



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΗΘΙΚΗ ΣΤΙΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ



**Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία**

**" ΑΝΔΡΙΚΗ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗ : ΔΙΚΑΙΩΜΑ ΤΟΥ ΑΡΡΕΝΟΣ ΚΑΙ ΒΙΟΗΘΙΚΗ  
ΘΕΩΡΗΣΗ"**

**υπό**

**ΝΙΚΟΛΑΟΥ Δ. ΚΟΛΙΤΣΑ**

Χειρουργού Ουρολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών  
«Δεοντολογία και Ηθική στις Βιοϊατρικές Επιστήμες»

Λάρισα, 2021

**Επιβλέπων:**

*Δημήτριος Μπαλτογιάννης, Αν. Καθηγητής Ουρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

- 1. Δημήτριος Μπαλτογιάννης, Αν. Καθηγητής Ουρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων,*
- 2. Κωνσταντίνος Νταφόπουλος, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας*
- 3. Γεώργιος Αντωνάκης, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών*

**Male Contraception : Men's right and bioethical view**

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη

Abstract

**Κεφάλαιο 1** Εισαγωγή

**Κεφάλαιο 2** Λύσεις από το παρελθόν

**Κεφάλαιο 3** Τεχνικές ανδρικής αντισύλληψης

3.1 Προφυλακτικά

3.2 Διακοπτόμενη συνουσία

3.3 Βασεκτομή

**Κεφάλαιο 4** Σκοπός της έρευνας

4.1 Σπερματογένεση

4.2 Ορμονική ανδρική αντισύλληψη

4.2.1 Τεστοστερόνη : Μελέτες αποτελεσματικότητας ως αντισυλληπτικό

4.2.2 Έρευνα για ανδρικό αντισυλληπτικό από του στόματος

4.2.3 Αντισυλληπτικά με άλλες μορφές χορήγησης

4.2.4 Ανταγωνιστές GnRH

4.3 Μη ορμονική ανδρική αντισύλληψη

4.4 Αγγειοαποφρακτικές τεχνικές

4.5 Αντισυλληπτικά εμβόλια

**Κεφάλαιο 5** Βιοηθικά διλήμματα

5.1 Θρησκευτικές αντιλήψεις

5.2 Υγεία

5.3 Οικονομικές επιπτώσεις

5.4 Νομοθεσία

**Κεφάλαιο 6** Συζήτηση

## Βιβλιογραφία

### Ανδρική αντισύλληψη : Δικαίωμα του άρρενος και βιοηθική θεώρηση

#### Περίληψη

Η αντισύλληψη είναι ένα θέμα που απασχολεί τον άνθρωπο από την αρχαιότητα. Έχουν δοκιμαστεί διάφορες τεχνικές ανά τους αιώνες οι οποίες εστιάζουν τόσο στην γυναίκα όσο και στον άνδρα.

Σκοπός της μελέτης είναι να γίνει ανασκόπηση στην βιβλιογραφία όσον αφορά την ανδρική αντισύλληψη, τις τεχνικές που έχουν χρησιμοποιηθεί καθώς και που προσανατολίζεται η έρευνα.

Εστιάζεται επίσης στα ηθικά ζητήματα, διλήμματα που ανακύπτουν από την αγωνιώδη προσπάθεια του ανθρώπου να ελέγξει την αναπαραγωγή, να επιλέξει την χρονική στιγμή που θα συμβεί με τον κατάλληλο σύντροφο. Γίνεται προσπάθεια ανάδειξης εάν είναι κοινωνικά αποδεκτή μια τέτοια επιθυμία και τι ενδεχόμενες αντιδράσεις προκαλεί.

Η αντισύλληψη για τους Δυτικούς εραστές είναι πρόβλημα αλλά για ένα μεγάλο αριθμό χωρών (κυρίως Ασία και Αφρική, Κίνα, Ινδία, Ινδονησία...) ο έλεγχος των γεννήσεων είναι ένα δράμα καθώς η ανεξέλεγκτη αύξηση του πληθυσμού έχει πολλές οικονομο-κοινωνικές επιπτώσεις.

Όσον αφορά την χώρα μας, εθνικό μας πρόβλημα είναι η υπογεννητικότητα και η γήρανση του πληθυσμού, από την άλλη το ατομικό άγχος εκατομμυρίων «ενεργών» Ελλήνων είναι να μη γίνουν γονείς χωρίς της θέληση τους.

Η έρευνα για την ανδρική αντισύλληψη ξεκίνησε πριν από περισσότερα από 60 χρόνια, και έχουν σημειωθεί αρκετές σημαντικές πρόοδοι την τελευταία δεκαετία. Στην εργασία μελετάται η πρόοδος στην ανάπτυξη της ανδρικής αντισύλληψης, τις προκλήσεις και τους περιορισμούς που αντιμετωπίζει ο τομέας, και επισημαίνονται πρόσφατες πολλά υποσχόμενες μελέτες και προσδοκίες για μελλοντικές προοπτικές.

#### Abstract

Male Contraception has been a concern since antiquity. Various techniques have been tried over the centuries that focus on both women and men.

The purpose of the study is to review the literature on male contraception, the techniques used and the research orientation.

We will also focus on ethical issues, dilemmas that arise from man's anxious attempt to control reproduction, to choose the time when it will happen and the right partner. We will try to highlight whether such a desire is socially acceptable and what possible reactions it provokes.

Contraception is a problem for Western lovers but for a large number of countries (mainly Asia and Africa, China, India, Indonesia...) birth control is a drama as the uncontrolled population growth has many economic and social consequences.

As far as our country is concerned, our national problem is the low birth rate and the aging of the population, on the other hand the individual anxiety of millions of "active" Greeks is not to become parents.

Research into male contraception began more than 60 years ago, and some significant advances have been made in the last decade. Here, we look at the progress in the development of male contraception, the challenges and limitations facing the sector, point out recent promising studies and speculation for future prospects.

## Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

Παγκοσμίως υπάρχει μια μεγάλη ανάγκη να αντιμετωπιστούν τα συνεχιζόμενα υψηλά ποσοστά κυήσεων καθώς και των ανεπιθύμητων κυήσεων. Εκτιμάται ότι το 44% των εγκυμοσύνων είναι ανεπιθύμητες, με περισσότερες από τις μισές από αυτές να καταλήγουν σε άμβλωση[1]. Αυτό θέτει τις γυναίκες σε κίνδυνο, για ιατρικές πράξεις που θα μπορούσαν να προληφθούν, παρά την ποικιλία των γυναικείων αντισυλληπτικών επιλογών.

Εκατομμύρια γυναίκες υποβάλλονται σε μη ασφαλείς αμβλώσεις ετησίως, που είναι πολλές φορές ακόμη και θανατηφόρες[2]. Μια πρόσφατη μελέτη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) διαπίστωσε ότι οι γυναίκες αυτές, στα 2/3 είτε δεν χρησιμοποιούσαν αντισύλληψη είτε δεν ήταν αξιόπιστη η μέθοδος[3].

Η χρήση αντισυλληπτικών συχνά διακόπτεται λόγω της ανησυχίας για την υγεία τους, των παρενεργειών και της αποτυχίας της αντισύλληψης. Στα ζευγάρια αυτά υπάρχουν περιορισμένες εναλλακτικές αναστρέψιμες μέθοδοι για την πρόληψη ανεπιθύμητων κυήσεων[3].

Διάφορες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την επιθυμία τόσο των ανδρών όσο και των γυναικών για νέα ανδρικά αντισυλληπτικά. Η τελική διαθεσιμότητα ανδρικών αντισυλληπτικών θα μπορούσε να έχει σημαντικό αντίκτυπο στη μείωση των παγκόσμιων ποσοστών ακούσιας εγκυμοσύνης και θα αποτελεί ένα βήμα προς την αναπαραγωγική δικαιοσύνη και μεγαλύτερη ισότητα στον οικογενειακό προγραμματισμό.

Αν και έχει σημειωθεί μικρότερη πρόοδος στην ανάπτυξη μη ορμονικών ανδρικών αντισυλληπτικών, οι δυνητικά αναστρέψιμες μέθοδοι αγγειοαποφρακτικής βρίσκονται επί του παρόντος σε κλινικές δοκιμές σε ορισμένες χώρες[4].

Τα εμπόδια στην ανάπτυξη ανδρικών αντισυλληπτικών μεθόδων περιλαμβάνουν την απουσία επενδύσεων από φαρμακευτικές εταιρείες, ανησυχίες σχετικά με παρενέργειες των ορμονικών μεθόδων και έλλειψη σαφούς αναστρεψιμότητας και αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητας μη ορμονικών μεθόδων[4].

## Κεφάλαιο 2 Λύσεις από το παρελθόν

Η ίδια αγωνία και ανησυχία για μία προγραμματισμένη εγκυμοσύνη καθώς και ο έλεγχος των γεννήσεων απασχολεί την ανθρωπότητα από την αρχαιότητα.

Περιγραφές προσπάθειας ελέγχου των γεννήσεων αποτυπώνονται σε αιγυπτιακό πάπυρο το 1550 π.Χ. και το 1850 π.Χ. Τοποθετούνται στον κόλπο της γυναίκας, προ της επαφής, μέλι, φύλλα ακακίας και λινάρι στοχεύοντας στην ακινητοποίηση των σπερματοζωαρίων.[4] Επιπρόσθετα, αρχαία αιγυπτιακά σχέδια δείχνουν τη χρήση προφυλακτικών[5].

Επιπρόσθετα, στην Αρχαία Ελλάδα το σύλφιο χρησιμοποιούνταν ως αποτελεσματικό αντισυλληπτικό μέσο και για τον λόγο αυτόν, η συγκομιδή του γινόταν μέχρι

εξαντλήσεως[6]. Ενώ μία από τις παλιότερες παρατηρήσεις προέρχεται από τον Ιπποκράτη. Είχε διαπιστώσει ότι οι όρχεις έχουν χαμηλότερη θερμοκρασία από το υπόλοιπο σώμα και ότι ο άνδρας με πυρετό δεν είναι γόνιμος. Αιώνες αργότερα αποδείχθηκε ότι πράγματι το σπέρμα παύει να παράγεται πάνω από την θερμοκρασία των 37°C[6].

Αναφορές για το προφυλακτικό έχουμε περίπου τον 17ο αιώνα. Χρησιμοποιήθηκαν έντερα ζώου και είχε μία διπλή δράση, όπως και στις μέρες μας, αντισυλληπτική αλλά και προφυλακτική έναντι των σεξουαλικών νοσημάτων με κυριότερο την σύφιλη, η οποία ήταν πολύ θανατηφόρα την εποχή εκείνη. Αλλά δεν υπήρξε ιδιαίτερα δημοφιλής τεχνική.

Ο Καζανόβα, γνωστός γυναικοκατακτητής, (1725-1798), κατά τη διάρκεια της Αναγέννησης χρησιμοποιούσε κάλυμμα από δέρμα προβάτου για την αποφυγή ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης. Ωστόσο, η γενική διαθεσιμότητα των προφυλακτικών εμφανίστηκε τον 20ο αιώνα[4]. Το 1909, ο Ρίτσαρντ Ρίχτερ δημιούργησε το πρώτο ενδομήτριο μηχανήμα από κοιλιά μεταξοσκώληκα, που αναπτύχθηκε περισσότερο και προωθήθηκε στη Γερμανία στα τέλη της δεκαετίας του 1920[7].

### **Κεφάλαιο 3 Τεχνικές ανδρικής αντισύλληψης**

Οι τρόποι αντισύλληψης που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι :

- Διακοπτόμενη Συνουσία και Περιοδική Αποχή
- Προφυλακτικά
- Βασεκτομή

Η πιο συχνή μέθοδος στον αναπτυγμένο κόσμο είναι τα προφυλακτικά και τα αντισυλληπτικά διά στόματος και στη Λατινική Αμερική και Ασία είναι η στείρωση[8].

Γενικά στον αναπτυσσόμενο κόσμο, το 35% του ελέγχου των γεννήσεων γίνεται μέσω της γυναικείας στείρωσης, το 30% με ενδομήτρια αντισύλληψη, το 11% με προφυλακτικά και το 4% με ανδρική στείρωση[8].

#### **3.1 Προφυλακτικά**

Το προφυλακτικό συγκρατεί το σπέρμα, εμποδίζοντας την εναπόθεση του στον κόλπο. Αν και πρωταρχικός σκοπός είναι η αποφυγή μιας ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης, βασικό πλεονέκτημα αποτελεί η σύγχρονη προστασία από τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα (τον HPV, HIV, έρπητα, κολπίτιδες, κυστίτιδες κλπ). Επίσης, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι τα προφυλακτικά έχουν υψηλό ποσοστό αποτυχίας, σχεδόν 13%, με τακτική χρήση[9].

Από την άλλη βασικό μειονέκτημα αποτελεί ο κίνδυνος ρήξης αν και αυτό συμβαίνει στο 3% των περιπτώσεων και πιο σπάνια η αλλεργία στο υλικό, το latex. Οι πιο συχνές αιτίες της ρήξης αποτελούν η τριβή, η ποιότητα κατασκευής καθώς και η λάθος τοποθέτηση[9].

Επιπλέον, ορισμένοι άνδρες αντιπαθούν τα προφυλακτικά επειδή πιστεύουν ότι τα προφυλακτικά είτε μειώνουν τη σεξουαλική ευχαρίστηση είτε είναι δύσκολο να χρησιμοποιηθούν[10].

Γενικότερα, πρόκειται για μία ασφαλής και φθηνή επιλογή. Άμεσα διαθέσιμη σχεδόν παντού, χωρίς παρενέργειες, πλήρως αναστρέψιμη μέθοδος και χρησιμοποιείται από άντρες όλων των ηλικιών[9].

### **3.2 Διακοπτόμενη συνουσία και αποχή**

Η αρχαιότερη μέθοδος αντισύλληψης αποτελεί η διακοπτόμενη συνουσία και η σεξουαλική επαφή ολοκληρώνεται πριν από την εκσπερμάτιση (ουσιαστικά το πέος αποσύρεται πριν την εκσπερμάτιση στον κόλπο ) [11].

Γενικά, το 3% των ζευγαριών χρησιμοποιεί την διακοπτόμενη συνουσία ως αντισυλληπτική μέθοδο[12]. Βασικό μειονέκτημα της μεθόδου είναι η μη σωστή και έγκαιρη εκτέλεση της απόσυρσης[11]. Όταν αποτελεί την μοναδική αντισυλληπτική τεχνική αποτυγχάνει σε ποσοστό, κατά το πρώτο έτος, που κυμαίνονται από 4% με πλήρη χρήση έως 27% με τυπική χρήση[11].

Επιπρόσθετα, σημαντικό μειονέκτημα αποτελεί η σύσταση των προσπερματικών υγρών. Δεν είμαστε απόλυτα σίγουροι για την παρουσία σπερματοζωαρίων αφού κάποιες έρευνες δεν βρίσκουν σπερματοζωάρια[13], αλλά μία μελέτη διαπίστωσε την παρουσία σπερματοζωαρίων σε 10 από τους 27 εθελοντές[14].

Συνδυαστικά, πολλά ζευγάρια χρησιμοποιούν την διακοπτόμενη συνουσία και την αποχή (αποφυγή σεξουαλικών επαφών κατά τη διάρκεια των γόνιμων ημερών). Η αποχή χρησιμοποιείται από το 3.6% των γυναικών που βρίσκονται σε ηλικία τεκνοποίησης, με ποσοστά που φτάνουν το 20% σε περιοχές της Νότιας Αφρικής[15].

### **3.3 Βασεκτομή**

Η βασεκτομή είναι η χειρουργική και η οριστική λύση της ανδρικής αντισύλληψης. Πρόκειται για αμφοτερόπλευρη διατομή ή απολίνωση των σπερματικών πόρων.

Αν και στην Ελλάδα αποτελεί σπάνια μέθοδο αντισύλληψης, σε παγκόσμιο επίπεδο είναι αρκετά διαδεδομένη. Σε υψηλά ποσοστά χρησιμοποιείται στην Νέα Ζηλανδία 25%, στην Κίνα 12% ενώ στις ΗΠΑ 11%[16].

Πραγματοποιούνται περίπου 500.000 βασεκτομές στις Ηνωμένες Πολιτείες ετησίως και σε όλο τον κόσμο υπολογίζεται πάνω από 50 εκατομμύρια άνδρες έχουν υποβληθεί στη διαδικασία[17].

Θεωρείται γενικά ως ασφαλής επέμβαση και βέλτιστη σχέση κόστους – απόδοσης ενώ η μη έκθεση της γυναίκας στους κινδύνους της ορμονικής αντισύλληψης είναι ένα ακόμη πλεονέκτημα της τεχνικής.

Η Βασεκτομή είναι εξαιρετικά αποτελεσματική σε ποσοστό 100% αλλά με κυριότερο μειονέκτημα την δυσκολία στην αναστρεψιμότητα καθώς σε ένα μεγάλο ποσοστό αποτυγχάνει η επέμβαση αποκατάστασης της βατότητας του σπερματικού πόρου. Το 2-5% των ανδρών που έχουν υποστεί βασεκτομή ζητούν την αποκατάσταση της βατότητας του σπερματικού πόρου, συνήθως λόγω του νέου γάμου. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί στο 30% έως 60% των περιπτώσεων[16]. Για αυτούς τους λόγους, η βασεκτομή δεν μπορεί να συνιστάται ως μια πραγματικά αναστρέψιμη μέθοδος. Ορισμένοι ουρολόγοι συνιστούν την κατάψυξη ενός δείγματος σπέρματος πριν από



τη διαδικασία. Οι βασεκτομές είναι πιο κατάλληλες για άνδρες που δεν επιθυμούν μελλοντική γονιμότητα.

Υπάρχουν λίγες και βραχυπρόθεσμες επιπλοκές όπως πόνος (29%), αιμορραγία (14%), σπερματικά κοκκιώματα (25%), λοίμωξη (3,5%) και κάποιες μακροπρόθεσμες επιπλοκές: χρόνιο άλγος (6%), χρόνια επιδιδυμίτιδα (3%). Συχνά αναπτύσσονται αντισπερματικά αντισώματα 50-70%, που είναι πιθανό να επηρεάσουν αρνητικά την γονιμότητα. Ως αίτια μη επίτευξης εγκυμοσύνης μετά την αποκατάσταση αποτελούν η δυσλειτουργία της επιδιδυμίδας, η ανάπτυξη αντισπερματικών αντισωμάτων, η μικροχειρουργική τεχνική που χρησιμοποιήθηκε, η εμπειρία του χειρουργού, η τεχνική της απολίνωσης, ο χρόνος από την επέμβαση και η ανάπτυξη σπερματικών κοκκιωμάτων[18].

Τέλος, μειονεκτήματα αποτελούν η μη αποφυγή των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων και η μη καθολική αποδοχή της μεθόδου από τον ανδρικό πληθυσμό.

## **Συσκευή «IntraVasDevice»**

Ο μηχανισμός αυτός παρέχει μια εναλλακτική μέθοδο προσωρινής στέρωσης σε σχέση με την βασεκτομή, μέσω δύο φυσιγγίων σιλικόνης που φράζουν τη δίοδο του σπέρματος στους όρχεις και μπορούν να αφαιρεθούν αν ο χρήστης τους αλλάξει γνώμη[19].

Μετά από έξι μήνες ποσοστό 92% των ανδρών δεν παρήγαγαν σχεδόν καθόλου σπέρμα. Έρευνες σε ζώα έδειξαν επιστροφή της γονιμότητας έπειτα από ολιγόχρονο χρήση, αλλά δεν υπάρχουν ακόμη στοιχεία για τη γονιμότητα ύστερα από μακροχρόνια χρήση[19].

## **Κεφάλαιο 4 Σκοπός της έρευνας**

### **4.1 Σπερματογένεση**

Το αναπαραγωγικό σύστημα άρρενος βασίζεται στον άξονα υποθαλάμου, υπόφυσης και γονάδων (όρχεις). Από τον υποθάλαμο παράγεται εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (GnRH), η οποία διεγείρει την υπόφυση να εκκρίνει γοναδοτροπίνες (ωοθυλακιοτρόπο και ωχρινοποιητική ορμόνη) στη κυκλοφορία του αίματος[20].

Στον άνδρα η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH, Follicle-Stimulating Hormone) δρα στα κύτταρα Sertoli προάγοντας την ωρίμανση των σπερματοζωαρίων. Ενώ η ωχρινοποιητική ορμόνη (LH, Luteinizing Hormone) μέσω των κυττάρων Leydig προάγει την έκκριση τεστοστερόνης από τους όρχεις[21].

Τα σπερματοζωάρια μετά την παραγωγή τους ακολουθούν την αποχετευτική οδό του σπέρματος, η οποία αποτελείται από τις επιδιδυμίδες, τους σπερματικούς πόρους, τις σπερματοδόχες κύστες, τους εκσπερματικούς πόρους και την ουρήθρα. Στον όρχι γίνεται η ωρίμανση των σπερματοζωαρίων αλλά την γονιμοποιητική τους ικανότητα την αποκτούν κατά την παραμονή και διέλευση από την επιδιδυμίδα[22].

Συνοπτικά, μελετώνται 3 πιθανές φαρμακολογικές προσεγγίσεις στην ανδρική αντισύλληψη :

1. παρέμβαση στην παραγωγή των σπερματοζωαρίων απευθείας στον όρχι
2. παρέμβαση στην επιδιδυμίδα κατά την απόκτηση των γονιμοποιητικών ικανοτήτων των σπερματοζωαρίων
3. παρέμβαση στην δίοδο των σπερματοζωαρίων, στους σπερματικούς πόρους - απόφραξη

#### **4.2 Ορμονική Ανδρική Αντισύλληψη - καταστολή της σπερματογένεσης**

Η ορμονική ανδρική αντισύλληψη διακόπτει τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων για να καταστείλει τη σπερματογένεση.

Για την φυσιολογική σπερματογένεση απαιτείται υψηλή συγκέντρωση ενδοορχικής τεστοστερόνης (περίπου 100 φορές μεγαλύτερη από αυτή στο αίμα). Η εξωγενής τεστοστερόνη καταστέλλει την παραγωγή GnRH, LH και FSH οδηγώντας σε καταστολή της παραγωγής ενδοορχικής τεστοστερόνης και κατά συνέπεια, καταστέλλει την σπερματογένεση.

Η προσθήκη μιας προγεστίνης στην τεστοστερόνη αυξάνει τόσο την ταχύτητα όσο και την έκταση της καταστολής της απελευθέρωσης FSH και LH[23] και μπορεί να έχει πρόσθετες άμεσες, ανασταλτικές επιδράσεις στους όρχεις[24].

Η ενδομυϊκή τεστοστερόνη, ως εξωγενές ανδρογόνο, συνδέεται με τους υποδοχείς ανδρογόνων στον εγκέφαλο και στους μη γοναδικούς περιφερειακούς ιστούς, διατηρώντας τις λειτουργίες των ανδρογόνων όπως η μυϊκή μάζα και η λίμπιντο στον άνδρα[24] .

##### **4.2.1 Τεστοστερόνη : Μελέτες αποτελεσματικότητας ως αντισυλληπτικό**

Οι «μελέτες αποτελεσματικότητας» αντισυλληπτικών είναι κλινικές δοκιμές στις οποίες τα εγγεγραμμένα ζευγάρια χρησιμοποιούν αποκλειστικά, στην υπό μελέτη, μέθοδο αντισύλληψης.

Ο πειραματικός παράγοντας πρέπει πρώτα να αποδειχθεί ότι είναι ασφαλής σε παρατεταμένη χορήγηση, ενώ επιτυγχάνεται η μέγιστη καταστολή της FSH και της LH[25]. Η ορμονική μέθοδος πρέπει να καταστέλλει την παραγωγή σπερματοζωαρίων σε επίπεδα αρκετά χαμηλά ώστε να είναι αποτελεσματική ως αντισυλληπτικό[26].

Οι υγιείς άνδρες έχουν πάνω από 15.000.000 σπερματοζωάρια ανά ml εκσπερμάτισης. Οι αναλύσεις δεδομένων από πρώιμες μελέτες αποτελεσματικότητας ανδρικής αντισύλληψης έδειξαν ότι η αζωοσπερμία (πλήρης απουσία σπερματοζωαρίων στην εκσπερμάτιση) δεν απαιτείται για αποτελεσματική αντισύλληψη. Η σοβαρή ολιγοσπερμία (λιγότερο από 1-3.000.000 σπερματοζωάρια ανά ml εκσπερμάτισης) είναι σύμφωνη με την αποτελεσματική ανδρική αντισύλληψη, με ποσοστά αποτελεσματικότητας παρόμοια με τα γυναικεία αντισυλληπτικά[26].

Τα εγγεγραμμένα ζευγάρια υποβάλλονται πρώτα σε μια «φάση καταστολής», κατά τη διάρκεια της οποίας απαιτείται να χρησιμοποιούν εναλλακτικούς αντισυλληπτικούς παράγοντες ταυτόχρονα με το υπό έρευνα προϊόν μέχρι ο άνδρας να πετύχει ένα προκαθορισμένο όριο αριθμού σπερματοζωαρίων (συνήθως  $<1.000.000$  σπερματοζωάρια/mL στην εκσπερμάτιση). Αυτό πληροί τις προϋποθέσεις για την είσοδο του ζευγαριού στη «φάση αποτελεσματικότητας» της μελέτης, οπότε το ζευγάρι βασίζεται αποκλειστικά στο ερευνητικό προϊόν για αντισύλληψη, με ταυτόχρονη παρακολούθηση της συγκέντρωσης των σπερματοζωαρίων.

### **Ενανθική τεστοστερόνη**

Πραγματοποιήθηκαν δύο μελέτες αποτελεσματικότητας από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Και στις δύο μελέτες, οι άνδρες έλαβαν εβδομαδιαίες ενδομυϊκές (i.m) ενέσεις 200 mg ενανθικής τεστοστερόνης, διπλάσια της δόσης που απαιτείται για τη φυσιολογική υποκατάσταση τεστοστερόνης.

Στην 1<sup>η</sup> μελέτη, το όριο για την είσοδο στη φάση της αποτελεσματικότητας ήταν η αζωοσπερμία, την οποία πέτυχε το 70% των ανδρών[26]. Ενώ στη 2<sup>η</sup> σοβαρή oligoζωοσπερμία ( $\leq 3.000.000/\text{mL}$ ), την οποία πέτυχε το 98% των ανδρών[25].

Είχαν υψηλή αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα, με ποσοστό αποτυχίας 1,4%. Μεταξύ των ανδρών των οποίων οι συγκεντρώσεις σπέρματος καταστέλλονταν σε  $\leq 1.000.000/\text{mL}$ , το ποσοστό εγκυμοσύνης ήταν 0,7 ανά 100 άτομα-έτη. Αυτά τα ευρήματα καθόρισαν το όριο στόχο του  $\leq 1.000.000/\text{mL}$  που χρησιμοποιείται προκειμένου να επιτευχθεί η φάση αντισυλληπτικής αποτελεσματικότητας.

Το σχήμα θεωρήθηκε σχετικά μη αποδεκτό λόγω των παρενεργειών όπως ακμή, αύξηση βάρους, αλλαγές στη λίμπιντο, αλλαγές διάθεσης, δυσφορία στο σημείο της ένεσης και ηπατική δυσλειτουργία.

### **Ενδεκανοϊκή τεστοστερόνη**

Χορηγήθηκε ενδεκανοϊκή τεστοστερόνη (μακροχρόνιας δράσης), με στόχο τη μείωση της συχνότητας των ενέσεων (μηνιαίες αντί εβδομαδιαίες).

Δύο μελέτες αυτού του σχήματος με διαφορετικά κατώτερα επίπεδα αριθμού σπερματοζωαρίων. Στην 1<sup>η</sup> μελέτη, το 97% των ανδρών καταστέλλεται σε  $<3.000.000/\text{mL}$ [27] και στη 2<sup>η</sup> μελέτη το 95% των ανδρών καταστέλλεται σε  $\leq 1.000.000/\text{mL}$ [28].

Από τη μία μεριά υπήρξε καλή αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα (ποσοστά αποτυχίας 1,1-2,3%), από την άλλη παρατηρήθηκε το φαινόμενο της σπερματογενούς ανάκαμψης (όταν ο αριθμός των σπερματοζωαρίων αυξάνεται, προσωρινά, πάνω από το όριο κατά τη φάση της αποτελεσματικότητας), το οποίο πιθανότατα ευθύνεται για τις λίγες κυήσεις που παρατηρήθηκαν. Επίσης, οι παρενέργειες παρέμειναν οι ίδιες.

### **Συνδυασμός τεστοστερόνης-προγεστίνης**

Η προσθήκη μιας προγεστίνης σε ένα ανδρογόνο βοηθά στην καταστολή της σπερματογένεσης και επιτρέπει τη φυσιολογική δοσολογία του ανδρογόνου, μειώνοντας πιθανές ανεπιθύμητες ανδρογόνες επιδράσεις.

Σε μια μελέτη χρησιμοποιήθηκαν εμφυτεύματα τεστοστερόνης και ενέσεις ενδομυϊκές depot οξικής μεδροξυπρογεστερόνης (προγεστερόνης) που χορηγήθηκαν κάθε 3 μήνες. Το 94% πέτυχε καταστολή  $<1.000.000/\text{mL}$ [29]. Αναφέρθηκαν λιγότερες παρενέργειες και δεν σημειώθηκαν εγκυμοσύνες. τα ποσοστά εξώθησης εμφυτευμάτων σχεδόν 10% σε πιλοτικές μελέτες καθώς και η ασυνεπής φαρμακοκινητική μεταξύ των εμφυτευμάτων τεστοστερόνης σταμάτησαν τη μελλοντική εξέλιξη.

Σε μια πολυεθνική μελέτη, χορηγήθηκε ενέσιμη Τεστοστερόνη μαζί με ενανθική νορεθιστερόνη (προγεστίνη). Το 96% πέτυχε καταστολή σπερματοζωαρίων  $\leq 1.000.000/\text{mL}$  και περίπου 2% ποσοστό αποτυχίας. Λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως κατάθλιψης και μεταβολών της διάθεσης η μελέτη τερματίστηκε. Παρά τον πρόωρο τερματισμό της μελέτης, το 75% των συμμετεχόντων δήλωσαν ικανοποιημένοι με τη μέθοδο και μόνο το 6% διέκοψε, αυτοβούλως, λόγω παρενεργειών[30].

#### **4.2.2 Έρευνα για ανδρικό αντισυλληπτικό από του στόματος**

Μελετήθηκαν και αξιολογήθηκαν ως πιθανά από του στόματος ανδρικά αντισυλληπτικά, μιας και το μεγαλύτερο ποσοστό ανδρών θα το προτιμούσε από την ενέσιμη μορφή.

##### **1. Ενδεκανοϊκή διμεθανδρολόνη (DMAU)**

In vivo, το DMAU μετατρέπεται στη δραστική διμεθανδρολόνη (DMA), η οποία μπορεί να συνδεθεί τόσο με τους υποδοχείς ανδρογόνων όσο και με τους υποδοχείς προγεστερόνης.

Ολοκληρώθηκε μια μελέτη 12 εβδομάδων, με ημερήσιες δόσεις 200-400mg που καταστέλλουν αποτελεσματικά τις συγκεντρώσεις τεστοστερόνης, FSH και LH ορού σε όρια που συνάδουν με την αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα[31]. Το DMAU είναι καλά ανεκτό από τους χρήστες και η πλειονότητα των συμμετεχόντων στη δοκιμή δεν παρουσίασε παρενέργειες. Αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που ήταν αύξηση βάρους, αυξημένος αιματοκρίτης, μειωμένη HDL-χοληστερόλη και ήπια μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας ενώ δεν παρατηρήθηκε ηπατοτοξικότητα[31]. Τέλος, το DMAU απαιτεί ταυτόχρονη χορήγηση τροφής για καλύτερη απορρόφηση[32].

##### **2. 11β-μεθυλ-19-νορτεστοστερόνη 17β-δωδεκυλανθρακική (11-βMNTDC)**

Επίσης, το 11-βMNTDC είναι ένα υποψήφιο από του στόματος ανδρικό αντισυλληπτικό, το οποίο συνδέεται με τους υποδοχείς ανδρογόνων και προγεστερόνης. Απαιτεί ταυτόχρονη λήψη τροφής[33]. Μια μελέτη 28 ημερών, ημερήσιας δόσης του από του στόματος 11-βMNTDC έδειξε καταστολή της τεστοστερόνης του ορού, της FSH και της LH σε πολύ χαμηλά επίπεδα[34].

Αναφέρθηκαν παρόμοιες παρενέργειες όπως αύξηση του βάρους και της LDL-χοληστερόλης, της αιμοσφαιρίνης και της κρεατινίνης. Ενώ αναφέρθηκε μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας και της HDL-χοληστερόλης[34].

#### **4.2.3 Αντισυλληπτικά με άλλες μορφές χορήγησης**

## 1. 7α-μεθυλ-19-νορτεστοστερόνη (MENT)

Υψηλή ανδρογόνο ισχύ έχει το συνθετικό ανδρογόνο MENT[35]. Μελετήθηκε ως υποδερμικό εμφύτευμα και κατέστειλε τη σπερματογένεση[36]. Αλλά δεν διατηρήθηκε μακροπρόθεσμα[37].

## 2. Γέλη τεστοστερόνης με Nestorone (NES-T)

Η τεστοστερόνη με νεστορόνη βρίσκεται επί του παρόντος υπό έρευνα ως γέλη για διαδερμική χρήση[38]. Ο συνδυασμός τεστοστερόνης και νεστορόνης κατέστειλε επιτυχώς τις συγκεντρώσεις FSH, LH και τεστοστερόνης στον ορό στους άνδρες με πάνω από το 88% των συμμετεχόντων σε μια μελέτη 6 μηνών να καταστέλλουν τον αριθμό των σπερματοζωαρίων τους σε  $\leq 1.000.000/\text{mL}$ [39].

Μια πολυεθνική μελέτη ο άνδρας εφαρμόζει την γέλη στους ώμους του καθημερινά έως ότου ο αριθμός των σπερματοζωαρίων του μειωθεί σε  $\leq 1.000.000/\text{mL}$ . Στη συνέχεια έχουν ελεύθερες επαφές για ένα έτος, στηριζόμενοι αποκλειστικά στο αντισυλληπτικό γέλης. Τα αποτελέσματα αναμένονται.

### 4.2.4 Ανταγωνιστές GnRH

Οι ανταγωνιστές GnRH καταστέλλουν τα κυκλοφορούντα επίπεδα FSH και LH στους άνδρες και θα μπορούσαν να δράσουν συμπληρωματικά στις μεθόδους αντισύλληψης που βασίζονται σε ανδρογόνα και/ή προγεστίνη. Δυστυχώς, οι περισσότερες μελέτες των ανταγωνιστών της GnRH έχουν βρει ότι δεν ενισχύουν σημαντικά καταστολή της σπερματογένεσης που προκαλείται από το σχήμα ανδρογόνου/προγεστίνης[40,41].

Ένας άλλος παράγοντας, το cetrorelix (σε συνδυασμό με 19-νορτεστοστερόνη) ναι μεν προκάλεσε ομοιόμορφα αζωοσπερμία αλλά απαιτεί καθημερινές υποδόριες ενέσεις, καθιστώντας ανεπιθύμητη και πρακτικά δύσκολη την χορήγησή του. Για τον λόγο αυτό και η έρευνα για τους ανταγωνιστές της GnRH έχει ατονήσει[42].

Στην ορμονική αντισύλληψη ανακύπτουν 4 σημαντικά ζητήματα, που θα πρέπει να διερευνηθούν πλήρως πριν καταλήξουμε στην χρήση κάποιου ανδρικού αντισυλληπτικού[20] :

### 1. Παρενέργειες και ασφάλεια

Μέχρι πολύ πρόσφατα, οι δοκιμές ορμονικών ανδρικών αντισυλληπτικών ήταν συνήθως καθησυχαστικές όσον αφορά τις σοβαρές παρενέργειες. Ωστόσο, οι συνέπειες της μακροχρόνιας χρήσης αυτών των παραγόντων παραμένουν άγνωστες και υπάρχει συνεχής ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια της μακροχρόνιας χρήσης των ανδρογόνων.[20]

### 2. Ποσοστά καταστολής και ανάκτησης σπερματογένεσης

Σημαντικό μειονέκτημα της ορμονικής ανδρικής αντισύλληψης είναι ο χρόνος που απαιτείται για την καταστολή και την ανάκτηση της σπερματογένεσης. Ένας κύκλος σπερματογένεσης διαρκεί 72 ημέρες και οι ορμονικές μέθοδοι απαιτούν τουλάχιστον 2-3 μήνες χρήσης για την επίτευξη αντισυλληπτικής αποτελεσματικότητας[23].

Και συγχρόνως ο χρόνος που απαιτείται για την πλήρη αποκατάσταση της σπερματογένεσης είναι κατά μέσο όρο 3-4 μήνες. Ενώ παρατηρούνται διαφορές στον χρόνο ανάλογα με την ηλικία, τη φυλή, τις βασικές συγκεντρώσεις σπέρματος και LH στον ορό, τη μέθοδο χορήγησης ορμονών και τη χρήση προγεστίνης[43]. Παρατηρήθηκε ότι οι Ασιάτες άνδρες καταστέλλουν πιο γρήγορα και ομοιόμορφα τη σπερματογένεση σε σύγκριση με τους Ευρωπαίους ο λόγος αυτής της απόκλισης είναι ακόμα άγνωστος[23].

### **3. Αποτυχία καταστολής της σπερματογένεσης**

Φαίνεται πως το 5-10% των ανδρών αποτυγχάνει να καταστείλει πλήρως τη σπερματογένεση σε  $\leq 1.000.000/\text{mL}$ , χωρίς να είναι πλήρως γνωστό γιατί συμβαίνει[44],[45].

### **4. Ανάκαμψη σπερματογένεσης**

Περίπου το 1-2% των ανδρών σε μελέτες αποτελεσματικότητας ορμονικής αντισύλληψης δείχνουν μια σύντομη αύξηση στη συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων εκτός του ορίου της αντισυλληπτικής αποτελεσματικότητας, γνωστή ως σπερματογενής ανάκαμψη. Στην πορεία η συγκέντρωση θα πέσει ξανά στα όρια αντισύλληψης. Και πάλι, ο μηχανισμός της ανάκαμψης είναι άγνωστος. Δημιουργείται ουσιαστικά ένα παράθυρο γονιμότητας[46,47].

Συνοψίζοντας, ο τομέας της ορμονικής ανδρικής αντισύλληψης είναι ένας τομέας όπου εκτεταμένη μελέτη έχει αποδείξει ότι ένα σχήμα που αποτελείται από συνδυασμό ανδρογόνων/προγεστίνης πιθανότατα θα προσφέρει υψηλή αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα με πλήρη αντιστρεψιμότητα. Η έρευνα βρίσκεται σε εξέλιξη για την ανεύρεση της ιδανικής δοσολογίας στην οποία βελτιστοποιείται η σχέση κινδύνου/οφέλους[20].

#### **4.3 Μη ορμονική ανδρική αντισύλληψη**

Οι μη ορμονικές προσεγγίσεις ανδρικής αντισύλληψης περιλαμβάνουν τον φυσικό αποκλεισμό της διέλευσης του σπέρματος μέσω της ανδρικής αναπαραγωγικής οδού (αγγειοαπόφραξη), την αλλαγή της κινητικότητας του σπέρματος και τη διακοπή της ενδοορχικής ωρίμανσης του σπέρματος.

Φαίνεται να είναι πιο ελκυστική για τους άνδρες, καθώς αποφεύγει οποιαδήποτε επίδραση στις συγκεντρώσεις τεστοστερόνης ή τη σεξουαλική λειτουργία. Επιπρόσθετα, η χρήση τεστοστερόνης ή άλλου αναβολικού στεροειδούς θα μπορούσε να οδηγήσει σε αποκλεισμό από τον αθλητισμό[48].

Τέλος, τα μη ορμονικά αντισυλληπτικά μπορεί να χορηγούνται ευκολότερα από το στόμα σε σχέση με τα σκευάσματα στεροειδών λόγω του γρήγορου μεταβολισμού της τεστοστερόνης στο ήπαρ[48].

Από το σχεδιασμό, τα μη ορμονικά ανδρικά αντισυλληπτικά δεν έχουν ως αποτέλεσμα ορμονικές αλλαγές για τον χρήστη, με αποτέλεσμα ενδεχομένως λιγότερες συστηματικές παρενέργειες.

#### **Μη ορμονικά ανδρικά αντισυλληπτικά**

1. **Adjudin:** παράγωγο λονιδαμίδης, στοχεύει τα κύτταρα Sertoli και διακόπτει την δημιουργία σπερματιδίων.

Προκαλεί ικανοποιητική καταστολή της σπερματογένεσης σε αρουραίους καθώς και καλή αναστρεψιμότητα αυτής. Αλλά η προκύπτουσα φλεγμονή του ήπατος και η ατροφία των σκελετικών μυών απαιτούν τροποποίηση της ένωσης[49].

Μια μελέτη χρησιμοποίησε την adjudin με μια ανασυνδυασμένη μετάλλαξη FSH για να στοχεύσει στους όρχεις και να βελτιώσει την ειδικότητα. Ενώ αυτό βελτίωσε τα αποτελέσματα, υπήρχε ανησυχία για το υψηλό κόστος παραγωγής, τη χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα και τον κίνδυνο ανάπτυξης αυτοαντισωμάτων κατά της FSH[50].

Πρόσφατα, ο συνδυασμός ενός ενδογενώς παραγόμενου αναστρέψιμου τροποποιητή του φραγμού των όρχεων, του F5-πεπτιδίου, μαζί με χαμηλή (υποθεραπευτική) δόση adjudin, προκάλεσε αποτελεσματική και αναστρέψιμη στειρότητα σε αρουραίους[51]. Με τη χρήση του πεπτιδίου F5, η βιοδιαθεσιμότητα αυξήθηκε και η χαμηλότερη δόση της adjudin μείωσε τη συστηματική τοξικότητα.

Έτσι, η adjudin, και άλλοι παράγοντες που στοχεύουν τα κύτταρα Sertoli, παραμένουν πολλά υποσχόμενοι παράγοντες για την ανδρική αντισύλληψη.

2. **Η EPPIN**, μια ειδική για το σπερματοζωάριο επιφανειακή πρωτεΐνη, είναι ένας άλλος δυνητικός μη ορμονικός αντισυλληπτικός στόχος. Παράγεται από τα κύτταρα Sertoli και τα επιθηλιακά κύτταρα της επιδιδυμίδας, η οποία επικάθεται στο εξωτερικό στρώμα των σπερματοζωαρίων.

Μελέτες σε πιθήκους έδειξαν ότι τα αντισώματα που συνδέονται με το EPPIN επηρεάζουν την κινητικότητα του σπερματοζωαρίου οδηγώντας σε στειρότητα[52]. Τα αντισώματα προσδένονται στην Eppin και εμποδίζουν τα σπερματοζωάρια να λειτουργήσουν φυσιολογικά στη φάση της εκσπερμάτωσης[52].

Πρόσφατα, μια μελέτη διαπίστωσε ότι η ένωση EP055, η οποία στοχεύει το EPPIN, καταστέλλει τη φυσιολογική κινητικότητα των σπερματοζωαρίων στους μακάκους εντός 30 ωρών από την έγχυση, με πλήρη αναστρεψιμότητα σε 18 ημέρες[53].

Έτσι, το EP055 μπορεί τελικά να αποτελέσει ένα "κατ' επίκληση" αντισυλληπτικό, αλλά μένει δουλειά για να αποδειχθεί τόσο η ασφάλεια όσο και η αποτελεσματικότητα προτού πραγματοποιηθούν δοκιμές σε ανθρώπους.

3. **Η βιταμίνη Α** και οι μεταβολίτες της, είναι άλλοι πιθανοί στόχοι για μη ορμονικές προσεγγίσεις στην ανδρική αντισύλληψη.

Το ρετινοϊκό οξύ, ο ενεργός μεταβολίτης της βιταμίνης Α, συνδέεται με τους υποδοχείς ρετινοϊκού οξέος (RAR) για να ρυθμίσει τα γονίδια που είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της φυσιολογικής σπερματογένεσης.

Η στειρότητα μεταξύ των ζώων με ανεπάρκεια RAR και βιταμίνης Α υποδηλώνει ότι η χορήγηση ανταγωνιστών RAR μπορεί να λειτουργήσει για την αναστολή της σπερματογένεσης[54,55].

Το BMS-189452, ένας RAR-ανταγωνιστής, οδήγησε σε 100% στειρότητα σε αρσενικούς αρουραίους, με πλήρη αναστρεψιμότητα. Ωστόσο, οι ανεπιθύμητες

ενέργειες περιελάμβαναν εκφύλιση των όρχεων και ενδείξεις ηπατικής τοξικότητας[56].

Μια μελέτη που ακολούθησε μείωσε τη δόση και αύξησε τη διάρκεια του BMS-189453, με αποτέλεσμα 100% στειρότητα σε ποντίκια, καθώς και πλήρη ανάρρωση, χωρίς καμία από τις προηγούμενες παρατηρούμενες παρενέργειες[57]. Αυτή η μέθοδος υπόσχεται ένα μελλοντικό μη ορμονικό ανδρικό αντισυλληπτικό, εάν τελικά αναπτυχθεί ένας ειδικός ανταγωνιστής RAR, που θα αναστέλλει μόνο τη δραστηριότητα του RAR-α στην οδό παραγωγής σπερματοζωαρίων .

4. **To WIN18.446**, είναι μια από του στόματος χορηγούμενη ένωση που αναστέλλει τη βιοσύνθεση του ρετινοϊκού οξέος των όρχεων.

Το WIN18.446 αποδείχθηκε ότι αναστέλλει αποτελεσματικά και αναστρέψιμα τη σπερματογένεση στους άνδρες πριν από περισσότερα από 50 χρόνια. Ωστόσο, οι άνδρες ανέπτυξαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ναυτία, έμετο και κακουχία, όταν το αντισυλληπτικό λήφθηκε σε συνδυασμό με αλκοόλ (αντίδραση δισουλφιράμης)[58]. Σε μια προσπάθεια αποσύνδεσης της αντίδρασης δισουλφιράμης, οι ερευνητές προσδιόρισαν ότι η αφυδρογονάση αλδεϋδης 1A2 (ALDH1A2) μπορεί να είναι ένας αποτελεσματικός, ειδικός στόχος στη βιοσύνθεση του ρετινοϊκού οξέος για τη ανεύρεση ενός νέου αναστολέα και πιθανού αντισυλληπτικού[59]. Επί του παρόντος βρίσκονται σε εξέλιξη μελέτες για την ανάπτυξη ενός ειδικού και βιοδιαθέσιμου αναστολέα της ALDH1A2.

Υπάρχει μια υπό έρευνα σε προκλινικές δοκιμές για την παραγωγή ενός μη ορμονικού ανδρικού αντισυλληπτικού παράγοντα. Αυτά περιλαμβάνουν το **JQ1**, έναν αναστολέα της πρωτεΐνης ειδικής για τους όρχεις, η οποία είναι κρίσιμη για την αναδιαμόρφωση της χρωματίνης κατά τη διάρκεια της σπερματογένεσης[60] και τον **HC-056456**, έναν αναστολέα διαύλων ιόντων ασβεστίου (CatSper), που αποτρέπει την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων[61] .

Αυτοί οι υποτιθέμενοι στόχοι υπόσχονται, μακροπρόθεσμα, αναστρέψιμες μη ορμονικές ανδρικές μεθόδους αντισύλληψης. Δυστυχώς, καμία μελέτη μέχρι σήμερα δεν έχει φθάσει σε κλινικές δοκιμές και επομένως η ειδικότητα αυτών των αναστολέων σπερματογένεσης σε ανθρώπους παραμένει μη δοκιμασμένη.

#### 4.4 Αγγειοαποφρακτικές Μέθοδοι

Αγγειοαποφρακτικές μέθοδοι που βρίσκονται υπό διερεύνηση είναι το RISUG και το Vasalgel, και τα δύο χορηγούνται μέσω μιας εφάπαξ, αμφοτερόπλευρης ενδοαγγειακής ένεσης. Αυτές οι μέθοδοι δημιουργούν μια προσωρινή φυσική απόφραξη στον αυλό των σπερματικών πόρων, εμποδίζοντας τη διέλευση των σπερματοζωαρίων, η οποία μπορεί να αντιστραφεί με την εισαγωγή διμεθυλοσουλφοξειδίου (DMSO) στον ίδιο χώρο.

1. **RISUG** είναι μια αμφοτερόπλευρη ενδοαυλική ένεση που βρίσκεται υπό έρευνα στην Ινδία για σχεδόν τρεις δεκαετίες. Το RISUG χρησιμοποιεί έναν μη λεϊνικό ανυδρίτη στυρενίου (SMA) για να αποφράξει προσωρινά τους αγγειακούς πόρους, δημιουργώντας ένα φυσικό εμπόδιο στη διέλευση του σπέρματος και αλλάζοντας το τοπικό pH αλλάζοντας έτσι τη μορφολογία του σπέρματος (με αποτέλεσμα διαταραχή της ικανότητας γονιμοποίησης)[42,62].



Πρώιμες μελέτες[63,64] έδειξαν ότι το RISUG πέτυχε αζωοσπερμία σε όλους τους άνδρες (μέσα σε 1-3 μήνες από την ένεση) και διατήρησε την καταστολή για τουλάχιστον ένα χρόνο. Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν οίδημα του οσχέου σε ορισμένους άνδρες. Δεν αναφέρθηκαν κήσεις σε αυτές τις μελέτες. Πιο πρόσφατα, ολοκληρώθηκε μια μελέτη αποτελεσματικότητας φάσης ΙΙΙ σε 139 άνδρες[42]. Σε αυτή τη δοκιμή, 133 από τους άνδρες πέτυχαν βαθιά καταστολή του σπέρματος με το 82,7% από αυτούς να πετυχαίνει αζωοσπερμία μέσα σε 1 μήνα και το 17,3% μέσα σε 3-6 μήνες. Αποτυχία της διαδικασίας αναφέρθηκε σε έξι άνδρες που δεν κατέστειλαν την παραγωγή σπέρματός τους. Δεν σημειώθηκε εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης των 6 μηνών. Και πάλι, αναφέρθηκε προσωρινή διεύρυνση του οσχέου στην πλειονότητα των συμμετεχόντων και 48 συμμετέχοντες (36,2%) ανέφεραν επίσης ήπιο πόνο στο όσχεο και στη βουβωνική περιοχή. Ενώ το RISUG υπόσχεται ένα αποτελεσματικό ανδρικό αντισυλληπτικό με ελάχιστες παρενέργειες, η αναστρεψιμότητα δεν έχει ακόμη αποδειχθεί σε δοκιμές σε ανθρώπους.

Η αναστρεψιμότητα αποδείχθηκε σε αρουραίους[65], κουνέλια[66] και σε πρωτεύοντα θηλαστικά πλην του ανθρώπου μελέτες χωρίς παρενέργειες[51,67]. Η αναστροφή έχει επιχειρηθεί επεμβατικά – με έγχυση DMSO με[66] ή χωρίς διττανθρακικό νάτριο[65]. Απαιτούνται μελέτες σε ανθρώπους που αποδεικνύουν πλήρη επιστροφή της γονιμότητας προτού το RISUG μπορεί να θεωρηθεί ως μέθοδος αναστρέψιμης αντισύλληψης και όχι μόνιμης στέρωσης.

**2. Vasalgel:** Το Vasalgel είναι επίσης μια αμφοτερόπλευρη αγγειακή ένεση που δημιουργεί ένα φυσικό φραγμό στο σπέρμα, αλλά διαφέρει ελαφρώς από το RISUG στη χημική σύνθεση. Αποτελείται από οξύ SMA, το οποίο σε αντίθεση με το SMA, δεν υδρολύεται σε υδατικά διαλύματα. Αυτό του προσδίδει τα πλεονεκτήματα της ευκολίας παραγωγής και της μακροπρόθεσμης σταθερότητας[68]. Σε μια προκλινική μελέτη του Vasalgel, επιτεύχθηκε σημαντική καταστολή του σπέρματος (όλα τα κουνέλια έφτασαν < 1.000.000/ml) μέσα σε 1 μήνα[68]. Ωστόσο, όταν μερικά από αυτά τα κουνέλια μελετήθηκαν μετά την αναστροφή του Vasalgel με ένεση διττανθρακικού νατρίου, διαπιστώθηκε ότι ενώ η συγκέντρωση του σπέρματος αποκαταστάθηκε σε όλα, ορισμένες ανωμαλίες μορφολογίας και κινητικότητας παρέμειναν[69]. Σε μια πρόσφατη μελέτη, το Vasalgel ήταν αποτελεσματικό στην πρόληψη της εγκυμοσύνης σε 16 πιθήκους για μια περίοδο 2 ετών. Η αναστρεψιμότητα δεν αξιολογήθηκε. Δεν έχουν διεξαχθεί ακόμη μελέτες του Vasalgel σε ανθρώπους[70].

#### 4.5 Αντισυλληπτικά εμβόλια

Έχουν γίνει αντισυλληπτικά εμβόλια δοκιμασμένα για πολλά χρόνια και σε πολλά επίπεδα, αφού μπορεί να στοχεύσει την παραγωγή γαμετών (εμβόλια LH/GnRH), λειτουργίες γαμετών (εμβόλια κατά των αντιγόνων του σπέρματος ή κατά των πρωτεϊνών της διαφανούς ζώνης αυγού) ή έμμεσα γονιμοποιημένη ζυγώτη (εμβόλιο hCG)[71].

Η πρώτη μελέτη για αντισπερματικά αντισώματα σαν αντισυλληπτική μέθοδος δημοσιεύτηκε από τον Baskin, ο οποίος ενδομυϊκά ανοσοποίησε 20 γόνιμες γυναίκες με 3 ml από φρέσκο σπέρμα χωρίς ανοσοενισχυτικά. Όλες οι γυναίκες δημιούργησαν ισχυρές σπερματοτοξίνες και ήταν μη γόνιμες για 1 χρόνο, χωρίς επιπλοκές[72].

Ο εμβολιασμός GnRH των ανδρών, περιλαμβάνει την ένεση GnRH συζευγμένης με μία ξένη («αλλογενή») πρωτεΐνη (όπως η οβαλβουμίνη) και συνδυασμένης με ένα πρόσθετο που επάγει τη δημιουργία αντισωμάτων αντι-GnRH. Τα αντισώματα ενώνονται με την ενδογενή GnRH μέσα στα πυλαία αγγεία του υποθαλάμου-υπόφυσης και εμποδίζουν την ένωσή της με τους υποδοχείς των γοναδοτρόπων κυττάρων της υπόφυσης. Μειώνουν τα επίπεδα των γοναδοτροπινών σημαντικά αλλά υπό έλεγχο πόσο καταστέλλουν τα επίπεδα σπερματογένεσης [40,41].

Πολλά υποσχόμενα νέα εμβόλια υψηλής αποτελεσματικότητας είναι σε ερευνητικό επίπεδο με κυρίες ουσίες πρωτεΐνες όπως: PH-20, the bifunctional hyaluronidase, SAGA-1, CD52, 12 aminoacidpeptide (YLP(12), FA-1, Sperm-specific isoform of lactate dehydrogenase C4 (LDH-C4)[73].

## **Κεφάλαιο 5 Βιοηθική θεώρηση**

### **5.1 Θρησκευτικές απόψεις**

Οι απόψεις των θρησκειών σχετικά με τη δεοντολογία του ελέγχου γεννήσεων είναι αντικρουόμενες και ποικίλλουν ευρέως[74].

Η επίσημη άποψη της Ορθόδοξης Εκκλησίας της Ελλάδας αποτυπώνεται στην εγκύκλιο της Ιεραρχίας της 14<sup>ης</sup> Οκτωβρίου του 1937, για την αποφυγή της τεκνογονίας και την παρεμπόδιση της σύλληψης. Καταδικάζονται οι αμβλώσεις και οι τεχνητές μέθοδοι αντισύλληψης ενώ προτείνονται η εγκράτεια και η αποχή ως μοναδικό μέσο αποφυγής της σύλληψης, και αυτό όταν υπάρχει ιδιαίτερος λόγος. Υπήρξαν πολλές αντιδράσεις μεταξύ των πνευματικών γιατί θεωρήθηκε πολύ αυστηρή θέση. Σήμερα, αφήνεται η απόφαση να παρθεί κατόπιν συζήτησης μεταξύ του πνευματικού και του ζευγαριού κατά περίπτωση[75].

Η Ρωμαιοκαθολική Εκκλησία, επισήμως, δέχεται μόνο τον φυσικό οικογενειακό προγραμματισμό και αυτό μόνο σε συγκεκριμένες περιπτώσεις[76], αν και ένας μεγάλος αριθμός Καθολικών στις δυτικές - αναπτυγμένες χώρες αποδέχεται και χρησιμοποιεί τις μοντέρνες μεθόδους ελέγχου γεννήσεων[77]. Στον Μεσαίωνα θεωρούνταν ανήθικη κάθε προσπάθεια αντισύλληψης αλλά ακόμη και τότε οι γυναίκες της εποχής χρησιμοποιούσαν αντισυλληπτικά μέτρα για τον έλεγχο των γεννήσεων όπως τη διακοπτόμενη συνουσία, την εισαγωγή ρίζας κρίνου και απήγανο στον κόλπο.

Ο Ισλαμισμός και το κοράνι δεν κάνει σαφείς δηλώσεις για την ηθική της αντισύλληψης, αλλά περιλαμβάνει δηλώσεις που ενθαρρύνουν την τεκνοποίηση. Ο Προφήτης Μωάμεθ φαίνεται να έχει πει "παντρευτείτε και τεκνοποιήστε" προτρέποντας την αναπαραγωγή[78,79]. Στο Ισλάμ επιτρέπονται τα αντισυλληπτικά εάν δεν απειλούν την υγεία, αν και εκεί υπάρχει διχογνωμία και από ορισμένους αποθαρρύνεται η χρήση τους[79].

Στον Προτεσταντισμό υπάρχει μεγάλη ποικιλία απόψεων, από εκείνους που επιτρέπουν όλες τις μεθόδους αντισύλληψης μέχρι εκείνους που δεν αποδέχονται καμία [80].

Στον Ινδουισμό επιτρέπεται η χρήση τόσο φυσικών όσο και τεχνητών μέσων αντισύλληψης. Παρόλα αυτά, μία επικρατούσα άποψη είναι ότι αποδέχεται την πρόληψη της σύλληψης, ενώ εναντιώνεται στην παρέμβαση μετά αυτής[81].

## 5.2 Υγεία

Η αντισυλληπτική χρήση στις αναπτυσσόμενες χώρες υπολογίζεται ότι έχει μειώσει τον αριθμό των μαιευτικών θανάτων κατά 40% και θα μπορούσε να αποτραπεί το 70% των θανάτων εάν είχε χρησιμοποιηθεί κάποιο αντισυλληπτικό μέσο. Υπολογίζεται ότι το 2008 αποτράπηκαν περίπου 270.000 θάνατοι. Τα οφέλη προκύπτουν μειώνοντας τον αριθμό περιπτώσεων μη προγραμματισμένης εγκυμοσύνης. Και έτσι, ελαττώθηκαν οι μη ασφαλείς εκτρώσεις και εγκυμοσύνες σε γυναίκες υψηλού κινδύνου[82].

Επίσης, ο έλεγχος των γεννήσεων βελτιώνει την επιβίωση των παιδιών στον αναπτυσσόμενο κόσμο[82].

Η εγκυμοσύνη στην διάρκεια της εφηβείας, ιδιαίτερα μεταξύ των νεότερων εφήβων, κινδυνεύουν περισσότερο από βρεφική θνησιμότητα, πρόωρη γέννα και χαμηλό βάρος γέννησης του τέκνου[19]. Στις Ηνωμένες Πολιτείες το 82% των περιπτώσεων εγκυμοσύνης σε γυναίκες μεταξύ 15 και 19 είναι μη προγραμματισμένες[83]. Η σεξουαλική διαπαιδαγώγηση μειώνει σημαντικά τα ποσοστά εγκυμοσύνης[84].

## 5.3 Οικονομικές επιπτώσεις

Ο έλεγχος των γεννήσεων βοηθά την οικονομική ανάπτυξη επειδή περισσότερες γυναίκες συμμετέχουν στο εργατικό δυναμικό με την λογική ότι υπάρχουν λιγότερα εξαρτώμενα παιδιά[85]. Τα κέρδη των γυναικών, τα κεφάλαια, η σχολική εκπαίδευση των παιδιών και ο δείκτης μάζας σώματός τους βελτιώνονται, όταν υπάρχει μεγαλύτερη πρόσβαση σε μεθόδους ελέγχου των γεννήσεων[85].

Ο οικογενειακός προγραμματισμός μέσω των μεθόδων ελέγχου των γεννήσεων είναι από τις πιο οικονομικές παρεμβάσεις όσον αφορά την υγεία[86]. Υπολογίζεται ότι για κάθε δολάριο που ξοδεύεται, εξοικονομούνται δύο με έξι δολάρια[19]. Η εξοικονόμηση αυτή σχετίζεται με την πρόληψη μη προγραμματισμένης εγκυμοσύνης και τη μείωση της εξάπλωσης σεξουαλικά μεταδιδόμενων ασθενειών[86].

Το συνολικό κόστος εγκυμοσύνης, τοκετού και φροντίδας ενός νεογέννητου στις ΗΠΑ είναι κατά μέσο όρο 21.000 δολ. για ένα φυσιολογικό τοκετό και 31.000 δολ. για καισαρική τομή από το 2012. Στις περισσότερες άλλες χώρες το κόστος είναι λιγότερο από τα μισά[87]. Για ένα παιδί που γεννήθηκε το 2011, μία μέση αμερικανική οικογένεια θα ξοδέψει 235.000 δολ. σε 17 χρόνια για να το μεγαλώσει[88].

## 5.4 Νομοθεσία

Σύμφωνα με τα άρθρα 9 και 21 του Συντάγματος, τα οποία αναφέρονται στο θεσμό της οικογένειας και το απαραβίαστο αυτής: κάθε άτομο είναι ελεύθερο να αποφασίσει εάν και πότε θέλει να αποκτήσει οικογένεια και παιδιά. Η ελευθερία αυτή πηγάζει από το άρθρο του Συντάγματος το οποίο αναφέρεται στην ελεύθερη ανάπτυξη της προσωπικότητας. Στο άρθρο αυτό κατοχυρώνεται το δικαίωμα αυτοκαθορισμού και αυτοδιάθεσης του ατόμου, μέσα από την ελευθερία που του δίνει ο νομοθέτης να

διαμορφώσει τη ζωή του όπως το επιθυμεί, σύμφωνα με τις δικές του αντιλήψεις, επιθυμίες και ανάγκες.

Από την άλλη, το κράτος διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στο ζήτημα της αντισύλληψης, και γενικότερα στην προάσπιση της υγείας των πολιτών. Όπως προβλέπεται από το Σύνταγμα μέσα από τα άρθρα 5 και 21, κάθε άνθρωπος έχει δικαίωμα στην προστασία της υγείας του, και το Κράτος υποχρεούται να μεριμνήσει για την υγεία των πολιτών του[89].

## **Κεφάλαιο 6 Συζήτηση**

Παγκοσμίως, φαίνεται ότι η πλειονότητα των ανδρών επιθυμεί νέες μορφές ανδρικής αντισύλληψης και γενικά έχει θετική στάση στην υποθετική χρήση ανδρικών αντισυλληπτικών[90]. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι γυναίκες θα υποστήριζαν επίσης τη χρήση ενός αντισυλληπτικού από τον σύντροφό τους και θα τους εμπιστευόνταν να το χρησιμοποιήσουν[91].

Οι κυριότερες μέθοδοι της ανδρικής αντισύλληψης περιλαμβάνουν τα προφυλακτικά, την βασεκτομή και την διακοπτόμενη συνουσία[92]. Περίπου το 30% των ζευγαριών βασίζεται επί του παρόντος σε μεθόδους ανδρικής αντισύλληψης, συγκεκριμένα προφυλακτικά και βασεκτομή[48]. Μια σειρά ορμονικών και μη ορμονικών μεθόδων βρίσκονται υπό δοκιμή και διεξάγονται κάποιες έρευνες, οι οποίες εξετάζουν την πιθανότητα εμβολίων αντισύλληψης[93].

Η πλειοψηφία των ανδρών, περίπου το 80%, πιστεύει ότι και οι δύο σύντροφοι μοιράζονται την ίδια ευθύνη για τον οικογενειακό προγραμματισμό. Ένα νέο ανδρικό αντισυλληπτικό όχι μόνο θα έδινε στους άνδρες μια πρόσθετη και τόσο αναγκαία επιλογή αντισύλληψης, αλλά θα παρείχε μια απαραίτητη εναλλακτική λύση για ζευγάρια στα οποία η γυναίκα δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει γυναικεία αντισύλληψη λόγω ιατρικών αντενδείξεων ή παρενεργειών[94].

Υπάρχει διάχυτη η ανάγκη και επιθυμία για νέες μεθόδους αντισύλληψης των ανδρών. Οι ορμονικές μέθοδοι έχουν προχωρήσει περισσότερο στην κλινική ανάπτυξη και ο συνδυασμός ανδρογόνων με προγεστίνη υπόσχονται ένα αναστρέψιμο ανδρικό αντισυλληπτικό την επόμενη δεκαετία. Όταν ερωτήθηκαν σχετικά με πιθανά αντισυλληπτικά, πολλοί άνδρες αναφέρουν ότι προτιμούν ένα καθημερινό χάπι από μια ένεση ή ένα εμφύτευμα[95]. Το 25% έως 75% των ανδρών, που είναι σεξουαλικά ενεργοί, θα χρησιμοποιούσαν ορμονικό έλεγχο γεννήσεων εάν τους ήταν διαθέσιμος[96].

Η πλειοψηφία των ανδρών που χρησιμοποίησαν αντισυλληπτικές μεθόδους σε κλινικές μελέτες ανέφεραν τόσο ικανοποίηση όσο και προθυμία να συστήσουν το αντισυλληπτικό σε άλλους εάν ήταν διαθέσιμο στο εμπόριο[97].

Επιπρόσθετα, παρά το γεγονός ότι άνδρες διέκοψαν την μελέτη νωρίς, λόγω παρενεργειών στη διάθεση, το 83% των συμμετεχόντων ανέφεραν ότι θα χρησιμοποιούσαν ένα ανάλογο ορμονικό αντισυλληπτικό εάν ήταν διαθέσιμο και χωρίς παρενέργειες[30].

Αν και αυτοί οι τύποι ερευνών δείχνουν εκτεταμένο ενδιαφέρον για την ανδρική αντισύλληψη, είναι δύσκολο να ποσοτικοποιηθεί η αποδοχή της ανδρικής

αντισύλληψης όταν δεν υπάρχουν επί του παρόντος μέθοδοι στην αγορά. Τα πλησιέστερα υπάρχοντα δεδομένα σχετικά με την αποδοχή προέρχονται από άνδρες που έχουν συμμετάσχει σε κλινικές δοκιμές αντισύλληψης, οι οποίοι είναι πιθανό να είναι περισσότερο δεκτικοί.

Η ανδρική αντισύλληψη, μέσα από μία μελέτη, έδειξε ότι θα μπορούσε να μειώσει τις ακούσιες εγκυμοσύνες κατά 3,5-5% στις Ηνωμένες Πολιτείες και κατά > 30% στον αναπτυσσόμενο κόσμο[98]. Αυτή η ανάλυση φανερώνει ότι η ανδρική αντισύλληψη θα μπορούσε να συνεισφέρει σε πληθυσμούς όπου η χρήση υπαρχόντων αντισυλληπτικών είναι χαμηλή.

Η αναγκαιότητα για την αντισύλληψη, και κατ' επέκταση και της ανδρικής αντισύλληψης, αντικατοπτρίζεται από την θεσμοθέτηση της Παγκόσμιας Ημέρας Αντισύλληψης, η οποία είναι η 26<sup>η</sup> Σεπτεμβρίου, η οποία καθιερώθηκε το 2007. Αφιερώνεται στην ευαισθητοποίηση και βελτίωση της εκπαίδευσης σχετικά με τη σεξουαλική και αναπαραγωγική υγεία, στοχεύοντας σε έναν κόσμο όπου κάθε εγκυμοσύνη είναι επιθυμητή. Οι κυριότεροι λόγοι που κατέστησαν αναγκαία μια τέτοια ημέρα είναι η ανησυχία των ειδικών ότι το 85% των εφηβικών κυήσεων είναι απρογραμματίστες και ότι κάθε χρόνο εκατομμύρια άνθρωποι μολύνονται από σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα επειδή δεν ξέρουν πώς να προστατεύουν τον εαυτό τους.

Το ενδιαφέρον της ερευνητικής κοινότητας, επίσης, καταδεικνύεται από την πρόσφατη δημιουργία μιας Διεθνούς Κοινοπραξίας για την Ανδρική Αντισύλληψη με σκοπό την προώθηση αυτής της έρευνας[48] .

Ιδανική μέθοδος αντισύλληψης για τον άνδρα θεωρείται αυτή που πληροί συγκεκριμένες προϋποθέσεις :

- Αποτελεσματική: Να προκαλεί αζωοσπερμία, να εξαλείφει την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων ή να εμποδίζει την διέλευση μέσω των σπερματικών πόρων
- Ασφαλής
- Χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες
- Αναστρέψιμη
- Εύχρηστη, κατά προτίμηση από του στόματος λήψη
- και να μην είναι ακριβή

Τελικά η έρευνα για την ανδρική αντισύλληψη ξεκίνησε πριν από 60 χρόνια και έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος την τελευταία δεκαετία, με αποτέλεσμα να βρίσκεται πολύ κοντά στο πρώτο ανδρικό αντισυλληπτικό.

## Βιβλιογραφία

1. Bearak J, Popinchalk A, Alkema L, Sedgh G. Global, regional, and subregional trends in unintended pregnancy and its outcomes from 1990 to 2014: estimates from a Bayesian hierarchical model. *Lancet Glob Health*. 2018;6: e380–e389.
2. Shah I, Ahman E. Unsafe abortion in 2008: global and regional levels and trends. *Reprod Health Matters*. 2010;18: 90–101.
3. Bellizzi S, Mannava P, Nagai M, Sobel HL. Reasons for discontinuation of contraception among women with a current unintended pregnancy in 36 low and middle-income countries. *Contraception*. 2020. pp. 26–33. doi:10.1016/j.contraception.2019.09.006
4. Birth Control. *Encyclopedia of Motherhood*. 2010. doi:10.4135/9781412979276.n61
5. Nieschlag E. Male Contribution to Contraception. *Andrology*. 2010. pp. 557–564. doi:10.1007/978-3-540-78355-8\_27
6. Chaudhury RR. Folklore herbal contraceptives and remedies. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1986. pp. 121–123. doi:10.1016/0165-6147(86)90282-8
7. Intrauterine contraception. *Contraception Today*. 2011. pp. 121–149. doi:10.1201/b15065-9
8. Darroch JE, Singh S. Trends in contraceptive need and use in developing countries in 2003, 2008, and 2012: an analysis of national surveys. *The Lancet*. 2013. pp. 1756–1762. doi:10.1016/s0140-6736(13)60597-8
9. Sundaram A, Vaughan B, Kost K, Bankole A, Finer L, Singh S, et al. Contraceptive Failure in the United States: Estimates from the 2006-2010 National Survey of Family Growth. *Perspect Sex Reprod Health*. 2017;49: 7–16.
10. Newby KV, Brown KE, French DP, Wallace LM. Which outcome expectancies are important in determining young adults' intentions to use condoms with casual sexual partners?: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2013;13: 133.
11. Stephen G, Brechin S, Glasier A. Using formal consensus methods to adapt World Health Organization Medical Eligibility Criteria for contraceptive use. *Contraception*. 2008. pp. 300–308. doi:10.1016/j.contraception.2008.06.014
12. Pallone SR, Bergus GR. Fertility Awareness-Based Methods: Another Option for Family Planning. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2009. pp. 147–157. doi:10.3122/jabfm.2009.02.080038
13. Jones RK, Fennell J, Higgins JA, Blanchard K. Better than nothing or savvy risk-reduction practice? The importance of withdrawal. *Contraception*. 2009. pp. 407–410. doi:10.1016/j.contraception.2008.12.008
14. Killick SR, Leary C, Trussell J, Guthrie KA. Sperm content of pre-ejaculatory fluid. *Human Fertility*. 2011. pp. 48–52. doi:10.3109/14647273.2010.520798

15. Speroff L, Darney PD. A Clinical Guide for Contraception. Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
16. Shih G, Turok DK, Parker WJ. Vasectomy: the other (better) form of sterilization. *Contraception*. 2011;83: 310–315.
17. Haws JM, Morgan GT, Pollack AE, Koonin LM, Magnani RJ, Gargiullo PM. Clinical aspects of vasectomies performed in the United States in 1995. *Urology*. 1998;52: 685–691.
18. Shridharani A, Sandlow JJ. Vasectomy reversal versus IVF with sperm retrieval: which is better? *Current Opinion in Urology*. 2010. pp. 503–509. doi:10.1097/mou.0b013e32833f1b35
19. Black AY, Fleming NA, Rome ES. Pregnancy in adolescents. *Adolesc Med State Art Rev*. 2012;23: 123–38, xi.
20. Abbe CR, Page ST, Thirumalai A. Male Contraception. *Yale J Biol Med*. 2020;93: 603–613.
21. Matsumoto AM. Faculty Opinions recommendation of Effects of aromatase inhibition on bone mineral density and bone turnover in older men with low testosterone levels. Faculty Opinions – Post-Publication Peer Review of the Biomedical Literature. 2010. doi:10.3410/f.2196956.1807054
22. Drevet JR. Epididymal approaches to male contraception. *Basic Clin Androl*. 2018;28: 12.
23. Liu PY, Swerdloff RS, Anawalt BD, Anderson RA, Bremner WJ, Elliesen J, et al. Determinants of the rate and extent of spermatogenic suppression during hormonal male contraception: an integrated analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93: 1774–1783.
24. Lue Y, Wang C, Lydon JP, Leung A, Li J, Swerdloff RS. Functional role of progesterin and the progesterone receptor in the suppression of spermatogenesis in rodents. *Andrology*. 2013;1: 308–317.
25. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril*. 1996;65: 821–829.
26. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. World Health Organization Task Force on methods for the regulation of male fertility. *Lancet*. 1990;336: 955–959.
27. Gu Y-Q, Wang X-H, Xu D, Peng L, Cheng L-F, Huang M-K, et al. A multicenter contraceptive efficacy study of injectable testosterone undecanoate in healthy Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88: 562–568.
28. Gu Y, Liang X, Wu W, Liu M, Song S, Cheng L, et al. Multicenter Contraceptive Efficacy Trial of Injectable Testosterone Undecanoate in Chinese Men. *The Journal of*

- Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009. pp. 1910–1915. doi:10.1210/jc.2008-1846
29. Turner L, Conway AJ, Jimenez M, Liu PY, Forbes E, McLachlan RI, et al. Contraceptive Efficacy of a Depot Progestin and Androgen Combination in Men. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2004. pp. 270–271. doi:10.1097/01.ogx.0000119179.19287.bd
  30. Behre HM, Zitzmann M, Anderson RA, Handelsman DJ, Lestari SW, McLachlan RI, et al. Efficacy and Safety of an Injectable Combination Hormonal Contraceptive for Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016. pp. 4779–4788. doi:10.1210/jc.2016-2141
  31. Thirumalai A, Ceponis J, Amory JK, Swerdloff R, Surampudi V, Liu PY, et al. Effects of 28 Days of Oral Dimethandrolone Undecanoate in Healthy Men: A Prototype Male Pill. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104: 423–432.
  32. Ayoub R, Page ST, Swerdloff RS, Liu PY, Amory JK, Leung A, et al. Comparison of the single dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of two novel oral formulations of dimethandrolone undecanoate (DMAU): a potential oral, male contraceptive. *Andrology*. 2017;5: 278–285.
  33. Wu S, Yuen F, Swerdloff RS, Pak Y, Thirumalai A, Liu PY, et al. Safety and Pharmacokinetics of Single-Dose Novel Oral Androgen 11 $\beta$ -Methyl-19-Nortestosterone-17 $\beta$ -Dodecylcarbonate in Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104: 629–638.
  34. Yuen F, Thirumalai A, Pham C, Swerdloff RS, Anawalt BD, Liu PY, et al. Daily Oral Administration of the Novel Androgen 11 $\beta$ -MNTDC Markedly Suppresses Serum Gonadotropins in Healthy Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020. pp. e835–e847. doi:10.1210/clinem/dgaa032
  35. Kumar N, Didolkar AK, Monder C, Bardin CW, Sundaram K. The biological activity of 7  $\alpha$ -methyl-19-nortestosterone is not amplified in male reproductive tract as is that of testosterone. *Endocrinology*. 1992. pp. 3677–3683. doi:10.1210/endo.130.6.1597164
  36. Eckardstein S von, von Eckardstein S, Noe G, Brache V, Nieschlag E, Croxatto H, et al. A Clinical Trial of 7 $\alpha$ -Methyl-19-Nortestosterone Implants for Possible Use as a Long-Acting Contraceptive for Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003. pp. 5232–5239. doi:10.1210/jc.2002-022043
  37. Walton MJ, Kumar N, Baird DT, Ludlow H, Anderson RA. 7 $\alpha$ -methyl-19-nortestosterone (MENT) vs testosterone in combination with etonogestrel implants for spermatogenic suppression in healthy men. *J Androl*. 2007;28: 679–688.
  38. Sitruk-Ware R, Nath A. The use of newer progestins for contraception. *Contraception*. 2010;82: 410–417.
  39. Anawalt BD, Roth MY, Ceponis J, Surampudi V, Amory JK, Swerdloff RS, et al. Combined nesterone-testosterone gel suppresses serum gonadotropins to



- concentrations associated with effective hormonal contraception in men. *Andrology*. 2019;7: 878–887.
40. Bagatell CJ, Matsumoto AM, Christensen RB, Rivier JE, Bremner WJ. Comparison of a gonadotropin releasing-hormone antagonist plus testosterone (T) versus T alone as potential male contraceptive regimens. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77: 427–432.
  41. Page ST, Amory JK, Anawalt BD, Irwig MS, Brockenbrough AT, Matsumoto AM, et al. Testosterone gel combined with depomedroxyprogesterone acetate is an effective male hormonal contraceptive regimen and is not enhanced by the addition of a GnRH antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91: 4374–4380.
  42. Sharma R, Mathur A, Singh R, Das H, Singh G, Toor DS, et al. Safety & efficacy of an intravasal, one-time injectable & non-hormonal male contraceptive (RISUG): A clinical experience. *Indian Journal of Medical Research*. 2019. p. 81. doi:10.4103/ijmr.ijmr\_635\_18
  43. Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, Handelsman DJ, Wang C. Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. *The Lancet*. 2006. pp. 1412–1420. doi:10.1016/s0140-6736(06)68614-5
  44. Zhang F-P, Pakarainen T, Poutanen M, Toppari J, Huhtaniemi I. The low gonadotropin-independent constitutive production of testicular testosterone is sufficient to maintain spermatogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003. pp. 13692–13697. doi:10.1073/pnas.2232815100
  45. Roth MY, Page ST, Lin K, Anawalt BD, Matsumoto AM, Snyder CN, et al. Dose-dependent increase in intratesticular testosterone by very low-dose human chorionic gonadotropin in normal men with experimental gonadotropin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95: 3806–3813.
  46. Yu S, Rubin M, Geevarughese S, Pino JS, Rodriguez HF, Asghar W. Emerging technologies for home-based semen analysis. *Andrology*. 2018. pp. 10–19. doi:10.1111/andr.12441
  47. Agarwal A, Selvam MKP, Sharma R, Master K, Sharma A, Gupta S, et al. Home sperm testing device versus laboratory sperm quality analyzer: comparison of motile sperm concentration. *Fertility and Sterility*. 2018. pp. 1277–1284. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.08.049
  48. Amory JK. Male contraception. *Fertility and Sterility*. 2016. pp. 1303–1309. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.08.036
  49. Grima J, Silvestrini B, Cheng CY. Reversible inhibition of spermatogenesis in rats using a new male contraceptive, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-indazole-3-carbohydrazide. *Biol Reprod*. 2001;64: 1500–1508.
  50. Mruk DD, Wong C-H, Silvestrini B, Cheng CY. A male contraceptive targeting germ cell adhesion. *Nat Med*. 2006;12: 1323–1328.

51. Chen H, Mruk D, Wong CKC, Silvestrini B, Cheng CY. F5-peptide enhances the efficacy of the non-hormonal male contraceptive adjuvin. *Contraception*. 2019;99: 350–356.
52. O'Rand MG, Widgren EE, Beyler S, Richardson RT. Inhibition of Human Sperm Motility by Contraceptive Anti-Eppin Antibodies from Infertile Male Monkeys: Effect on Cyclic Adenosine Monophosphate1. *Biology of Reproduction*. 2009. pp. 279–285. doi:10.1095/biolreprod.108.072942
53. O'Rand MG, Hamil KG, Adevai T, Zelinski M. Inhibition of sperm motility in male macaques with EP055, a potential non-hormonal male contraceptive. *PLOS ONE*. 2018. p. e0195953. doi:10.1371/journal.pone.0195953
54. Chung SSW, Wang X, Wolgemuth DJ. Male sterility in mice lacking retinoic acid receptor  $\alpha$  involves specific abnormalities in spermiogenesis. *Differentiation*. 2005. pp. 188–198. doi:10.1111/j.1432-0436.2005.00018.x
55. Wolbach SB, Howe PR. Nutrition Classics. *The Journal of Experimental Medicine* 42: 753-77, 1925. Tissue changes following deprivation of fat-soluble A vitamin. S. Burt Wolbach and Percy R. Howe. *Nutr Rev*. 1978;36: 16–19.
56. Chung SSW, Wang X, Roberts SS, Griffey SM, Reczek PR, Wolgemuth DJ. Oral administration of a retinoic Acid receptor antagonist reversibly inhibits spermatogenesis in mice. *Endocrinology*. 2011;152: 2492–2502.
57. Chung SSW, Wang X, Wolgemuth DJ. Prolonged Oral Administration of a Pan-Retinoic Acid Receptor Antagonist Inhibits Spermatogenesis in Mice With a Rapid Recovery and Changes in the Expression of Influx and Efflux Transporters. *Endocrinology*. 2016. pp. 1601–1612. doi:10.1210/en.2015-1675
58. Heller CG, Moore DJ, Alvin Paulsen C. Suppression of spermatogenesis and chronic toxicity in men by a new series of bis(dichloroacetyl) diamines. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1961. pp. 1–11. doi:10.1016/0041-008x(61)90002-3
59. Amory JK, Muller CH, Shimshoni JA, Isoherranen N, Paik J, Moreb JS, et al. Suppression of spermatogenesis by bisdichloroacetyldiamines is mediated by inhibition of testicular retinoic acid biosynthesis. *J Androl*. 2011;32: 111–119.
60. Chen Y, Zhu J-Y, Hong KH, Mikles DC, Georg GI, Goldstein AS, et al. Structural Basis of ALDH1A2 Inhibition by Irreversible and Reversible Small Molecule Inhibitors. *ACS Chem Biol*. 2018;13: 582–590.
61. Carlson AE, Burnett LA, del Camino D, Quill TA, Hille B, Chong JA, et al. Pharmacological targeting of native CatSper channels reveals a required role in maintenance of sperm hyperactivation. *PLoS One*. 2009;4: e6844.
62. Guha SK, Ansari S, Anand S, Farooq A, Misro MM, Sharma DN. Contraception in male monkeys by intra-vas deferens injection of a pH lowering polymer. *Contraception*. 1985. pp. 109–118. doi:10.1016/0010-7824(85)90120-9

63. Guha SK, Singh G, Ansari S, Kumar S, Srivastava A, Koul V, et al. Phase II clinical trial of a vas deferens injectable contraceptive for the male. *Contraception*. 1997. pp. 245–250. doi:10.1016/s0010-7824(97)00142-x
64. Guha SK, Anand S, Debnath N, Jain GL, Koul V, Ansari S. Evaluation of a comprehensive risk factor index for acute coronary insufficiency. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 1988. doi:10.1109/iembs.1988.94506
65. Lohiya NK, Suthar R, Khandelwal A, Goyal S, Ansari AS, Manivannan B. Sperm characteristics and teratology in rats following vas deferens occlusion with RISUG and its reversal. *Int J Androl*. 2010;33: e198–206.
66. Ansari AS, Badar A, Balasubramanian K, Lohiya NK. Contraception with RISUG and functional reversal through DMSO and NaHCO in male rabbits. *Asian J Androl*. 2017;19: 389–395.
67. Lohiya NK, Manivannan B, Mishra PK, Pathak N, Balasubramanian SP. Intravasal contraception with styrene maleic anhydride and its noninvasive reversal in langur monkeys (*Presbytis entellus entellus*). *Contraception*. 1998;58: 119–128.
68. Waller D, Bolick D, Lissner E, Premanandan C, Gamerman G. Azoospermia in rabbits following an intravas injection of Vasalgel™. *Basic Clin Androl*. 2016;26: 6.
69. Waller D, Bolick D, Lissner E, Premanandan C, Gamerman G. Reversibility of Vasalgel™ male contraceptive in a rabbit model. *Basic and Clinical Andrology*. 2017. doi:10.1186/s12610-017-0051-1
70. Colagross-Schouten A, Lemoy M-J, Keesler RI, Lissner E, VandeVoort CA. The contraceptive efficacy of intravas injection of Vasalgel™ for adult male rhesus monkeys. *Basic Clin Androl*. 2017;27: 4.
71. Naz RK, Gupta SK, Gupta JC, Vyas HK, Talwar AGP. Recent advances in contraceptive vaccine development: a mini-review. *Hum Reprod*. 2005;20: 3271–3283.
72. Baskin MJ. Temporary sterilization by the injection of human spermatozoa. A preliminary report. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1932. pp. 892–897. doi:10.1016/s0002-9378(32)91129-6
73. Chamley LW, Clarke GN. Antisperm antibodies and conception. *Seminars in Immunopathology*. 2007. pp. 169–184. doi:10.1007/s00281-007-0075-2
74. Srikanthan A, Reid RL. Religious and Cultural Influences on Contraception. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2008. pp. 129–137. doi:10.1016/s1701-2163(16)32736-0
75. Φανάρας Β. Η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή του ανθρώπου και η ορθόδοξη χριστιανική ηθική. doi:10.12681/eadd/12582
76. *Humanae Vitae: On the Regulation of Birth* Encyclical Letter of Pope Paul VI. *Journal of Church and State*. 1969. pp. 16–32. doi:10.1093/jcs/11.1.16

77. Rengel M. Encyclopedia of Birth Control. Greenwood Publishing Group; 2000.
78. Amrulloh A. HADIS SEBAGAI SUMBER HUKUM ISLAM (Studi Metode Komparasi-Konfrontatif Hadis-Al- Qur'an Perspektif Muhammad Al-Ghazali dan Yusuf al-Qaradawi). Ahkam: Jurnal Hukum Islam. 2015. doi:10.21274/ahkam.2015.3.2.287-310
79. Family planning and the basic precepts of Islam. Family Planning in the Legacy of Islam. 2012. pp. 81–92. doi:10.4324/9780203167977-16
80. Waters B. Water Is Thicker Than Blood: An Augustinian Theology of Marriage and Singleness - By Jana Marguerite Bennett. Modern Theology. 2009. pp. 341–343. doi:10.1111/j.1468-0025.2008.01523.x
81. Monteiro I, Ramos N. PRACTICES AND HEALTH BELIEFS IN THE HINDU COMMUNITY IN PORTUGAL. Psicologia, Saúde & Doença. 2018. pp. 64–70. doi:10.15309/18psd190110
82. Ahmed S, Li Q, Liu L, Tsui AO. Maternal deaths averted by contraceptive use: an analysis of 172 countries. Lancet. 2012;380: 111–125.
83. Marnach ML, Long ME, Casey PM. Current Issues in Contraception. Mayo Clinic Proceedings. 2013. pp. 295–299. doi:10.1016/j.mayocp.2013.01.007
84. Lavin C, Cox JE. Teen pregnancy prevention. Current Opinion in Pediatrics. 2012. pp. 462–469. doi:10.1097/mop.0b013e3283555bee
85. Canning D, Schultz TP. The economic consequences of reproductive health and family planning. Lancet. 2012;380: 165–171.
86. Tsui AO, McDonald-Mosley R, Burke AE. Family Planning and the Burden of Unintended Pregnancies. Epidemiologic Reviews. 2010. pp. 152–174. doi:10.1093/epirev/mxq012
87. Perkins FC. The Costliest Ear of Corn in the World. Scientific American. 1910. pp. 457–457. doi:10.1038/scientificamerican06041910-457
88. Lino M. Expenditures on Children by Families (2011). 2012.
89. Κριάρη- Κατράνη Ι., (1994), *Βιοϊατρικές εξετάσεις και συνταγματικό δίκαιο*. εκδόσεις Αντ. Ν. Σάκκουλας, Θεσσαλονίκη, σελ 65-73
90. Martin CW, Anderson RA, Cheng L, Ho PC, van der Spuy Z, Smith KB, et al. Potential impact of hormonal male contraception: cross-cultural implications for development of novel preparations. Hum Reprod. 2000;15: 637–645.
91. Glasier AF, Anakwe R, Everington D, Martin CW, van der Spuy Z, Cheng L, et al. Would women trust their partners to use a male pill? Hum Reprod. 2000;15: 646–649.
92. Castaño P, Adekunle L. Transcervical Sterilization. Seminars in Reproductive Medicine. 2010. pp. 103–109. doi:10.1055/s-0030-1248134

93. Naz RK. Antisperm Contraceptive Vaccines: Where We Are and Where We Are Going? *American Journal of Reproductive Immunology*. 2011. pp. 5–12. doi:10.1111/j.1600-0897.2011.01000.x
94. Grady WR, Tanfer K, Billy JOG, Lincoln-Hanson J. Men's Perceptions of Their Roles and Responsibilities Regarding Sex, Contraception and Childrearing. *Family Planning Perspectives*. 1996. p. 221. doi:10.2307/2135841
95. Heinemann K, Saad F, Wiesemes M, White S, Heinemann L. Attitudes toward male fertility control: results of a multinational survey on four continents. *Hum Reprod*. 2005;20: 549–556.
96. Naz RK, Rowan S. Update on male contraception. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 2009. pp. 265–269. doi:10.1097/gco.0b013e328329247d
97. Roth MY, Shih G, Ilani N, Wang C, Page ST, Bremner WJ, et al. Acceptability of a transdermal gel-based male hormonal contraceptive in a randomized controlled trial. *Contraception*. 2014. pp. 407–412. doi:10.1016/j.contraception.2014.05.013
98. Dorman E, Perry B, Polis CB, Campo-Engelstein L, Shattuck D, Hamlin A, et al. Modeling the impact of novel male contraceptive methods on reductions in unintended pregnancies in Nigeria, South Africa, and the United States. *Contraception*. 2018. pp. 62–69. doi:10.1016/j.contraception.2017.08.015