşam süresi ve yaşa bağlı değişimleri kontrol eder

- Hipotalamik immunomediatorler *IκB* kinase-β (IKKβ) ve nuclear factor κB (NF-κB) artışı GnRH'yı baskılar

Guo Zhang^{1,2,3,4}, Juxue Li^{1,2,3,4}, Sudarshana Purkayastha^{1,2,3,4}, Yizhe Tang^{1,2,3,4}, Hai Zhang^{1,2,3,4}, Ye Yin^{1,2,3}, Bo Li^{1,2,3}, Gang Liu^{1,2,3}, and Dongsheng Cai^{1,2,3,*}

¹Department of Molecular Pharmacology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY 10461

²Diabetes Research Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY 10461

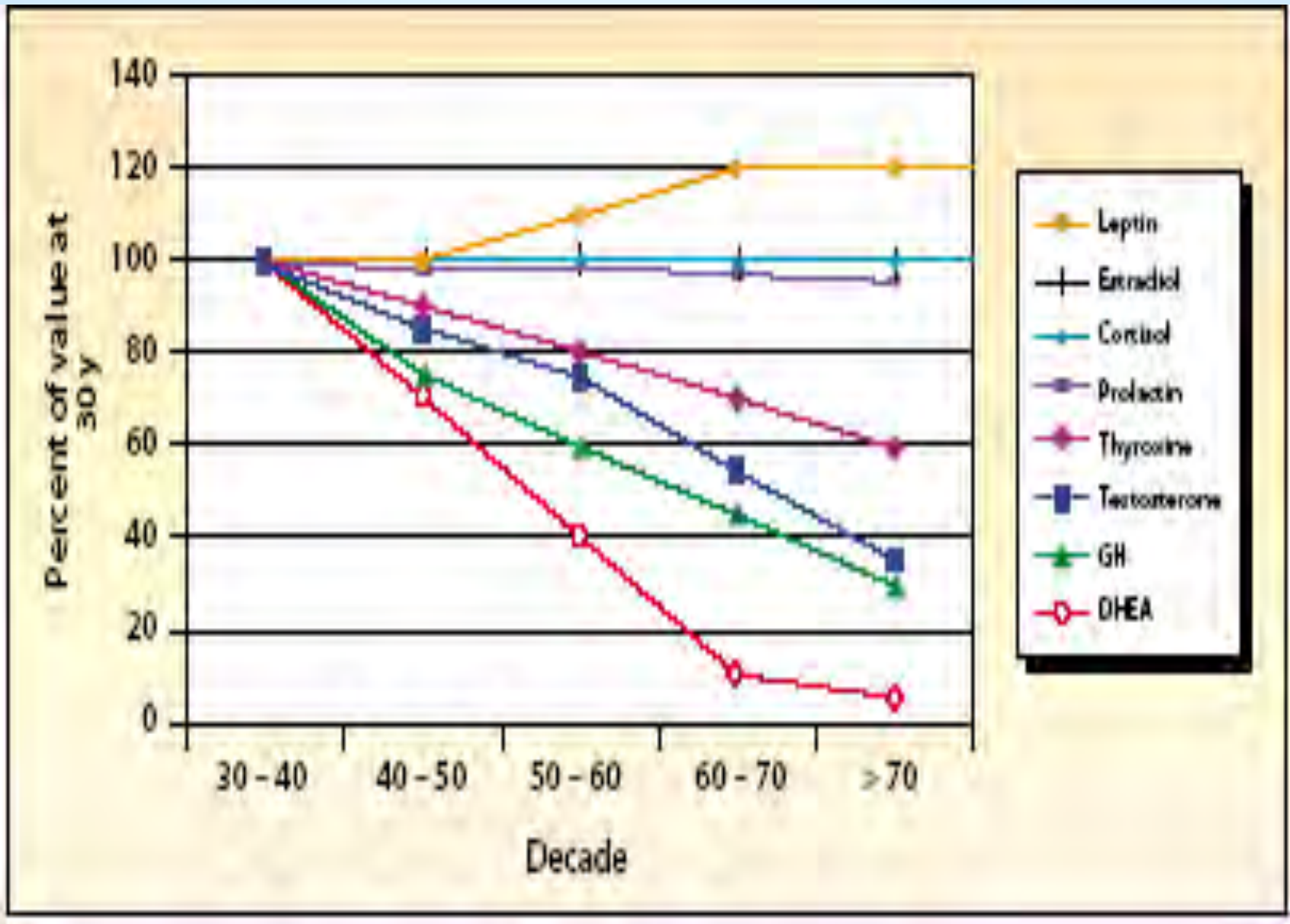
³Institute of Aging, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY 10461

- Yaşa bağlı oksidatif stres «ARM»

aktivasyonunda rol oynar

Katsimpardi L Science 2014; 344:630-634.

NIH-PA Author Manuscript



* Psikolojik bulgular:

- * Zihinsel yorgunluk
- * Bilişsel fonksiyonlarda azalma
- * İyilik halinde bozulma
- * Huzursuzluk
- * Depresyon
- * Konsantrasyon kaybı
- * Sinirlilik

• Fiziksel bulgular:

- Adale kitlesinde ve kas gücünde azalma
- Genel kırgınlık ve güçsüzlük
- Kendini iyi hissetmeme
- Abdominal yağ kitlesinde artış
- Obezite
- Jinekomasti ve vücut kıllarında azalma
- Kemik kitlesinde ilerleyici kayıp ve osteoporoz gelişimi
- Kan yapımındaki azalmaya bağlı olarak yorgunluk ve halsizlik

* Androjenik bozukluklar:

- * Cinsel aktivitede azalma
- * Libido kaybı
- * Erektile disfonksiyon
- * Ejakülasyon projeksiyonunda azalma
- * Ejakülat volümünde azalma
- * Ejakülasyon sonrası dirençli dönemde uzama

* Somato-vegetatif bulgular:

- * Aşırı terleme
- * Ateş basma atakları
- * Uykusuzluk
- * Çarpıntı

* Erkek menapozu

* Male klimakterium

● *Male rejuvenation;*

* Andropoz
o Estetik cerrahi

* ADAM/PADAM/SLOH
o Hormonal ajanlar

* Male rejuvenation
o Anabolik steroidler

* «popüler literatüre göre orta yaşlı ve yaşlı

erkeklerde yaşam tarzı üzerinde yaşlanma etkilerini sınırlamak»

o Yaşam tarzı düzenlemesi

* *Estetik Cerrahi;*

* Kozmetik cerrahi kabul.....%56/%57

* Kendisi için.....%30/%20

* Kozmetik cerrahiyi övünç....%80/%80

American Society of Plastic Surgeons. National clearing house of plastic surgery statistics. May 7, 2013

* Kalori Kısıtlaması & Egzersiz;

* Kontrollü diyet;

- * Açlık insülin düzeyi
- * Vücut ısı
- * DNA hasarı
- * Sitokin ve ARM mediatör salınımı kontrolü

Zainal TA FASEB J 2000;14:1825-1836.

Roth GS Science 2004;305:1423-1426.

Heilbronn LK JAMA 2006;295:1539-1548.

* Egzersiz;

- * İnaktivite ve aşırı egzersiz oksidatif stres
- * Düzenli egzersiz ile antioksidan enzim aktivasyonu
- * ARM salınımı baskılanması

Radak Z Biogerontology 2005;6:71-75.

Ross MR Muscle Nerve 1997;20:679-690.

Radak Z Neurochem Int 2000;38:17-23.

Can ageing be slowed? Hormetic and redox perspectives

Gaman L **, Stoian I* **, Atanasiu V**

**University of Medicine and Pharmacy, Biochemistry Department, Bucharest, Romania*

***R&D Irist Labmed, 24 Miraslau, Bucharest, Romania*

- * Kalori kısıtlaması, ancak doğal besinlerin tüketimi
- * Bitkisel hermetinlerin tüketilmesi (meyve ve sebze)
- * Hermetin içeren preparatlar (Resveratrol)
- * Düzenli ve dengeli egzersiz
- * Toksik maddelerden korunma

- * DHEA
- * Ghrelin
- * Melatonin
- * Vitamin D
- * Testosteron
- * Pregnenolon
- * Growth Hormon
- * Antioksidanlar
- * Metabolizma düzenleyici ilaçlar (Metformin/
Resveratrol vb)
- *



* Hormon replasmanı veya hormon düzenlemesi??



* Hormon replasmanı eksik olan endojen bir hormon yerine dışarıdan ilave edilmesidir

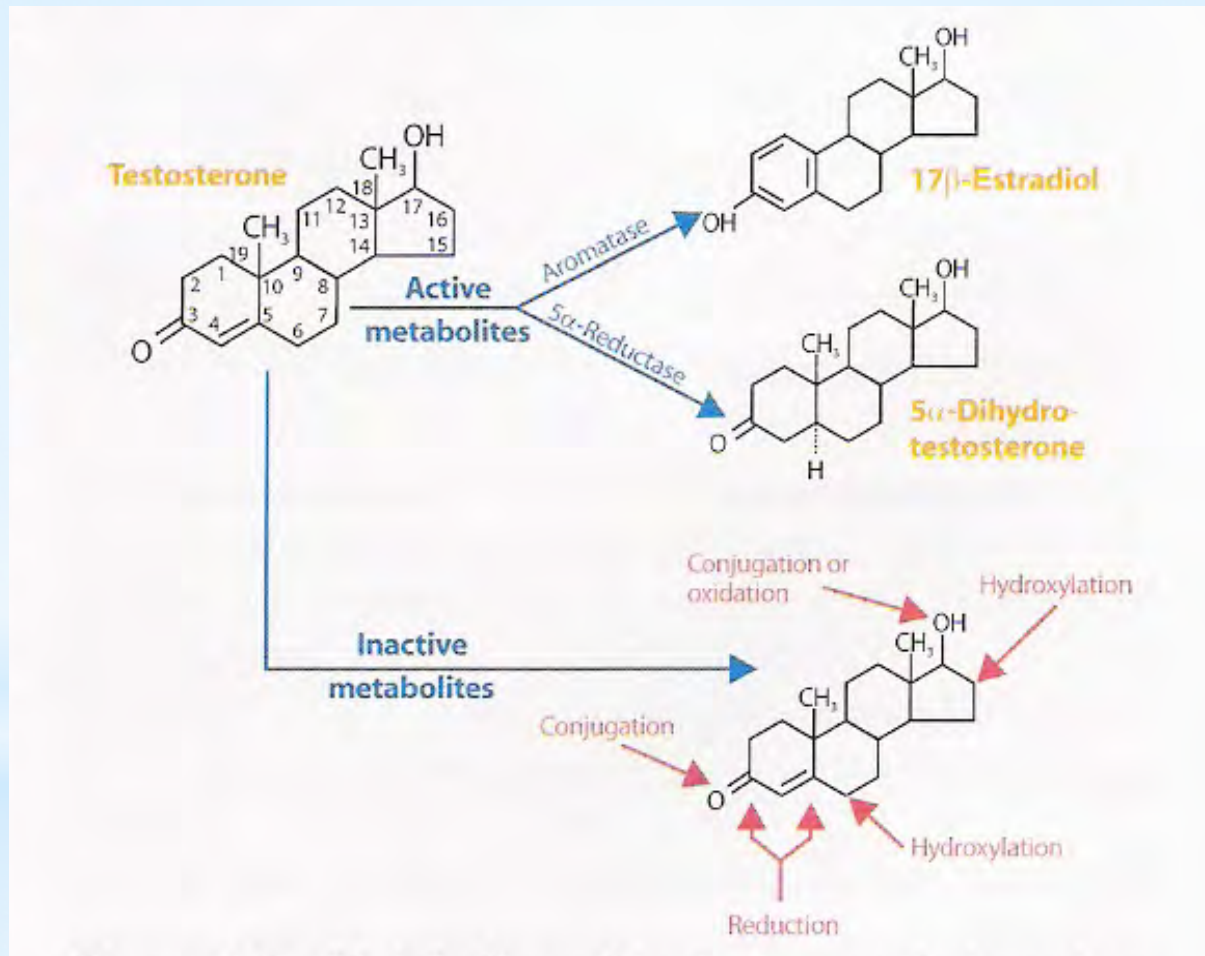
* Menopozda tedavi

* Cerrahi sonrası hormon tedavisi

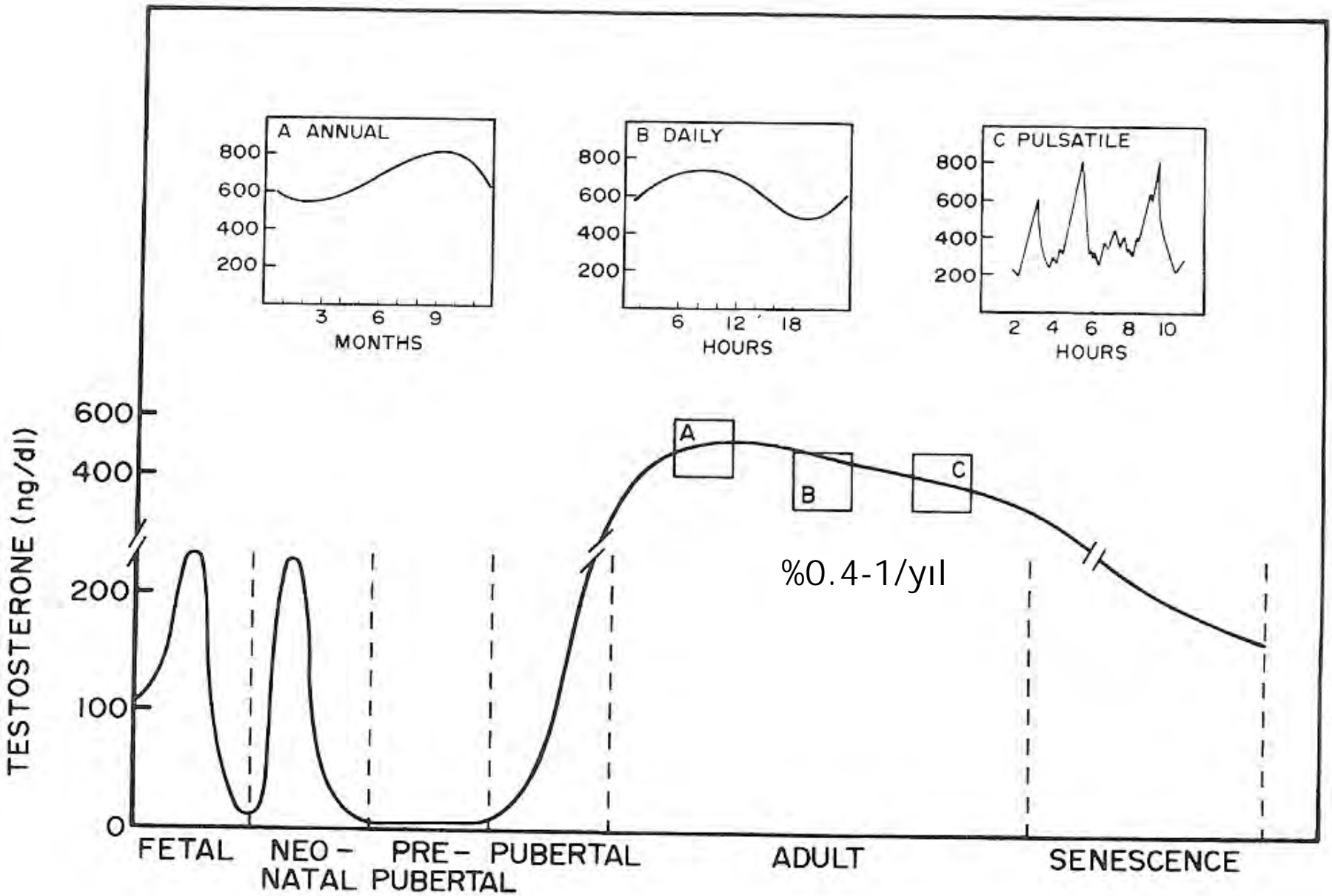
* Düzenleyici tedavide endojen üretimin %10-40'ı geçici süre için baskılanır

* Doğum kontrol hapları

* Testosteron;



Hedef Doku	Etki	Steroid
Wolf kanalı	Büyüme ve farklılaşmanın uyarılması	Testosteron
Eksternal genitalya	Maskülizasyon ve büyüme	DHT
Urogenital sinus	Maskülizasyon ve büyüme	DHT
Kemik	Epifizlerin kapanması ve anabolik etki	Östradiol ve testosteron
Larinks	Vokal krodların uzunlamasına büyümesi	Testosteron ve DHT
Deri	Sebum üretimi, kıl foliküllerinin büyümesi, androjenik alopesi	DHT
Böbrekler	Eritropoetin üretimi	Testosteron/DHT
Karaciğer	Enzim üretimi ve protein sentezi	Testosteron ve DHT
Kas	Anabolik etki	Testosteron
Kemik İliği	Eritropoezis	Testosteron/DHT
Testis	Spermatogenezis	DHT ve östradiol
Prostat	Büyüme ve fonksiyon	DHT ve östradiol
Göğüs	Büyümenin inhibisyonu	Testosteron ve DHT
Hipofiz	GnTH sekresyonunda negatif geri kontrol	Testosteron/DHT
Hipotalamus	GnRh sekresyonunda negatif geri kontrol	DHT
Beyin	Psikotropik etkiler	Testosteron/DHT/Östrodiol



- ▶ Hormonal nedenler;
 - SHBG düzeyine artış (%1,2/yıl)
 - GH düzeyinde azalma
 - E2 düzeyi ve E2/TT düzeyinde artış

- ▶ Testiküler yapıdaki değişiklikler;
 - Leydig hücre sayısında azalma
 - Testiküler perfüzyonda azalma

- ▶ Hipotalamo-Hipofiz-Gonadal aks fizyolojisinde değişiklik;
 - HHT-aks feed back mekanizmasında bozulma
 - GnRH ve LH pulzasyonunda azalma
 - Leptin düzeyinde artış

* İSSAM kriterleri;

• İnsidans;

* Visseral yağlanmada artış

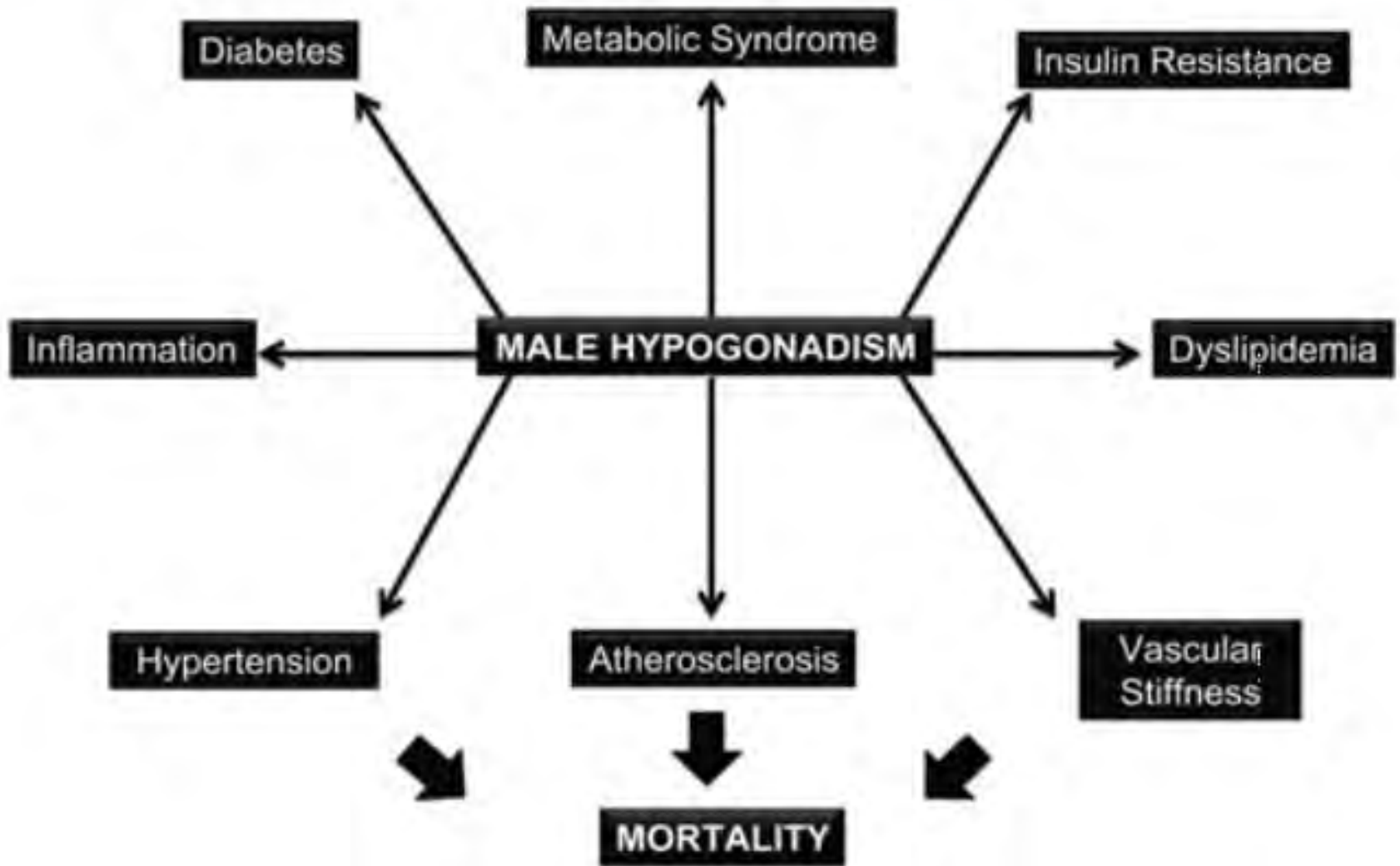
* SMMAS vücut kütlesinde azalma
Saç ve vücut kıllarında azalma

* Osteopeni ve osteoporoz gelişimi
Araujo AB J Clin Endocrinol Metab 2004;89:5920-5926.

* Kas yapısı ve gücünde azalma ile birlikte vücut yapısında değişiklik
BLSA..... <325 ng/dL %12 49 yaş.....%49 80 yaş
Hassan SM J Clin Endocrinol Metab 2001;86:724-731.

* Cinsel isteksizlik, ereksiyon kaybı ve nokturnal ereksiyonların azalması
BACH..... Testosteron <300 ng/dL ve ST <5 ng/dL%5.6

* 30-70 yaş Entelektüel aktivitede azalma, oryantasyonda bozulma, halsizlik, depresyon ve irritasyon gibi ruh hali değişiklikleri
Araujo AB J Clin Endocrinol Metab 2007;92:4241-4247.



* Tedavide amaç;

* Bilişsel fonksiyonların korunması

* Osteoporozun önlenmesi, kas gücünün korunması

* Cinsel fonksiyonların, libidonun ve kendini iyi hissetme halinin korunması

* Serum testosteron seviyesi ve metabolitlerinin (DHT, E2) seviyesinin fizyolojik sınırlarda tutulması

* >40 yaş erkeklerde testosteron kullanım oranı;

* 2001'de %0.81.....2011'de %2.91

* İdeal Tedavi;

* Kanda fizyolojik T düzeyleri sağlanmalı

* T salınımının sirkadian ritmini bozmamalı

* Pulzatil, mevsimsel, günlük

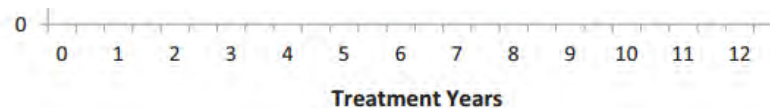
* DHT/T ve Estradiol/T oranları normal düzeyde olmalı

ENJEKTABL	T Cypionate	200-400 mg/3-4 haftada
	T Enanthate	200-400 mg/2-4 haftada
	Mikst T Esterleri	250 mg her/3 haftada
	T Undecanoate	1000 mg/12 haftada
ORAL	Fluoxymesterone	5-20 mg/gün
	Methyltestosteron	10-30 mg/gün
	T Undecanoate	120-200 mg/gün
	Mesterolone	25-75 mg/gün
SUBKUTAN	T İmplantları	1200 mg/6 ay
TRANSDERMAL	Skrotal bant	2.5-7.5 mg/gün
	Non-skrotal bant	10-15 mg/gün
	Jel formları	2.5-10 g/gün

Table 4. % Absorption, theoretical benefits, practical benefits, average monthly cost of product (£UK), average monthly cost of application, e.g. implant or injection (£UK) and total monthly cost of treatment (£UK) of seven different treatments.

Testosterone preparation	% Absorption	Theory	Practice	Product cost	Application cost	Total
Testosterone pellet implant (TI)	100	*	**	14	50	64
Oral testosterone undecanoate (TU)	10	*	**	34	0	34
Proviron (ME)	10	*	**	30	0	30
Testogel (Androgel) (TG)	15	***	***	32	0	32
Nebido (TI)	100	**	***	40	5	45
Scrotal Cream (AndroForte-SA)	70	***	***	24	0	24
Scrotal Gel (Tostran-ST)	70	***	***	15	0	15

*Low, **Medium, ***High.



TT > 6nmol/L (173 ng/dl) ise TRT önerilmemeli

Figure 3. Symptomatic response over 12 years for patients presenting with TT < 12 nmol/L and those > 12 nmol/L.

* Kontrendikasyon;

* Kesin kontrendikasyonlar;

- * Meme kanseri
- * Aktif prostat kanseri varlığı
- * Geçirilmiş iskemik MI ve KY varlığı
- * Klinik BPH'ya bağlı mesane çıkış obstruksiyonu

* Kısmi kontrendikasyonlar;

- * Orta derecede mesane çıkış obstruksiyonu
- * RT'de prostat nodülü saptanan hastalar
- * PSA>4 ng/ml olan olgular
- * Hct>%50 olan hastalar
- * OSAS olguları

* Hormonal Tedavinin Yan Etkileri;

* İnfertilite

* Göğüs ağrısı

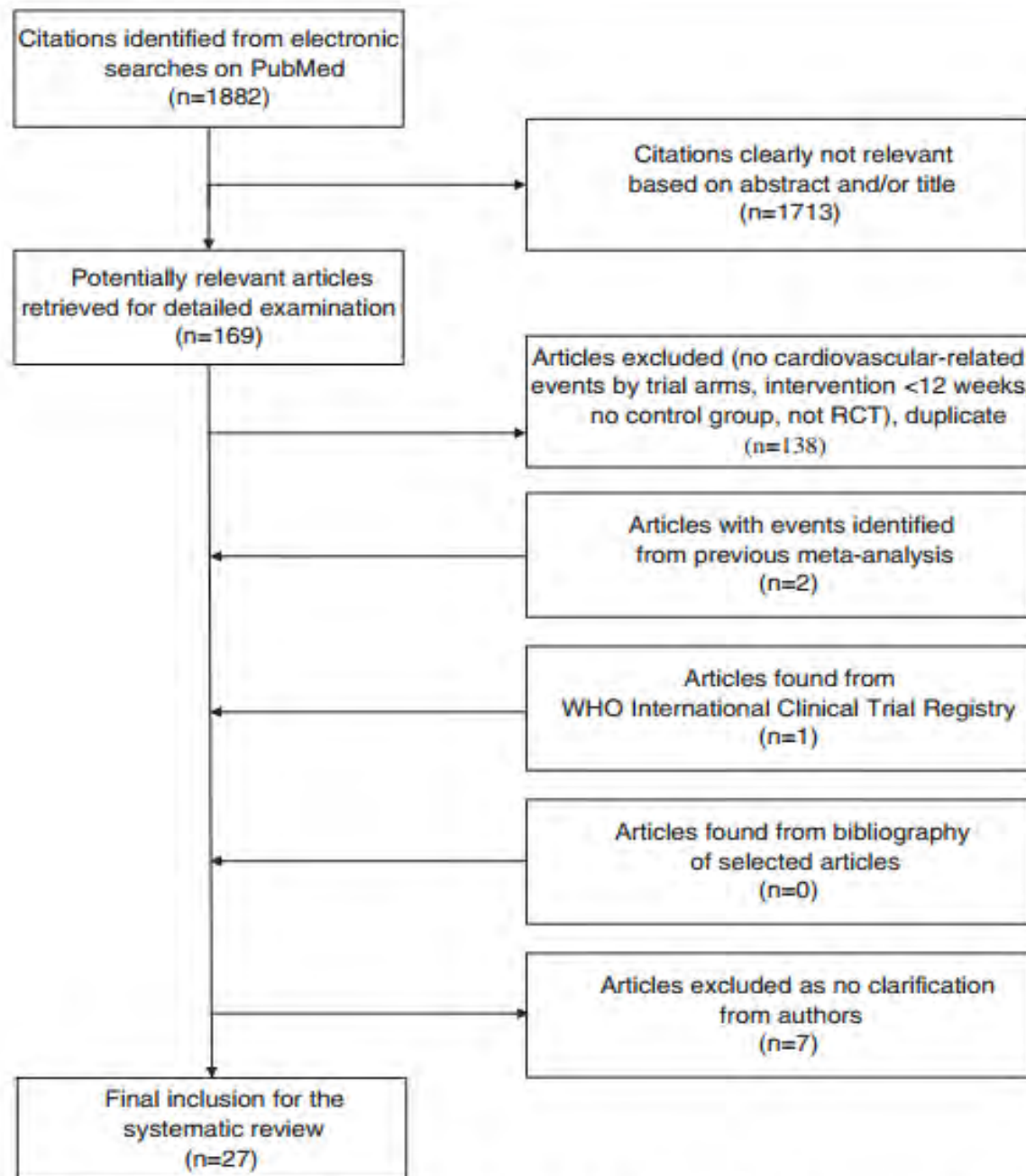
* Jinekomasti

* KVS yan etkileri

* Eritrositoz

* LDL'de artış, HDL'de azalma

* PSA artışı ve PCa gelişimi???



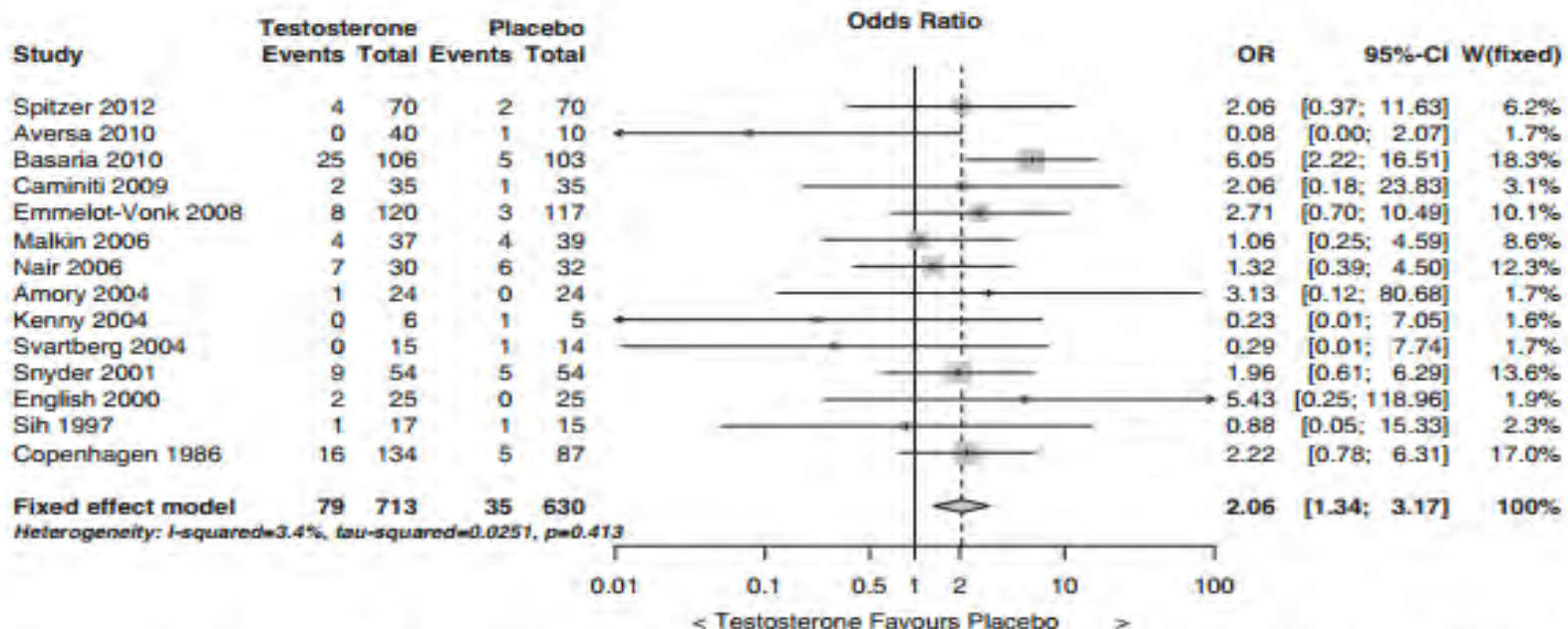
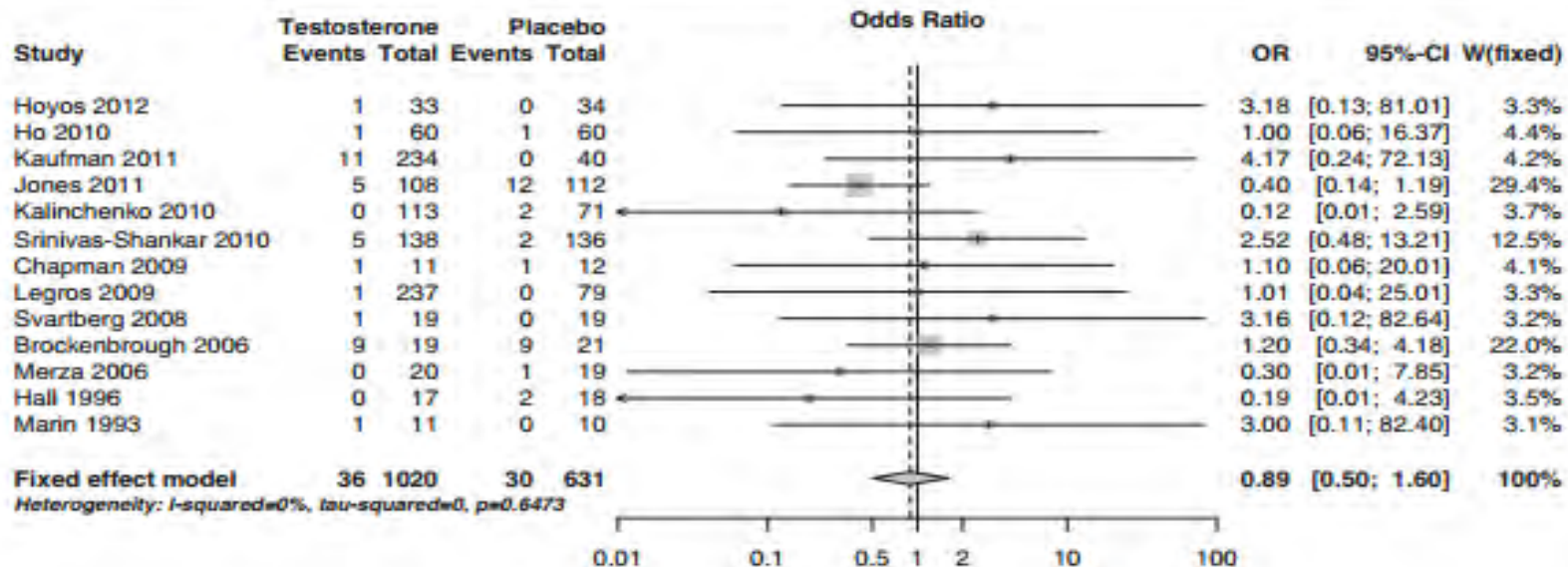


Table 3 Patients with a PSA concentration increase of >4 ng/mL.

Patient number.	Age, years	PSA, ng/ml baseline	PSA, ng/ml (month)	PSA, ng/ml (month)	Follow-up
2408*	26	0.2	4.5 (30)	0.8 (36)	Remained in the trial until study end; PSA 0.35 ng/mL
2001*	30	0.6	6.3 (66)	1.2 (66)	Remained in the trial until study end; PSA 1.0 ng/mL
2423*	46	1.4	4.5 (60)	2.5 (62)	Remained in the trial until study end; PSA 0.35 ng/mL
2528*	36	0.5	15.7 (12)	0.5 (18)	Discontinued (month 24) due to inconvenience; PSA 0.5 ng/mL
2418*	61	1.2	9.3 (6)	2.9 (12)	Discontinued (month 12) due to local tolerability; PSA 2.9 ng/mL
2102	49	0.8	6.8 (60)	5.9 (61)	Withdrawn (month 61); antibiotics (month 64); PSA 2.4 ng/mL
4213	59	1.6	4.2 (3)	5.4 (18)	Patient was withdrawn (month 18); PSA 5.4 ng/mL

*All five patients had prostatitis, which was resolved ≤ 6 months by antibiotic treatment.

Event	Testosterone		Pooled Odds Ratio	95% Confidence Interval
	Group: Adverse Event Rate per 1000 Patient-Years*	Placebo Group: Adverse Event Rate per 1000 Patient-Years*		
Prostate biopsies	38.7	2.8	1.87	0.84, 4.15
Prostate cancers	9.2	8.3	1.09	0.48, 2.49
PSA >4 ng/ml or 1.5 ng/ml increase during study	57.1	41.6	1.19	0.67, 2.09
Increase in IPSS score	5.5	2.8	1.08	0.46, 2.52
Acute urinary retention	2.2	0	0.99	0.40, 2.44
All prostate events	112.4	55.7	1.78 [†]	1.07, 2.95
Hematocrit >50%	64.5	2.8	3.69 [†]	1.82, 7.51
Atrial fibrillation/arrhythmia	9.2	2.8	1.22	0.53, 2.81
Myocardial infarction	7.4	8.3	0.99	0.44, 2.26
Chest pain/ischemia	7.4	8.3	0.93	0.39, 2.26
Coronary procedure/CABG	3.7	13.9	0.79	0.35, 1.79
Vascular events/cerebrovascular accidents	5.5	11.1	0.86	0.38, 1.95
All cardiovascular events	33.2	44.3	1.14	0.59, 2.20
Death	0	5.5	0.78	0.32, 1.93

Notes: *The rate per 1000 patient-years was calculated based on average study duration of 10 months, standardized to 1 year and multiplied by 1000.

[†]Odds ratios significantly different from placebo.

PSA = prostate-specific antigen; IPSS = International Prostate Symptom Score; CABG = coronary artery bypass graft.

Table 3 Unad

A) OM

Variable

Grade

Clinical stage

Initial treatment

B) PCSM

Duration of treatn
No TRT

≤30 days

31–60 days

>60 days

C) Use of salvag

Duration of treatn
No TRT

≤30 days

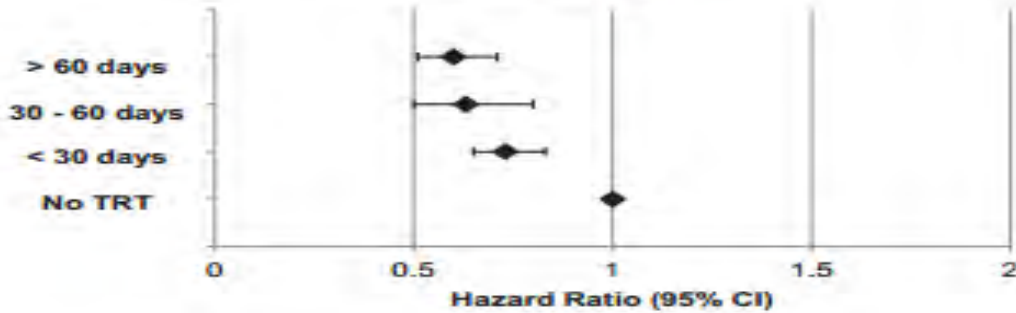
31–60 days

>60 days

RP = radical prostat

A

Overall Mortality



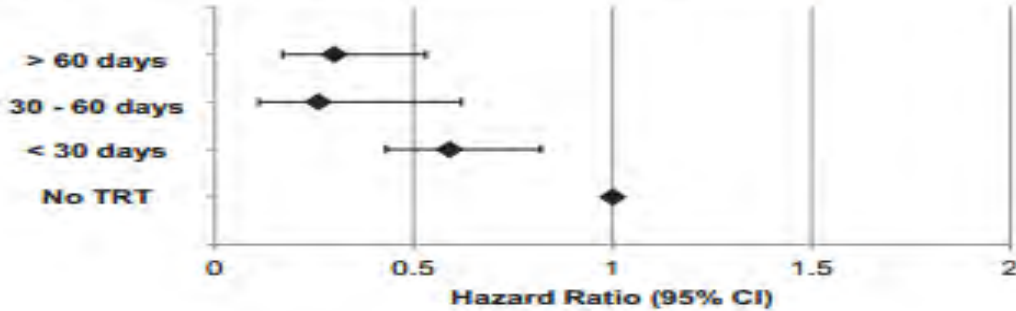
P value
propensity
weighted

0.56

0.58

B

Prostate Cancer Specific Mortality



0.98

P value
Reference

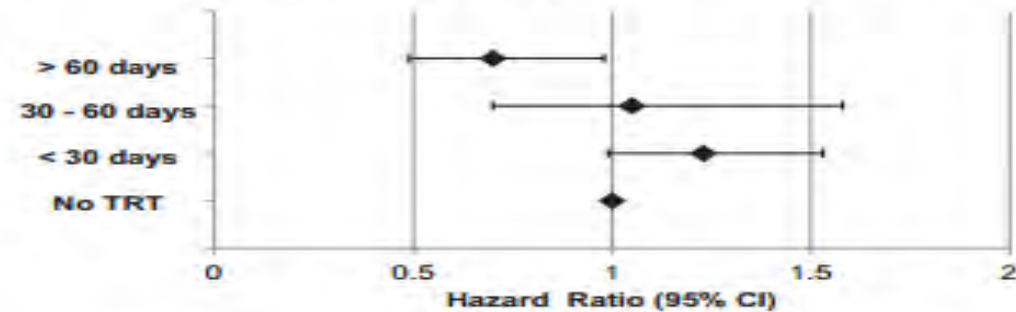
0.001

0.002

0.000

C

Use of Androgen Deprivation Therapy



P value
Reference

0.060

0.811

0.040

Figure 1 Adjusted association of the duration of TRT and (A) OM, (B) PCSM, and (C) use of salvage ADT.

	Tedavi başlangıcı	3. ay	6. ay	9. ay	12. Ay
KCFT	+	+	+	+	+
Lipid Profili ve Kardiyoloji	+	-	-	-	+
Prostat (PSA, PRM)	+	+	+	+	+
Hematoloji	+	+	+	+	+

* Günlük optimal D vitamini ihtiyacı yetişkinlerde 1500-2000 IU/gün

* Melatonin

* Vitamin D

* Growth Hormon

* Hayvansal ürünler (Yumurta, süt)

.....

* D vitamini düzeyinin <30 ng/ml olması tedavi gerektirir

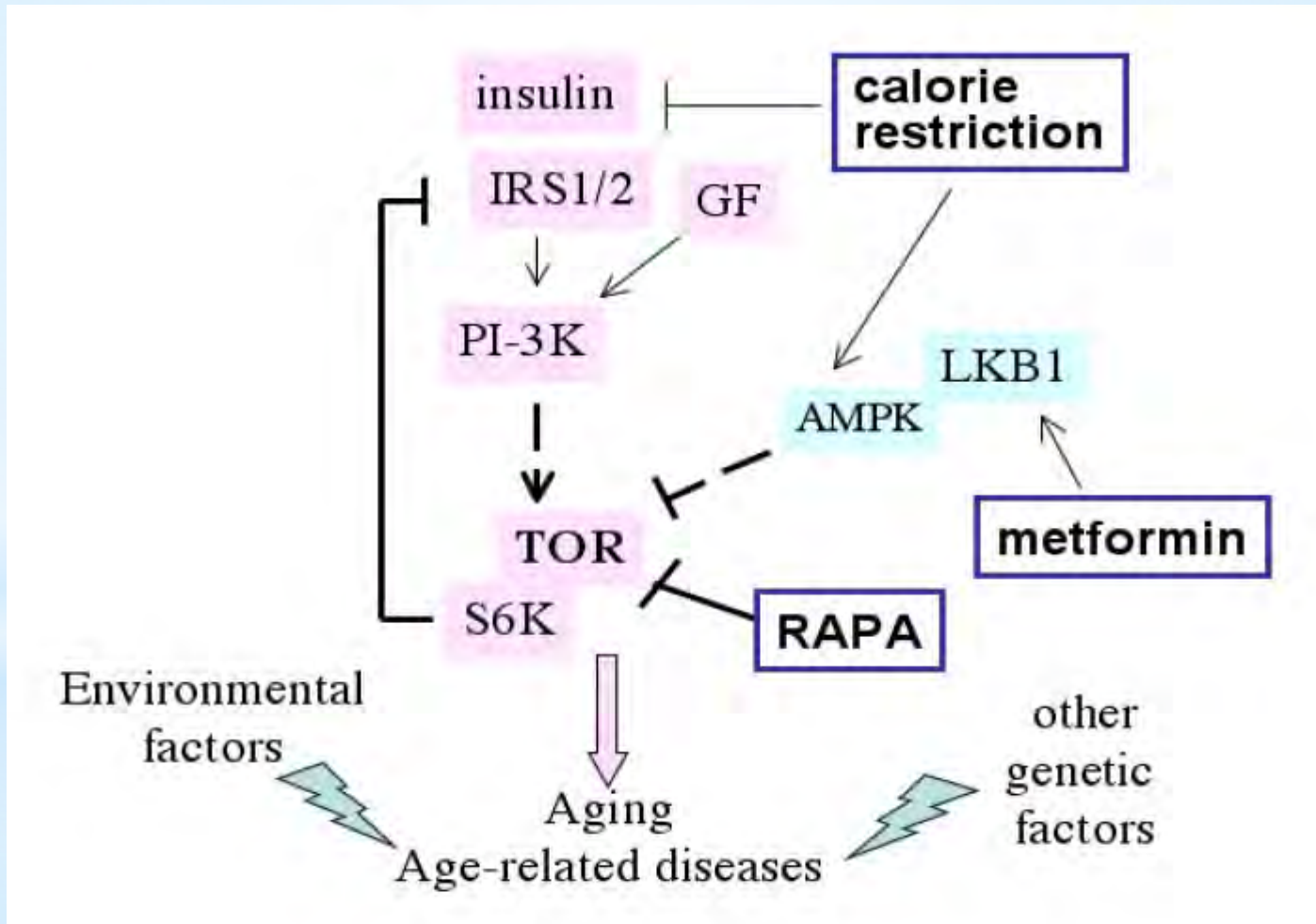
* 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml altında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesi yapılmalı

* 25(OH)D düzeyi 30 ng/ml altında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesine gerek yok

* Tedavide hedef serum 25(OH)D vitamini düzeyini 30-50 ng/ml seviyesinde tutulmalı



* Metabolizma Düzenleyici Ajanlar;



* *Metformin;*

- * İnsülin duyrallığını kontrol
- * Ateroskleroz inhibisyonu
- * Kanser gelişim kontrolü

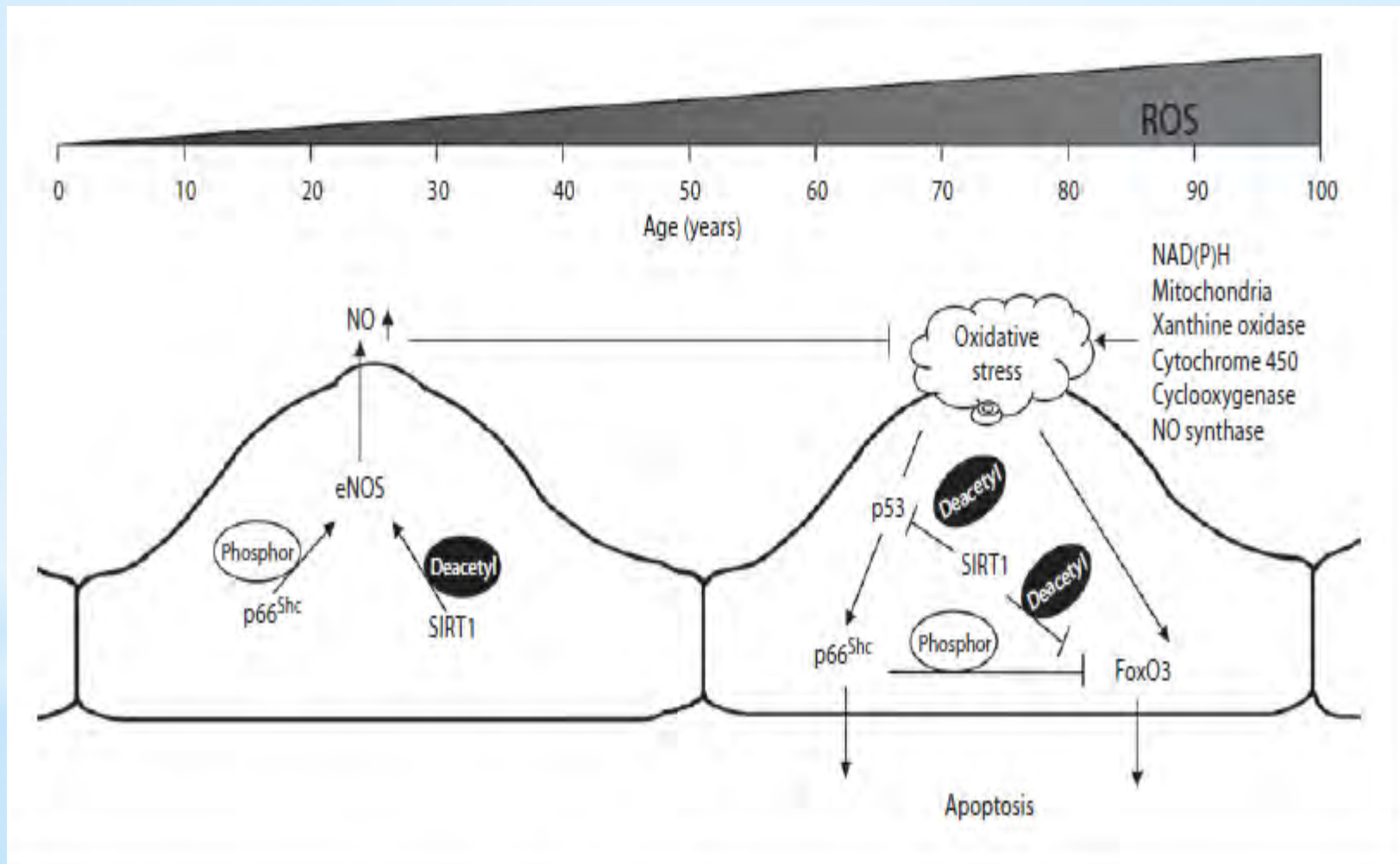
* *Rapamycin;*

- * Yağ dokudan lipit mobilizasyonu (lipolysis)
- * Arteriyel duvarda kolesterol birikimi inhibisyonu
- * İmmün süpresyon (!!!??)

* *Resveratrol;*

- * SIRT1 aktivasyonu (TOR ile aynı mekanizma üzerinden etkili)
- * İnsülin sensitivitesi artırıcı
- * Anti-oksidan

* Anti-Oksidanlar;



* Sentetik antioksidanlar

- * EUK-8 (SOD/Katalaz enzim aktivasyonu)
- * Eukarion (Se+Mg)
- * NAC

* Antioksidan vitaminler

- * Vitamin E
- * Askorbik asit (vitamin C)

* Karotenoidler

- * β -karoten
- * Likopen
- * Zeaksantin
- * Lutein
- * Violaksantin

* Etkileri;

- * Kas gücünü artırma
- * Aterosklerozun önlenmesi
- * Kanser gelişiminin önlenmesi
- * Kognitif fonksiyonların iyileştirilmesi
- * Fiziksel aktivite ve performansı artırma

* Tartışmalar;

- * ROS/Antioksidan&Yaşlanma süreci ilişkisi?***
- * Farklı antioksidanlar arası ilişki (Endokrin Jammer??)
- * Pro-oksidan/anti-oksidan arası ilişki??
- * Oksidan/anti-oksidan düzeyi??

* SONUÇ;

* *Male Rejuvenation* Amaç;

- * sağlıklı yaşamak
- * kendini mutlu hissetmek
- * çevre ile yarışma içinde olmak

* *Male Rejuvenation* Sorunlar;

- * endikasyon dışı kullanım
- * suprafizyolojik dozlarda kullanım
- * hekim bilgisi dışında ilaç kullanım
- * süreç yönetimi kim tarafından yapılmalı?
- * gıda takviyesi ve çeşitli ilaçlar (!!!) kullanımı

Comparison of Specialist vs. Non-specialist TRT providers

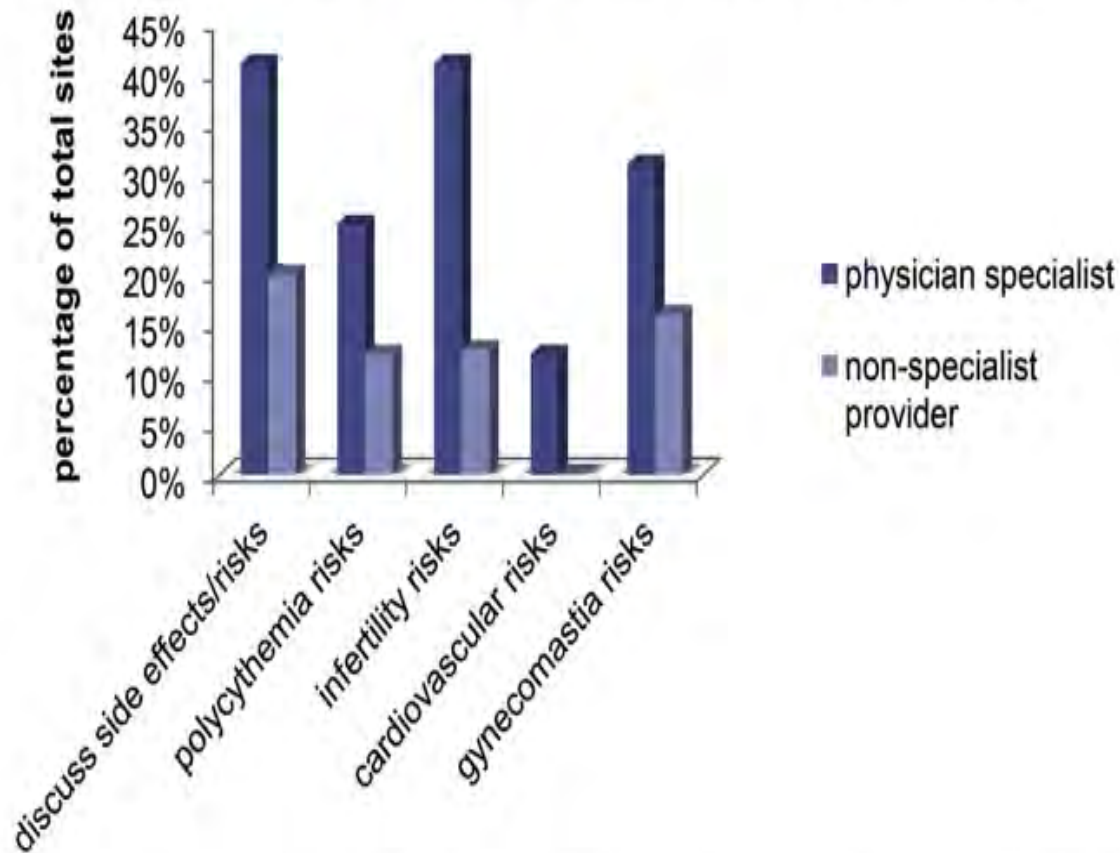


Figure 3. Percentage of Web sites with content regarding potential risks associated with testosterone replacement therapy, physician specialist vs nonspecialist. TRT, testosterone replacement therapy. (Color version available online.)

Güvenli ve Etkili Tedavi

* Birinci Amaç;

- * Fizyolojik dozlarda alınmalı
- * Biyolojik tanımlı hormonları alınmalı
- * En iyi ve en yaygın ürünü alınmalı
- * En güvenli ve en etkin yoldan alınmalı
- * Tüm eksiklikler düzeltilmeli
- * Tedaviye düzgün başlanmalı
- * Düzenli takip

* İkinci Amaç;

- * Diyet, çevresel etkenler ve yaşam tarzını düzenlenmeli
- * Doğru bilgi ve değerlendirme

ATATÜRK'ÜN GENÇLİĞE HİTABESİ

Ey Türk gençliği!

Birinci vazifen, Türk istiklâlini, Türk Cumhuriyet'ini, ilelebet, muhafaza ve müdafaa etmektir. Mevcudiyetinin ve istikbalinin yegâne temeli budur. Bu temel, senin, en kıymetli hazinendir. İstikbalde dahi, seni bu hazineden mahrum etmek isteyecek, dahilî ve haricî bedhahların olacaktır.

Bir gün, istiklâl ve cumhuriyeti müdafaa mecburiyetine düşersen, vazifeye atılmak için, içinde bulunacağın vaziyetln imkân ve şeraitini düşünmeyeceksin! Bu imkân ve şerait, çok nâmüsaıt bir mahiyette tezahür edebilir. İstiklâl ve cumhuriyetine kastedecek düşmanlar, bütün dünyada emsali görülmemiş bir galibiyetin mümessili olabilirler.

Cebren ve hile ile aziz vatanın, bütün kaleleri zaptedilmiş, bütün tersanelerine girilmiş, bütün orduları dağıtılmış ve memleketin her köşesi bilfil işgal edilmiş olabilir.

Bütün bu şeraitten daha efim ve daha vahim olmak üzere, memleketin dahilinde, iktidara sahip olanlar gaflet ve dalâlet ve hattâ hiyanet içinde bulunabilirler. Hatta bu iktidar sahipleri şahsî menfaatlerini, müstevlilerin siyasî emelleriyle tevhit edebilirler. Millet, fakr ü zaruret içinde harap ve bîtap düşmüş olabilir.

Ey Türk istikbalinin evlâdı!

İşte, bu ahval ve şerait içinde dahi, vazifen; Türk istiklâl ve cumhuriyetini kurtarmaktır!

Muhtaç olduğun kudret, damarlarındaki asil kanda, mevcuttur!

K. ATATÜRK 20 Ekim 1927

