Erkek kontrasepsiyon yöntemleri

Yrd. Doç. Dr. Volkan İzol, Arş. Gör. Dr. Mutlu Değer, Prof. Dr. İ. Atilla Arıdoğan
Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Bütün dünyada yaşanan önemli sorunlardan bir tanesi istenmeyen gebeliklerdir. Son yıllarda aile planlaması ile ilgili önemli gelişmeler olmuş erkek ve adolesanlar gibi yeni populasyonlara ulaşılmış, aile planlama servisleri üreme sağlığı merkezlerine entegre edilmiştir (1). Bunun sonucu olarak da gerek anne sağlığı, gerek çocuk sağlığı açısından ailenin bakabileceği kadar çocuk yapması hedeflenmiştir. Böylece hem aile hem de ülke ekonomisine önemli katkıda bulunacağına inanılmıştır. Ancak tüm bunlara rağmen oluşan gebeliklerin yarısını istenmeyen gebelikler oluşturmuş ve bunlarında %50'sinden fazlasında kadın kontrasepsiyon yöntemi kullanılmıştır (2). Yeni çalışmalarda ise bu konuyla ilgili erkeklerin daha fazla sorumluluk sahibi olmak istedikleri dikkat çekmiştir (3,4).

Erkek kontrasepsiyonunda kabul edilen metotlar kondom, geri çekme, kalıcı veya geçici vazektomidir. Dünya genelinde çiftlerin yaklaşık %12'si erkek kontrasepsiyonunu kullanırken gelişmiş ülkelerde bu oran %29 civarındadır (3). Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada sperm üretiminin baskılanması, motilitenin inhibe edilmesi veya sperm transportunun önlenmesi araştırılmış ve halen de araştırılmaktadır. Bu nedenle de farklı hormonal ve non-hormonal ajanlar kullanılmış ancak henüz erkekler için yeni bir yöntem bulunamamıştır. Bunun nedeni sadece yetersiz yapılan çalışmalar olmayıp, bilimsel komitelerin ve endüstrinin yeterince ilgisini çekmemesi, yan etki korkusu ve kabul edilebilirliğinin şüpheyle karşılanmasıdır.

Bu derlemede erkek kontrasepsiyonunda kullanılmakta ve de araştırma aşamasında olan yöntemler bariyer, cerrahi ve medikal (steroidal ve non-steroidal) tedavi olmak üzere 3 ana kategoriye bölünerek gözden geçirildi.

Bariyer Yöntemi

Kondom

Penise kılıf takılmasının tarihçesi M.Ö. 1350'lere kadar uzanmaktadır. 18. yüzyıldan itibaren hayvan bağırsağından yapılan bu kılıflara "kondom" adı verilmiştir. Kondomlar 19. yüzyılın ikinci yarısından sonra sentetik maddelerden üretilmiştir. Günümüzde lateks, poliüretan veya işlenmiş kollajen dokulardan üretilmektedirler. Gelişmiş ülkelerde ve eğitim düzeyi yüksek kesimlerde daha sık kullanılmaktadır. Ülkemizde ise çiftlerin ancak %5'i kontraseptif olarak kondom'u tercih etmektedir. Kondom kullanımı AIDS ve bakteriyel, viral, parazitik, ülseratif veya ülseratif olmayan, semptomatik veya asemptomatik cinsel yolla bulaşan hastalık (CYBH) riskini diğer kontrasepsiyon yöntemlerinden özellikle de CYBH riskini arttıran hormonal yöntemlerden daha fazla azaltır (5-7).

Yapılan farklı çalışmalarda kondom kullanımının yaygın olduğu ve insanların %90'ınının hayatının bir döneminde kondom kullandığı bildirilmiştir (8). Yürütülen kampanyaların ve AIDS'in farkındalığının artmasının yaygınlaşmada önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Kondomun gebelikten koruyuculuğu hakkında yapılan çalışmalarda ise populasyonlar arası önemli farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Kondom kullanımında kondom yırtılmasına bağlı gebeliklerin oluşabileceği hatırda tutulmalıdır. En doğru şekilde kullanımda bile gebelik oranı, %0.4-2.3 olarak bildirilmiştir. Bu gebeliklerin çoğunun da ilk yılda olduğu, öğrenme eğrisini tamamlandıktan sonraki 2. yılda ise gebelik oranlarında %50 azalma olduğu saptanmıştır (9).

Geri Çekme (Koitus interruptus)

"Geri çekme" gebeliğin spermlerin vajinaya bırakılmasının sonucu geliştiğinin keşfedilmesinden beri yüzyıllardır uygulanagelen bir yöntemdir (10). Bu yöntemi kullanan çiftler, ejekülasyon oluncaya dek cinsel ilişkilerini sürdürürler, ejekülasyondan hemen önce erkek, penisini vajinadan geri çeker ve ejekülasyon vajinanın tamamen dışında ve kadının dış genital organlarından uzakta ger-

çekleşir. Ne zaman ejekülasyon olacağını önceden kestiremeyen erkeklere ve ardarda ikinci kez cinsel ilişkiye giren erkeklere bu yöntem önerilmez.

İlk uygulama yılında görülen %4-18 başarısızlık oranları bu yöntemin en önemli dezavantajıdır. Ayrıca, cinsel ilişkinin plato fazında yarıda kesilmesi, eşlerin cinsel doyumlarını azaltabilir. "Geri çekme" hiçbir yöntem kullanmamaktan çok daha iyi kontrasepsiyon sağlar. Bütün dünyada, herkes tarafından, her durumda, hiçbir araç veya inceleme gerektirmeden ve komplikasyon korkusu olmadan uygulanabilmesi, bu yöntemin en olumlu yönüdür (10).

Cerrahi yöntem

Vazektomi

Vaz deferensin kesilmesi veya kanalın tıkanık hale getirilmesi olarak bilinen vazektomi oldukça etkili ve ucuz bir kontrasepsiyon yöntemidir. Dünyada %7 oranında tercih edilen bir yöntemdir, ayrıca kişinin etnik kökeni, sosyokültürel durumu ve de evlilik süresi bu oranı etkileyebilmektedir (11). Her ne kadar genelde kalıcı olduğu düşünülse de deneyimli cerrahlar tarafından yapılan mikrocerrahi geri düzeltme operasyonu sonrasında %50 oranında gebelik bildirilmiştir (12).

Vazektomi, erkeklerde bütün dünyada giderek yaygınlaşarak uygulanan en etkili, güvenilir ve kalıcı kontrasepsiyon yöntemidir. Çin'de yaklaşık 8 milyon, A.B.D.'de ise yılda 500 bin erkeğe vazektomi yapılırken ülkemizde bu sayı oldukça düşüktür. Ancak tüm dünya ölçeğindeki vazektomilerin sayısı, kadınlarda uygulanan tüp ligasyonundan çok daha azdır. Vazektomi tüp ligasyonundan daha ucuz, daha kolay ve komplikasyonları daha az bir yöntem olmasına rağmen erkeklerin gönüllü cerrahi sterilizasyonu kadınlara oranla daha az tercih etmelerinin en önemli nedeni bu işlemle "erkekliklerini kaybedecekleri" yolundaki yanlış inanışlarıdır. Bu nedenle, cinsel yönden aktif erişkin erkeklerin tümünün kontraseptif yöntemler hakkında ayrıntılı bilgi sahibi olmaları gerekir.

Ülkemizde 1983 yılında kabul edilen 2827 sayılı yasaya göre, 18 yaşını tamamlamış olan herkese rızasıyla, evliyse eşinin de onayı alınarak sterilizasyon işlemi yapılabilir. Kliniklerin ya da tek tek sağlık çalışanlarının, kendi değer yargılarına göre kısıtlamalar getirmeleri hem yasaya uygun değildir, hem de bireylerin seçim hakkını zedeler. Onay alınmadan önce bireyle veya çiftle vazektomi hakkında ayrıntılı bir görüşme yapılmalıdır. Kişinin diğer kontraseptif yöntemler hakkında bilgi sahibi olup olmadığı öğrenilmeli, vazektominin kalıcı bir sterilizasyon yöntemi olarak kabul edilmesi gerektiği vurgulanmalıdır. İşlemden 3-6 ay sonrası veya en az 23-25 ejakülasyondan sonra spermiyogram da sperm saptanmaz ise işlem başarılı kabul edilir. Kontrol spermiyogramda sperm görülür ise işlem tekrarlanmalıdır (12). Geç başarısızlıkta ise altta yatan neden genelde rekanalizasyondur.

Konvansiyonel vazektomi olgularının çok azında önemli yan etki görülmektedir. En çok rastlanan komplikasyonlar: Hematom, enfeksiyon ve sperm granülomudur. Özellikle hematom ve enfeksiyon gibi komplikasyonların görülme sıklığı cerrahın tecrübesi ile ters orantılıdır. Vaz deferensin testiküler ucundan sperm kaçağı sonucu oluşan sperm granülomu %15-40 oranında görülür ve genelde asemptomatiktir. Nadiren epididimorşit görülebilir (11-12).

Uzun dönemdeki etkileri olarak; vazitis nodoza, kronik testiküler ve/veya epididimal ağrı, testiküler işlev bozukluları ve epididimal obstrüksiyon sayılabilir. Rekanalizasyon ameliyatlarından sonra görülen infertilitenin en önemli nedeni antisperm antikorların yükselmesidir. Çeşitli çalışmalarda, 20 yıl önce vazektomi yapılan erkeklerde prostat kanseri insidansının yüksek olduğu bulunmuş ancak son dönemlerde yapılan çalışmalarda bunun doğru olmadığı gösterilmiştir (13).

Sonuç olarak vazektomi kondoma göre daha etkilidir ve cinsel birleşmenin kalitesini etkilememektedir. Ancak CYBH'dan korumaz, geri dönüşüm ameliyatları pahalı ve kısmen başarılıdır.

Cerrahi dışı yöntemler

Cerrahi dışı yöntemler steroidal ve non-steroidal olmak üzere 2 farklı tedavi seçeneğinden oluşmaktadır. Steroidal yöntemlerde hipotalomo-hipofizer aks ile testis arasındaki dengenin bozulması amaçlanır. Non-steroidal yöntemler ise araştırma aşamasında olmakla birlikte sperm üretimi ve fonksiyonu üzerine etki ederler.

Steroidal Yöntemler

Erkek kontrasepsiyonunda hormonların kullanım amacı vücudun endokrin dengesinde değişiklik yaparak

spermatogenezi bloke etmektir. Luteinizan hormon (LH) ve folikül stimüle edici (FSH) hormon spermatogenez için uyarıcı olan 2 gonadotropindir. LH leydig hücrelerini aktive ederek testosteron salgılanmasını sağlar ve spermatogenez için gerekli olan testosteronun intratestiküler dokuda perifere göre 100 kat fazla konsantrasyonda kalmasını sağlar. FSH'ın etki mekanizması net olarak açıklanamasa da spermatogenetik maturasyonda önemli rol aldığı bilinmektedir. Sonuç olarak LH/FSH dengesinin bozulmasının spermatogenezi inhibe edebileceği ortaya konulmuş ve bu konu araştırıcıların dikkatini çekmiştir (14).

Androjen veya androjen–progesteron kombinasyonları, gonadotropin salgısı negatif feedback yoluyla inhibe ederek spermatogenezi durdurabilir. Yani hipotalamus–hipofiz–testis aksına katılan hormonları etkileyerek spermatogenez inhibe edilir. Bu, kombine oral kontraseptif ile elde edilen ovulasyon inhibisyonuna benzerdir. Çiftlerdeki çalışmalarda sadece erkek hormonal kontrasepsiyon kullanımı %97-100 oranında etkin başarıya sahiptir (15). Androjen erkek hormonal kontraseptiflerin kullanımını kısıtlayan faktörlerden bir tanesi androjenin geri konulmasına ihtiyaç duyulmasıdır. Spermatogenez baskılanmasının daha hızlı ve eksiksiz olması için bazı rejimlerde testosterona progestin ve GnRH analogu eklenir. Testosterona progestin eklenmesi düşük androjen düzeylerinde spermatojenik baskılanmanın derecesini ve oranını artırır (16). Ancak en iyi testosteron türevi ve testosteron – progestajen kombinasyonun uygulama yöntemi ve dozajı henüz belirlenememiştir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan ve testosteronun haftalık intramusküler enjeksiyonunu içeren bir çalışmada gebelik oranı %0.8 olarak bildirilmiş olup sık enjeksiyonlar en önemli problem olarak tespit edilmiştir. (17) Her 2 ayda bir testosteron undekanoat enjeksiyonun yapıldığı pilot çalışmada spermatogenezin baskılandığı gösterilmiştir (18). Testosteron undekanoat ile kombine edilen subkutanöz etonogestrel implantın yapıldığı faz 2 çalışmada erkeklerin %94'ünde ml.de 1 milyonun altında sperm saptanmıştır (19). Depo medroksiprogesteron asetat (DMPA) ile testosteron jelin kombinasyonu ile yapılan çalışmada katılımcıların %80-90'ında 1 milyon sperm/ml' den daha az olduğu görülmüştür. GnRH antagonistinin eklenmesinin ise sperm baskılanmasına veya hızına etki etmediği görülmüştür (20). Önemli yan etki görülmemesine rağmen yaklaşık %50 bırakma oranı olmuştur.

Testosteron implantına levonorgestrel eklenmesinin tek başına testosteron implantından daha fazla spermatogenez baskılanmasına sebep olduğu saptanmıştır (21). Sekiz hafta aralıklarla verilen testosteron undekanoat ile norethisteron enantate enjeksiyonlarının spermatogenezi baskıladığı gösterilmiş ancak 12 haftalık aralıklarda bu etki görülmemiştir. Hormon kesme sonrası ise sperm üretimi tamamen iyileşmiştir (18). Bazı durumlarda erkeklerde doğal spermatogenez baskılanması olabilir. Artan yaş, etnisite, artmış vücut kitle indeksi, bazal testosteron ve bazal sperm konsantrasyonu spermatogenezi baskılama üzerine negatif etkiye sahiptir (16).

Testosteron içeren erkek kontraseptif yöntemlerin hayat kalitesi ve cinsel fonksiyon üzerine değişiklik yapmadığı veya çok az iyileşmeye neden olduğu bildirilmiştir (22).

Farklı selektif androjen reseptör modülatörlerinin (SARM) in vivo anabolik ve androjenik etkileri gösterilmiştir. Hipotalamus üzerine çok az veya etki etmeden ekzojen testosteron gibi spermatogenezi baskılayabilecekleri bildirilmiştir. Ayrıca SARM'lerinin oral bioyararlanım, androjen reseptör özgüllüğü, prostatta düşük aktivite ve daha az steroid ilişkili yan etki oluşturma avantajına sahip oldukları tespit edilmiştir (23).

Sonuç olarak erkek hormonal kontraseptif çalışmalarının analizinde pratik olarak kullanılabilecek androjen ve progestin kombinasyonlarının gerekliği saptanmıştır (16). Ayrıca hormonal erkek kontrasepsiyon kullanan tüm erkeklerde ilaç bırakma sonrası spermatogenezin tam olarak iyileştiği görülmüştür. Yeniden 20 milyon/ml üzeri sperm konsantrasyonu için 4 veya 5 ay, uzun dönem testosteron ile tedavi edilen beyaz erkekler için ise 1 yıl hazırlık gerekmektedir. Doğurganlık için iyileşmenin önemli belirleyicileri yaş, bazal sperm konsantrasyonu, LH seviyesi, spermatogenezin baskılanma hızıdır (15).

Non-steroidal Yöntemler

Sperm üretimi veya fonksiyonunu etkileyebilecek olan çeşitli non-steroidal erkek kontraseptiflerin gelişimi üzerine farklı laboratuarlarda birçok çalışma yapılmaktadır. Kontraseptif aşılar belki hepsinin değil ama çoğu yöntemin yerini alabilecek önemli bir seçenek olabilir. Bunlar yüksek özgüllüğe sahip, sınırlı veya hiç olumsuz etkisi olmayan, düşük maliyetli ve seyrek uygulama özelliklerine sahipler-

dir. Spermatozoa ve oositin yüzeyinde bulunan antijenlere bağlanan antikorlar gamet fonksiyonunu inhibe ederek döllenmeyi engellerler. Kontraseptif aşılama için araştırılan moleküllerin hedefi gamet üretimi (LHRH, GnRH, FSH) veya gamet fonksiyonudur (sperm antijenleri ve oosit zona pellusida) (24). Çeşitli GnRH aşıları farklı firmalar tarafından üretilmiş ancak etkin olmasına rağmen kullanımı yaygınlaşmamıştır, çünkü seks steroid üretimini etkiler. Bu da libido ve sekonder seks karakterlerinde gerilemeye yol açar ve korumak için de GnRH bazlı aşı androjen ile desteklenmeye ihtiyaç duyar. FSH veya FSH reseptör bazlı kontraseptif aşılar azoospermiden ziyade oligospermiye neden olmaktadır (24). Bununla birlikte LH veya reseptörleri ile aşılamada gametogenezi inhibe ederken seks steroidlerinin fonksiyonlarını etkiler. Kontrasepsiyon amaçlı aşılamada sperm yüzeyinde bulunan antijenlerde gamet fonksiyonlarını inhibe etmek için kullanılabilir. Sperm otoantijenik ve izoantijeniktir. Antisperm kontraseptif aşıların gelişimi için gerekçe antisperm antikorlarla (ASA) beraber spermin aktif immünizasyondur. ASA erkek ve dişi hayvanlarda sperm üretimini durdurur, infertil çiftlerin %2-30'unda ASA mevcuttur ve bu da infertilite ile sonuçlanır. Vazektomi sonrası erkeklerin %75'inden fazlasında ASA oluşur ve bu da cerrahi olarak başarılı vazovazostomi sonrası fertilitenin yeniden kazanılmasını zorlaştırır (21). Kontraseptif aşıların sınırlamalarından biri alıcıların %100'ünde koruyucu immün cevabın oluşturulabilmesidir. Ayrıca immün cevabın ne zaman oluşacağı bireyler arası farklılık gösterir ve bu cevabı takip etmek oldukça zordur (24). Günümüzde kontraseptif aşılar hayvan çalışmalarında gerçekleştirilen deneysel aşamadadır. b-HCG aşısı dışında insanlarda hiçbir kontraseptif aşı hakkında klinik çalışma yapılmamıştır. Ayrıca hayvan çalışmalarının çoğu erkeklerde değil dişilerde yapılmaktadır.

Epididimal proteaz inhibitörü olarak bilinen Eppin testis ve epididimlerde bulunmakla birlikte görevi spermatozoayı bağlamaktır (25). Semenojelin sperm yüzeyine bağlanan bir proteindir. Eğer semenojelin sperm yüzeyinden ayrılmaz ise hareket kaybı ve kapasitasyon inhibisyonu meydana gelir. Semenojelinin eklenmesi ise progresif olarak hareketli spermatozoanın ileri hareketliliği üzerine inhibitör etkiye sahiptir (26). Bu da ejakulasyon sonrası insan spermatozoası üzerinde Eppin'in semenojeline bağlandığını gösterir. Anti-Eppin antikor, Eppin-semenojelin kompleksini bozar dolasıyla PSA tarafından semenojelinin kaldırılması inhibe edilir (27).

Sonuç

Günümüzde henüz kadın ve erkekler için tek başına kullanılabilecek kabul edilebilir kontraseptif yöntem henüz yoktur. Bununla birlikte potansiyel karlılık eksikliği, uzun dönem verimlilik şüphesi ve mediko-legal sebepler ilaç firmalarının bu alana yatırım yapmasını engellemiş, sonuç olarak ta piyasadan çekilmelerine neden olmuştur. Yine de Dünya Sağlık Örgütü, Kontraseptif Araştırma ve Geliştirme Programı gibi organizasyonlar aracılığıyla çalışmalar devam etmektedir.

Kaynaklar:

1. *Raleigh VS. Trends in world population: how will the millennium compare with the past?; Hum Reprod Update 1999;5:500-505.*
2. *Ilani N, Swerdloff RS, Wang C. Male hormonal contraception: potential risks and benefits.; Rev Endocr Metab Disord. 2011;12:107–117. doi: 10.1007/s11154-011-9183-3.*
3. *Heinemann K, Saad F, Wiesemes M, Heinemann LA. Attitudes toward male fertility control: results of a multinational survey on four continents.; Hum Reprod 2005; 20:549–556.*
4. *Weston GC, Schlipalius ML, Bhuinneain MN, Vollenhoven BJ. Will Australian men use male hormonal contraception? A survey of a postpartum population.; Med J Aust 2002;176:208–210.*
5. *Wolner-Hanssen P, Svensson L, Mardh PA, Westrom L. Laparoscopic findings and contraceptive use in women with signs and symptoms suggestive of acute salpingitis.; Obstet Gynecol 1985;66:233–238.*
6. *Plummer FA, Simonsen JN, Cameron DW, Ndinya-Achola JO, Kreiss JK, Gakinya MN, Waiyaki P, Cheang M, Piot P, Ronald AR. Cofactors in male-female sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1.; J Infect Dis 1991;163:233–239.*
7. *Baeten JM, Nyange PM, Richardson BA, Lavreys L, Chohan B, Martin Jr HL, Mandaliya K, Ndinya-Achola JO, Bwayo JJ, Kreiss JK. Hormonal contraception and risk of sexually transmitted disease acquisition: results from a prospective study.; Am J Obstet Gynecol 2001;185:380–385.*
8. *Martin CW, Anderson RA, Cheng L, Ho PC, van der Spuy Z,Smith KB, Glasier AF, Everington D, Baird DT. Potential impact of hormonal male contraception: cross-cultural implications for development of novel preparations.; Hum Reprod 2000;15:637–645.*
9. *Ranjit N, Bankole A, Darroch JE, Singh S. Contraceptive failure in the first two years of use: differences across socioeconomic subgroups.; Fam Plann Perspect 2001;33:19–27.*
10. *T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlamsı Genel Müdürlüğü. Kontraseptif Yöntemler. Ulusal Aile Planlaması Hizmet Rehberi, Cilt II, Anadolu Matbaası, İstanbul, 1995.*
11. *Schwingl PJ, Guess HA. Safety and effectiveness of vasectomy.; Fertil Steril 2000;73:923–936.*
12. *Sharlip ID. What is the best pregnancy rate that may be expected from vasectomy reversal?.; J Urol 1993;149:1469–1471.*
13. *Peterson H, Howards S. Vasectomy and prostate cancer: the evidence to date.; Fertil Steril 1998;70:201–203.*
14. *Mahmoud A, T'Sjoen G. Male hormonal contraception: where do we stand?.; Eur J Contracept Reprod Health Care. 2012 Jun;17(3):179-86. doi:10.3109/13625187. 2012. 667175.*
15. *Liu PY, Christenson PD, Handelsman DJ, Wang C. Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis.; Lancet 2006;367:1412–1420.*

16. *Liu PY, Swerdloff RS, Anawalt BD, Anderson RA, Bremner WJ, Elliesen J, Gu YQ, Kersemaekers WM, McLachlan RI, Meriggiola MC, Nieschlag E, Sitruk-Ware R, Vogelsong K, Wang XH, Wu FC, Zitzmann M, Handelsman DJ, Wang C. Determinants of the rate and extent of spermatogenic suppression during hormonal male contraception: an integrated analysis.; J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1774–1783.*
17. *World Health Organization Task Force on methods for the regulation of male fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men.; Lancet 1990;336:955–959.*
18. *Meriggiola MC, Costantino A, Saad F, D'Emidio L, Morselli Labate AM, Bertaccini A, Bremner WJ, Rudolph I, Ernst M, Kirsch B, Martorana G, Pelusi G. Norethisterone enanthate plustestosterone undecanoate for male contraception: effects of various injection internals on spermatogenesis, reproductive hormones, testis, and prostate.; J Clin Endocrinol Metab 2005;90:2005–2014.*
19. *Mommers E, Kersemaekers WM, Elliesen J, Kepers M, Apter D, Behre HM, Beynon J, Bouloux PM, Costantino A, Gerbershagen HP, Grønlund L, Heger-Mahn D, Huhtaniemi I, Koldewijn EL, Lange C, Lindenberg S, Meriggiola MC, Meuleman E, Mulders PF, Nieschlag E, Perheentupa A, Solomon A, Väisälä L, Wu FC, Zitzmann M. Male hormonal contraception:a double-blind, placebo-controlled study.; J Endocrinol Metab 2008;93:2572–2580.*
20. *Page ST, Amory JK, Anawalt BD, Irwig MS, Brockenbrough AT, Matsumoto AM, Bremner WJ. Testosterone gel combined with depomedroxyprogesterone acetate is and effective male hormonal contraceptive regimen and is not enhanced by the addition of a GnRH antagonist.; J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:4374–4380.*
21. *Wang C, Wang XH, Nelson AL, Lee KK, Cui YG, Tong JS, Berman N, Lumbreras L, Leung A, Hull L, Desai S, Swerdloff RS. Levonorgestrel implants enhanced the suppression of spermatogenesis by testosterone implants: comparison between Chinese and non-Chinese men.; Endocrine Care 2006;91:460–470.*
22. *Sjogren B, Gottlieb C. Testosteron efor male contraception during one year: attitudes, well-being and quality of sex life.: Contraception 2001; 64: 59 – 65.*
23. *Chen J, Hwang DJ, Bohl CE, Miller DD, Dalton JT. A selective androgen receptor modulator for hormonal male contraception.; J Pharmacol Exp Ther 2005;312:546–553.*
24. *Naz RK. Contraceptive vaccines.; Drugs 2005;65:593–603.*
25. *Richardson RT, Sivashanmugam P, Hall SH, Hamil KG, Moore PA, Ruben SM, French FS, O'Rand M. Cloning and sequencing of human Eppin: a novel family of protease inhibitors expressed in the epididymis and testis.; Gene 2001;270:93–102.*
26. *Wang Z, Widgren E. Association of eppin with semenogelin on human spermatozoa.; Biol Reprod 2005;72:1064–1070.*
27. *O'Rand MG, Widgen EE, Sivashanmugam P, Richardson RT, Hall SH, French FS, VandeVoort CA, Ramachandra SG, Ramesh V, Jagannadha Rao A. Reversible immunocontraceptionin male monkeys immunized with Eppin.; Science 2004;306:1189–1190.*