

ERKEKLERE UYGULANAN DOĞUM KONTROL YÖNTEMLERİNDE SON GELİŞMELER

Ailenin uygulayacağı doğum kontrol yönteminde, erkeğin de bu programın risk ve faydalarını paylaşması gerektiği açıktır. Ama yine de, erkekler sorumluluklarını kabul etmeleri için gerekli eğitim verilmedikçe, tam olarak bu risk ve faydaları paylaşma sorumluluğu yerine gelmeyecektir. Bu gün dünyada yaklaşık 50 milyon erkek vasktomî'de karar kılmaktadır. Bu operasyonun herhangi bir zararlı etkisi yoktur.

Vasktomî, başarılı bir ameliyatla ortadan kaldırılabilirdiği ve kişi eski potansına kavuşabilirdiği halde, reversibl bir operasyon olarak kabul edilmez. Böylece, erkekler de kadınlarda olduğu gibi aynı seçim şansına sahiptirler. Yani uzun veya kısa dönemde kişinin sağlık durumunu ve libidoyu etkilemeksizin sperm fonksiyonunu ve sperm üretimini reversibl olarak baskılayabilecek doğum kontrol haplarını kullanmaları gerekmektedir.

SPERMATOGENEZİN HORMONAL BASKILANMASI

Androjen salgılanmasını engellemeksizin sperm yapımının hormonal yolla baskılanması güçtür. Androjen, eritropoez, protein metabolizması, kemik metabolizması ve libido gibi sekunder seks karakterlerinin kazanılmasında önemli role sahiptir. Leydik hücrelerinde steroid yapımı etkilenmeksizin spermatogenez baskılanamadıkça ya da doğum kontrol maddesinin kendisi androjenik olmadıkça, bu tip metodlar destek olarak androjen verilmesini gerektirecektir. Dahası, bu destek, androjen lokal olarak spermatogenezi stimüle etmeden androjene bağımlı sistemik fonksiyonları devam ettirmelidir. Ayrıca sperm yapımının baskılanmasına yönelik doğum kontrol yöntemleri, istendiğinde normale dönüştürülecek şekilde uzun süreli azospermiyi sağlamalıdır. Bu durum, yani uzun süre azospermiyi sağla-





ma şartı, oligospermi seviyesine kadar spermatogenez baskılanmış içindeki rezidüel spermin fonksiyon göstermediği ispatlanabilirse belki yumurtlayabilir. Bundan dolayı, sperm fonksiyonunun uygun in-vitro testle belirlenmesi, bu sahada ki araştırmaların en önemli konusudur.

Folikül Uyarıcı Hormon'un (FSH veya Folitropin) Selektif İnhibisyonu

Androjen yapımı engellenmeksizin FSH biyoaktivitesinin selektif olarak inhibisyonunun, spermatogenezin baskılanmasına neden olacağına inanılmaktadır. FSH'nin inhibisyonu için iki yaklaşım söz konusudur.

İlk yaklaşımda, maymunlarda yapılan FSH'a karşı aktif immunizasyon çalışmaları göstermiştir ki, reversibl FSH baskılanması tutarlı yol olacaktır. Fakat, Rhesus maymunlarında uzun süreli (4 yıldan fazla) yapılan aktif immunizasyon çalışmalarında, spermatogenezin azospermi seviyesine kadar baskılanmasında başarısız olunmuştur. Böylece immunizasyon yan etkiye neden olmasına ve androjen yapımını etkilememesine rağmen, FSH'nin selektif inhibisyonu tek başına spermatogenez baskılamada yetersiz kalacaktır. Hipofizektomi yapılmış maymunlardaki çalışmalar göstermiştir ki, bunun nedeni, testosteronun az da olsa spermatogenez devam ettirebilmesidir.

İkinci yaklaşım ise, stertoli hücreleri tarafından salgılandığı kabul edilen bir peptid olan ve özellikle eşeyssel bezlerden FSH salgılanmasını inhibe eden "İNHİBİN" in izolasyonudur.

Gonadotropin Salgılanmasının Steroidler Tarafından İnhibisyonu

FSH ve LH'nin, östrojen, androjen ve progesteron tarafından baskılanması, erkeklerde üremenin kontrolü için kullanılabilir. Östrojen spermatogenez oldukça etkili biçimde baskılamaktadır. Fakat, androjenin tedaviye eklenmesiyle bile, jinekometri gibi semptomlar bir risk teşkil etmektedir.

Testosteron propiyonat, sipiyonat ve erantat gibi eksojen testosteron esterleri, spermatogenez reversibl olarak baskılanmaktadırlar. Testosteron

enantat ile yapılan bir çalışmada, oligospermi veya azospermi elde edilmesi için haftada bir defa 250 mg testosteron erantat enjeksiyonu gerektiği sonucuna varılmıştır. Ciddi yan etkiler görülmemesine rağmen, kilo artışı, testislerde küçülme, akne, yağlı cilt veya az da olsa artmış hemoglobin konsantrasyonu tesbit edilmiştir.

Yapılan başka bir çalışma, erkeklerin, oral doğum kontrol haplarını enjeksiyona tercih ettiklerini göstermiştir. Fakat, spermatogenez baskılamada etkin oral androjen bileşiği yoktur. Bunun nedeni, oral alınan androjenin zayıf farmokokinetik özelliğiyle ilgili gibidir. Örneğin, oral testosteron undeanat verildikten 1-8 saat sonra plazmada testosteron piki görülmektedir. Fluoksimesteron ve mesterolon gibi sentetik oral androjenler, spermatogenez baskılamada etkisiz bulunmuştur. Metiltestosteronun ise, kuvvetli karaciğer toksisitesinden dolayı kullanımı yasaklanmıştır.

Bir antiandrojen olan siproteron, seksüel saldırgan kişilerin tedavisinde kullanılmaktadır. Asetat esteri, hipofizden gonadotropin salgılanmasının baskılanması yoluyla, spermatogenez engellemektedir. On haftanın üzerinde günlük 5-20 mg oral alınımında, sperm miktarını ve hareketini önemli ölçüde azaltmış ve infertilizasyona neden olmuştur. Ancak, androjenin eksikliğine bağlı, zararlı etkilerinden dolayı, tedavi uygulanamaz niteliktedir.

19-Nortestosteron (19NT), anabolik ve androjenik aktiviteye sahiptir. Ciddi herhangi bir yan etkisi olmaksızın, hemen hemen 20 yıldır kliniklerde kullanılmaktadır. Bunun üzerinde yapılan bir çalışmada, 25 hafta süreyle 1-3 hafta arayla intramuskuler yolla kişilere enjekte edilmiş ve plazma LH, FSH kontrasyonlarında kayda değer düşmeye neden olmuştur. Libida, potans veya serum lipid seviyesinde herhangi bir değişiklik olmaksızın, plazma testosteronu kontrasyon seviyesine kadar düşmüştür. Bu arada, hemoglobin ve eritrosit hacminde artış da kaydedilmiştir. Enjekte edilebilir tek steroid olan testosterondan daha iyi olmamasına rağmen, bu ümit verici sonuçtan dolayı 19NT hala kullanılmaktadır.

Klinik çalışmalarda, danazol ve değişik progestojen türevlerinin (amaç, hipofizin salgılama fonksiyonunu baskılamak) testosteron esterleriyle (amaç, androjen aktivitesinin replasmanı) kombinasyonları kullanılmıştır. Bu kombinasyonlar, ciddi yan etkiye sebep olmaksızın, reversibl azospermi ve oligospermiyi sağlamışlardır. Sonuçlar cesaret verici olduğu halde, farklı farmakokinetik özelliklere sahip iki steroid kombinasyonunun tekrarlanabilir sonuç oluşturduğu şüpheli olup uzun süre günde 600-800 mg steroid alınması da karaciğer fonksiyonları üzerinde ciddi reaksiyonlara neden oluyor gibidir.

Yapılan çalışmalarda, progesteron-testosteron kombinasyonlarından en uygunu olarak, 200 mg depo-medroksiprogesteron asetat+200 mg testosteron enantat veya testosteron sipiyonat bulunmuştur. İntramüsküler enjeksiyon olarak uygulanan bir kombinasyondur. Yan etki insidansı düşük olup, spermatogenezin baskılanmasında en iyi sonucu vermiştir. Libido ve potans üzerine de etkisi olmadığı gösterilmiştir. Fakat, bu kombinasyon bile uniform azospermiye neden olamamaktadır. Yani, etkinliği kesin değildir.

Kişilerin kendi kendilerine kullanabileceği doz rejimi geliştirmek amacıyla, bir Fransız gruba medroksiprogesteron asetat veya noretisteron oral olarak verilirken, aynı zamanda testosteron veya dihidrotestosteron da krem şeklinde percutan olarak uygulanmıştır. Kişilerin çoğunda sperm sayısı azospermi veya digospermi seviyesine kadar baskılandığı halde; tedavi görenlerin eşlerinde, kocalarından kendilerine temasla bulaşan testosteron kreminde dolayı androjenizasyon görülmüştür.

Birkaç aylık süre boyunca devamlı olarak yavaş testosteron salınımını sağlayan çok daha uzun etki süreli androjen hormonun geliştirilmesinin, bu sahadaki önemli buluşlarından biri olacağı açıktır.

Gonadotropin Salgılayıcı Hormon Analogları

Hipotalamusdan salgılanan, gonadotropin salgılayıcı hormon (Gn RH veya LH RH) yapısına çok benzer peptidler sentezlenmiştir. Bunların,



ya GnRH agonisti ya da GnRH antagonisti etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. GnRH agonist ve antagonistlerinin, gonadotropin salgılanmasının baskılanmasına bağlı olarak, testiküler fonksiyonu inhibe etme yeteneği araştırılmıştır. Ancak, yine kişiye destek testosteron verilmesi gerekmektedir.

GnRH agonistinin, enjeksiyonundan ziyade, sabit bir hızla salınması tercih edilmektedir ve bu insülin infüzyonu için geliştirilen ekstrakorporal mini osmotik pompa ile başarılmıştır. Önce, CH, FSH ve testosteronun plazma seviyesinde artma, sonra düşme olmuştur. Yine, androjen eksikliğine bağımlı bozuklukları ortadan kaldırmak için, enjeksiyon veya oral yolla androjen verilmesine gerek vardır. Bu durumda, GnRH 440 g gibi en yüksek dozda bile alımı azospermiye neden olmamaktadır. Muhtemelen, ara ara enjekte edilen testosteron spermatogenezini sürdürmektedir.

Hipofiz bezinde GnRH reseptörlerini kapatarak etki eden GnRH antagonistleri, hipofiz bezini dezensitize ederek, testis stimülasyonuna neden olan GnRH agonistlerinden daha başarılı gibidir. Plazma LH ve testosteron seviyesinde ani düşmeye neden olmakta, sperm miktarı azalmakta ve deney yapılan maymunların çoğu azospermik hale gelmektedir. Bu etki, reversibldir. Fakat, histamine bağlı periferik ödem gibi, GnRH antagonistlerinde bazı toksisite problemleri ortaya çıkmaktadır. Bunun için, gelecekte klinik kul-

lanıma geçilmeden önce, bu problem ve testosteronun klinik açıdan dikkatle izlenmesi gerekecektir. Peptid kaynaklı ilaçların vücutta salınımını sağlayacak biodegradol bir sistemin geliştirilmesi, ayrıca uzun süre spermatogenez baskılandıktan sonra, testis fonksiyonlarının normale dönmesi konusunun açıklığa kavuşması gerekmektedir.

SPERM OLUŞMASININ KİMYASAL MADDELERLE ENGELLENMESİ

α -klorohidrin'in S-enantiyometri ile 6-kloro-6-deoksiheksoz ve sükroz türevleri, spermin kapasitesini kazanmasını engeller. Bunu, gliseraldehit-3-fosfatdehidrogenaz enzimini inhibe ederek sağlarlar. Bu da, flogellumun, dolayısıyla spermin hareket kazanmasını engeller ve sonuçta infertilizasyona neden olur.

Ülseratif kolitte kullanılan salazosun ya piridin reversibl infertilizasyona neden olduğu gösterilmiştir. İki aydan daha kısa bir süre bu ilacı alan hastalarda, normal yoğunlukta semen oluşmuş ancak spermin hareketi engellenmiş ve anormal biçimde gelişmiştir. İlacın uzun süreli kullanımında sperm yoğunluğu düşmüş, ilacın kesilmesiyle bu etkiler ortadan kalkmıştır. Bu konuda yapılan çalışmalar, ilacın hem spermatogenez üzerine etkili olabileceğini, hem de epididimiste spermin hareket kapasitesini kazanabilmesi üzerine etkili olabileceğini göstermiştir.

Salazosülfapiridin bir türevi olan sülfapiridin, farelerde yapılan deneylerde, üreme yeteneği üzerinde hemen hemen ana bileşik kadar etkili olduğu gösterilmiştir.

GOSİPOL

Bazı özel pamuk türlerinin kök kabuklarında ve tohumlarında bulunan polifenolik bileşiktir. 1930'larda Çin'de bu tip tohumlardan elde edilen yağla yapılan yemeklerden dolayı, toplumda yaygın infertilizasyon görüldü. Önceleri, bunun menstrasyon düzensizliklerine bağlı olarak kadınlardan kaynaklandığı sanıldı. Fakat, sonra gosipolün erkeklerdeki antispermatojenik etkisine bağlı

olduğu gösterildi. Çalışmalar, gosipolün sadece sperm yapımını tamamen baskılamakla kalmayıp, şimdiki kadar diğer ilaçlarda görülmedik şekilde azosperminin devamını sağladığını göstermiştir.

Gosipolün, üreme hücrelerine, sitotoksik etkisi vardır. Erkeklerin % 1-4'ünde idrarla potasyum kaybına neden olmuş ve bunu takiben hipokalemi gelişmiştir. Bazı durumlarda, nöromusküler kavşakta düzensizlikler artmış ve geçici paralizasyon neden olmuştur.

Gosipolün (+) enantiyomeri etkisiz, (-) enantiyomeri aktiftir. Ancak, (-) enantiyometrin toksik ve yan etkisi olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

VASEKTOMİ

Vas deferensi bağlanan hayvanlarda gözlenen spermin antijenik yapısına karşı oluşan immün cevap, sağlığa zarar verecek boyutlara ulaşabilir.

"AŞILAMA"

Sperm yüzey membrasının bir parçasını oluşturan proteinlere karşı aşı geliştirmek de araştırılan bir yaklaşımdır. Fakat, sperm kanallarının etrafındaki hücre bariyerinden dolayı, antiserum antikorlarının hedef organa ulaşması güç olacaktır.

Kadın üreme yollarındaki sperme karşı kadının aşılama, daha kullanışlı bir yöntemdir. Ancak bunun erkeklerle yönelik metod olmaya-çağı açıktır.

SONUÇ

Gelecekte, epididimiste sperme etkili hapların geliştirilmesi tercih edilecektir. Bu tip haplar, erkeklerin hormonal durumunu etkilememeli, destek olarak androjen alımını gerektirmemelidir. Reversibl ve çabuk etkili olmalıdır.

*Kısaltarak çeviren: Ecz. Aygül BALCIOĞLU
Kaynak: Bulletin of the World Health Organization, 64(2), 151-158, 1986.*