

Gradu Amaierako Lana

Farmazia Gradua

Kurtsoa: 2021-2022

Gizonezkoentzako antisorgailuen garapena

2022ko Ekaina

Farmazia Fakultatea UPV/EHU

Egilea: Irati Arribas Langara

Tutorea: Mainer López de Jesús

Aurkibidea

1.Sarrera	1
1.1.Antisorgailuen erabilera historikoa. Gizonezkoen antisorgailu berrien garapenaren beharra.	1
1.2. Espermatogenesiaren fisiología	2
2.Helburuak	3
3.Garapena.....	3
3.1. Gaur egungo antisorgailu maskulinoak.....	3
3.2.Antisorgailu maskulino motak ekintza mekanismoaren arabera.....	5
3.2.1.Antisorgailu maskulino hormonalak.....	5
3.2.2.Antisorgailu maskulino ez hormonalak.....	7
3.3.Antisorgailu maskulinoen eraginkortasun entseguak	10
3.3.1.Antisorgailu maskulino hormonalen eraginkortasuna	10
3.3.2.Antisorgailu maskulino ez hormonalen eraginkortasuna	12
4.Ondorioak	13
5.Bibliografia.....	15

Laburpena: Egun emakumezkoentzako aukera antisorgailu anitz aurkitu daitezke, horien artean asko hormonalak dira eta eraginkortasun oso ona duten arren, erabilgarritasuna mugatzen duten albo-ondorioak dituzte. Gizonezkoen kasuan, euren ugalkortasuna kontrolatzeko bi metodo antisorgailu dituzte aukeran: kondoia edo basektomia, eta hauen artean kondoia da etorkizunean seme-alabak izateko aukera bermatzen duen bakarra. Basektomiaren itzulgarritasuna ez baitago guztiz bermatuta. Eskaintza murriz hau zabaltzeko eta eskuragarri dauden metodoak asetzen ez dituzten familia plangintza beharrak asetzeko helburuarekin 1970ko harmakadatik antisorgailu maskulino berriak garatzeko aurrera pausuak eman dira. Bide honetan metodo hormonalak izan dira bultzada handien jaso dutenak. Baina hauen segurtasunaren zein onarpenaren inguruko zalantzek garapena galgatu eta merkaturatutako prestakinik ez egotea eragin dute. Metodo ez hormonalen kasuan garapena atzeratuago dagoen arren, dagoeneko aditzera emandako itu espezifiko posibleen aniztasunak oreka hormonalaren gain eraginik izan ez dezakeen antisorgailu maskulino bat garatzeko aukera zabalik uzten dute eta hauen artean eraginkortasun entseguetara heldu den polimero oklusibo batek, etorkizunean merkaturatua izateko ezaugarri aproposak ditu.

Hitz gakoak: antisorgailua, antisorgailu maskulinoak, espermatogenesisa, hormonalak, ez hormonalak, itzulgarria

Laburduren zerrenda

DIU: Dispositibo intrauterinoak

GnRH: Gonadotropina askatzeko hormona

FSH: Folikulua estimulatzeko hormona

LH: Hormona luteinizantea

WHO: Munduko Osasun Erakundea

TE: Testosterona enantato

RISUG®: *Reversible Inhibition of Sperm Under Guidance*

SMA: Estireno-anhidrido maleikoa

DMSO: Dimetilsulfoxidoa

EPPIN: Proteasa epidimalaren inhibitzailea

SEMG1: Semenogelina

PSA: Prostataren antigeno espezifikoa

BDRT: Bromodomeinudun proteinak

RAR: Azido erretinoikoarren hartzaileak

TB: Testosterona bluziklatoa

TU: Testosterona undekanoatoa

NES: Nestorone®

1.Sarrera

1.1.Antisorgailuen erabilera historikoa. Gizonezkoen antisorgailu berrien garapenaren beharra.

Historiaren hastapenetatik gizon zein emakumezkoek ugaltzeko gaitasuna kontrolatu eta familia noiz eta nola izan erabaki nahi izan dute.¹ Kondoio maskulinoa, atzera martxa zein egutegi metodoak milenioetan zehar erabilitako metodo antisorgailuak dira.² Baina sexuarekiko jarrera sozio-kulturalen ondorioz, arlo honetan egondako aurrerapen nagusiak ez ziren XIX. eta XX.mendeetara arte gertatu: 1870.urtean gomazko kondoioak merkaturatu ziren eta 1960ko hamarkadan aho bidezko antisorgailu hormonal zein lehengo dispositibo intrauterinoak (DIU) sortu ziren.³

Ordutik, emakumezkoek bideratutako beste hainbat metodo antisorgailu garatu dira: DIU mota ezberdinak, inplanteak, injektagarriak, kondoio femeninoa, biharamuneko pilula eta eraztun baginalak.⁴ Aukera hormonal anitz daude eta porrot tasa txikia duten metodoak dira, %0,05-0,5 arteko tasa teorikoa eta <%10 ematen zaien ohiko erabilerarekin.⁵ Baina hauek albo-ondorio ugari dituzte (libido zein gogo aldartearen aldaketak, pisu irabaztea, tronboenbolismo arriskua, hipertentsioa eta abar) eta Espainian 2020.urtean egindako ikesta baten arabera, aipatutako albo-ondorioak zein hauek pairatzeko beldurra dira adin ugalkorreen dauden emakumezkoek metodo hormonalak ez erabiltzeko arrazoi nagusia.⁶

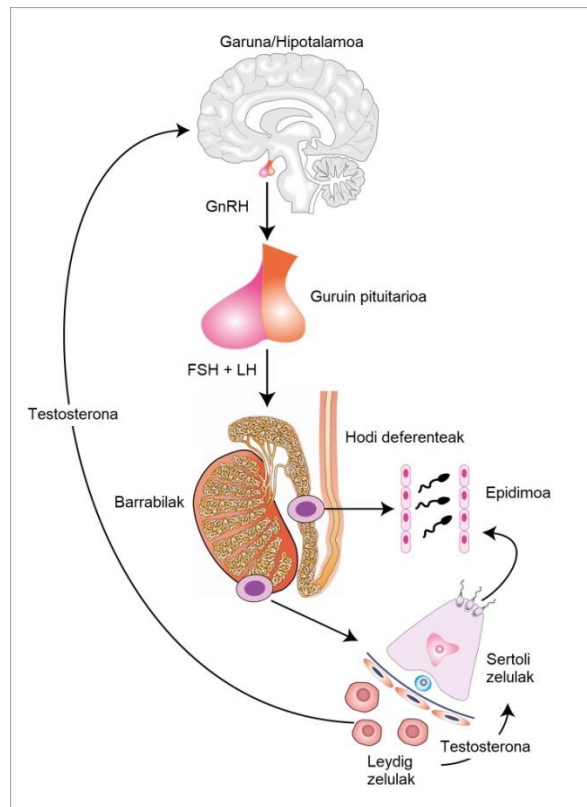
Gizonezkoen kasuan, ordea, XX.mendetik ez da antisorgailu maskulino berririk garatu⁷ eta gaur egun eskuragarri dagoen antisorgailu maskulino itzulgarri bakarra kondoioa da. Ondorioz, euren fertilitatea kontrolatu nahi duten gizonezkoen aukerak kondoioa erabiltzea edo euren bikoteak emakumezkoek bideratutako metodoetako bat erabiltzera murrizten dira. Honek familia plangintzaren inguruko arduraren banaketa desorekatua eragiten du eta aukera eraginkor gutxi uzten dizkie emakumezkoentzako metodo hormonalak erabiltzeko arazoak dituzten bikoteei.⁸

Urteak dira antisorgailu maskulino berriak garatzeko lehenengo ikerketak abian jarri zirenetik, baina oraindik ez da merkaturatzea lortu duen forma farmazeutikorik. Lan honen bidez antisorgailu maskulinoen merkaturatzea ekidin duten arrazoiak aztertu eta etorkizunean hori aldatzeko gainditu beharreko erronken inguruan arituko naiz.

Horretarako lehenengo urratsa gizonezkoen ugaltze-fisiologia ezagutu eta honek antisorgailu maskulinoak garatzeko uzten dituen aukerak aztertzea izango da.

1.2. Espermatogenesiaren fisiología

Espermatogenesisa, espermatogoniak espermatozoide bilakatzeko prozesua da eta meiosis, proliferazioa eta ezberdintzea barne hartzen ditu. Gizaki batek 120 milioi espermatozoide inguru ekoizten ditu egunean. Hauek tubulu seminiferoetan eraten dira⁸ gero epidimoan metatu, kontzentratu eta heltzeko. Horren ostean, espermatozoideak epidimoa zeharkatuko dute eta eiakulazioaren momentuan, hodi deferenteen bidez uretrara helduko dira gorputzetik ateratzeko.^{10,11}



1.Irudia: Ardatz hipotalamiko-hipofisiario-gonadala eta espermatogenesisian duen funtzioa. CCBY 4.0 Licence – John Reynolds-Wright. Eskuragarri: <https://flic.kr/p/2hgvk5V6A>. -tik eraldatua.

Reynolds-Wright JJ, Anderson RA. Male contraception: where are we going and where have we been? BMJ Sexual & Reproductive Health [Internet]. 2019 [2022ko Maiatzean kontsultatua];45(4): 236-242 or. Eskuragarri: <https://srh.bmj.com/content/45/4/236>

Espermatogenesisa adenohipofisiak jariatutako hormonek erregulatzen dute. Hipotalamoak Gonadotropina askatzeko hormona (GnRH) jariatzen du eta odol-sistema portal hipotalamiko-hipofisiarioaren bidez guruin pituitariora heltzen da. Bertan GnRH-k Folikuluak estimulatzeke hormonaren (FSH) zein Hormona luteinizantearen (LH) askapena eragiten du eta bi hormona hauek odol korrontearen bidez barrabiletara garraiatzen dira. Barrabiletan homona bakoitzak itu zelula ezberdin bat du:

- FSH: epitelio seminiferoan dauden Sertoli zelulak estimulatuz espermatogenesisa bultzatzen du.

- LH: interstizioan dauden Leydig zelulak estimulatuz hauek testosterona ekoiztea eragiten du. Aldi berean, testosterona honek eta bere metabolitoak (dihidrotestosterona) Sertoli zelulen hazkuntza eta zatitzea estimulatuz espermatogeniaren hasiera bultzatzen dute. Gainera, ekoiztako testosteronaren zati bat estradiol bihurtzen da eta barrabiletan aurkitzen diren estrogeno honen kontzentrazio altuak direla eta espermatogenesisian parte hartzen duela uste da.

Espermatogenesisia erregulatzen duen ardatz hipotalamo-hipofisiarioa *feed back* negatiboaren bidez erregulatzen da eta ondoko bi molekulek parte hartzen dute:

- β -inhibina: Sertoli zelulek ekoizten dute FSHren estimulazioaren ondorioz, eta FSH jariapena inhibitzen du guriin pituitarioan.
- Testosterona: Leydig zelulek ekoiztako testosteronak hormonon jariapena inhibitzen du guriin pituitario zein hipotalamoan. Beraz GnRH, LH eta FSH jariapena inhibitzen ditu.^{9,10,11}

2.Helburuak

2.1.Gizonezkoentzako antisorgailuek izan ditzazketen ekintza mekanismo posibleak azaldu.

2.2.Gizonezkoentzako antisorgailuen garapenean izan diren mugari garrantzitsuak eta horiei esker lortutako aurrerapenak azaldu.

2.3.Gizonezkoentzako antisorgailuen garapenak dituen erronkak eta oztopoak azaldu.

3.Garapena

3.1. Gaur egungo antisorgailu maskulinoak

Aipatu bezala gaur egun eskuragarri dagoen metodo antisorgailu maskulino itzulgarri eta eraginkor bakarra kondoi maskulinoa da.¹² Kondoi maskulinoa, zakila tente dagoenean jarri dakioken estalki bat da eta esperma baginara heltzea eta sexu bidezko gaixotasunen kutsatzea ekiditen du. Kondoi femeninoa baino merkeagoa eta eraginkorragoa da, baina emakumezkoentzako beste metodo batzuekin konparatzean (hormonal oralak zein injektagarriak eta DIU) bere eraginkortasuna zeharo okerragoa da.⁵

Kondoiaren desabantailen artean erabiltzaileek sentikortasun galera zein plazerraren murrizketarekin erlazionatzen dituztela dago. Ondorioz, hauen erabilera ez da beti ideala izaten eta askotan harreman sexuala hasi ostean jartzen dira. Honek metodoaren eraginkortasuna nabarmen txikitzea eta sexu bidezko gaixotasunen

aurkako babes ezabatzea eragiten du.⁵ Horrez gain, latexeko kondoiek erreakzio alergikoak eragin ditzazkete.¹² Azken hau kontuan hartu beharrekoa da, populazioaren %4,3 latexarekiko alergia duela estimatzeaz¹³ gain, latexik gabeko kondoien apurketa tasa handiagoa delako.¹⁴

Kondoiaz gain gizonezkoei bideratutako eta ondo ezarritako beste metodo bakarra basektomia da: hodi deferenteak lotu edo ebakitzean datzan prozedura kirurgiko sinplea.¹⁵ Gaur egun, basektomia burutzeko bi teknika nagusi daude: ebakidura tradizionala eta eskapelorik gabeko basektomia. Azken honek konplikazio arrisku txikiagoa, ebakuntza iraupen motzagoa eta jarduera sexualaren berreskuratze azkarragoa ditu metodo tradizionalarekin konparatuz.¹⁶

Basektomia metodo antisorgailu oso eraginkor eta segurua da. Honi lotutako albo-ondorioak (hematoma, odol-jarioa, infekzioa, min kroniko zein akutua eta epidimitis kongestiboa) ez-ohikoak izateaz gain arinak izaten dira.¹⁵ Baina esterilizazio iraunkorra du helburu eta etorkizunean seme-alaba gehiagorik izan nahi ez duten gizonezkoei baino ez dago bideratuta.¹⁷ Izan ere, basektomia atzera botatzeko prozedurak badaude ere, hauen ostean lortzen den haurduntze-tasa ez da altuegia.^{18,19}

Gaur egun eskuragarri dauden metodo hauen mugak eta desabantailak kontuan hartuta, ideala izango litzateke ondoko baldintzak betetzen dituzten antisorgailu maskulinoak garatzea:

- Harreman sexuarekiko independentea izatea: azoospermia mantentzea harreman sexualik ez izan arren.
- Bi bikotekideentzako onargarria izatea.
- Libidoaren, zakilaren zutitzearen edo aktibitate sexualaren murrizketarik ez eragitea.
- Epe luze zein motzeko albo-ondorio toxikorik ez izatea.
- Erabiltzaileak etorkizunean izan ditzazkeen seme-alaben gain eraginik ez izatea.
- Erabiltzen hasi eta denbora epe laburrean eraginkorra izatea.
- Itzulgarria izatea.
- Emakumezkoentzako metodoekin alderagarria eta horiek bezain eraginkorra izatea.²⁰

3.2. Antisorgailu maskulino motak ekintza mekanismoaren arabera

Gizonezkoen ugaltza fisiologia abiapuntu bezala hartuta antisorgailu metodo ezberdinak garatzen ari dira gaur egun. Bi talde nagusitan sailkatu daitezke:

- **Metodo hormonalak:** espermatogenesisia erregulatzen duen ardatz hipotalamo-hipofisiarioaren *feed back* negatiboaz baliatzen dira. Androgenoak administratzen dira modu exogenoan testosteronak eragiten duen *feed back* negatiboa imitatu eta GnRH zein hormona gonadotropoen jarioa inhibitzeko. Hauen artean: testosteronaren esterrak, androgeno sintetikoak, progestinak eta GnRH agonista zein antagonistak.
- **Metodo ez-hormonalak:** espermatozoideen ekoizpen, garraio edo funtzionaltasuna inhibitzen dute ardatz hipotalamo-hipofisiarioa ukitu gabe. Hauen barne espermaren bidea blokeatu eta obuluarekin kontaktuan jartzea ekiditen duten barrera fisikoak (RISUG® eta Vasalgel™) eta espermaren mugikortasuna edo obuluari lotzeko gaitasuna inhibitzen duten konposatu kimikoak daude (Adjudin, Gamendazol, BDRT inhibitzaileak, EP055, Catsper eta Azido erretinoikoaren inhibitzaileak).²¹

3.2.1. Antisorgailu maskulino hormonalak

Testosterona 1930eko hamarkadan isolatu eta identifikatu zen. Honi esker, hormonaren funtzio fisiologiko eta fisiopatologikoen inguruko aurreneko ikerketak egin ziren eta hamarkadaren amaierarako testosterona suprafisiologikoaren eta esperma ekoizpenaren inhibizioaren arteko lotura ezartzen zuten aurreneko artikulak publikatu ziren.²² Aurkikuntza honekin lotutako lehengo entsegu kliniko sistematikoak 1970eko hamarkadan burutu ziren, boluntario talde txikiez osatuta zeuden eta hauetan hilabeteroko testosterona injekzio intramuskularrek aztertutako gizonezko osasuntsuen proportzio handi batean esperma ekoizpena inhibitzea lortzen zutela ikusi zen.²³ Orokorrean, arlo honetan burututako lehenbiziko ikerketa hauetan ez ziren formula oralak erabili. Izan ere testosterona kristalinoa aho-bidez hartzean, 1.pausuko eliminazioa pairatzen du eta modu eraginkorrean metabolizatua eta inaktibatua izaten da itu organoetara iritsi baino lehen.^{24,25}

Aurreneko entsegu kliniko hauetan aurkitutako formulazio arazoei erantzunez, testosteronaren esterrak garatu ziren. Hauen xurgapenak 1.pausuko eliminazioa saihesten zuen eta dosi txikiagoak behar ziren prestakinak eraginkorrak izateko. Horrez gain, bide intramuskularretik edo *depot* sistemen bidez konposatu hauek erdi-

bitzta luzeagoa zutela ikusi zuten; baita administrazio pautak hobea, eta hauen garapena izan zen nagusi.²⁵

1990ko hamarkadan Munduko Osasun Erakundeak (WHO) testosteronaren ester batekin; testosterona enantatoa (TE), burututako bi entsegu klinikok mugarri garrantzitsua suposatu zuten antisorgailu maskulinoen garapenean. Burututako lehenengo entsegu klinikoan TE-k sortutako azoospermiaren eta eragin antisorgailuaren arteko lotura ezarri zen lehenengo aldiz eta bigarrean, antisorgailu maskulino bat eraginkorra izateko eragin beharreko esperma ekoizpenaren inhibizio maila finkatu zen. Eragin antisorgailua lortzeko bolondresen oligospermia larria (esperma kontzentrazioa ≤ 1 milioi/mL izatea) edo azoospermia garatu behar zutela ezarri zen. Hau da, ostean garatuko ziren ikerketetan neurtu beharreko parametro garrantzitsu bat ezarri zen.^{26,27}

Mugarri garrantzitsua suposatu bazuten ere, TE-ren pautak (asteroko 200mg TE injekzio intramuskularra) zein eragin desiragaitzek bolondresen artean onarpen nahikorik ez izatea eragin zuen eta administrazio pautaren onarpena hobetu zein tratamenduaren albo-ondorio androgenikoak murriztu zezaketen beste ester batzuk aztertu zituzten.

Antisorgailu maskulino hormonalen garapenean emandako hurrengo urratsa, orain arte aztertutako testosterona zein testosterona deribatuen eta gonadotropinen inhibizioa laguntzen zuen beste konposatu baten arteko konbinazioen garapena izan zen. Konbinazio hauen helburua testosterona dosia murriztea zen. Horrela eragin desiragaitz androgenikoak ekiditeko eta aldi berean, gonadotropinen inhibizioa laguntzen zuten konposatuen bidez espermatozoiden ekoizpenaren inhibizio maila mantentzea. Gonadotropinen inhibizioa laguntzen duten konposatu hauek hiru taldetan banatu ditzazkegu:²⁸

- **Progestagenoak:** Aktibitate progestagena duten esteroide sintetikoak dira eta gehienbat antisorgailu femenino bezala garatu badira ere, interesgarri suertatu dira antisorgailu maskulinoen garapenean LH eta FSH hormonaren inhibitzaile indartsuak izateagatik.²⁹
- **GnRH agonistak:** Administrazioan gonadotropinen kitzikapen hasierako fase bat eragiten dute eta ostean, guri pituitarioaren gonadotropinen askapena inhibitzen dute *feedback* negatiboaren bidez.³⁰

- **GnRH-ren antagonistak:** Guruin pituitarioko GnRH hartzailak inhibitzen dituzte modu lehiakorrean, horrela zuzenean blokeatzen dute gonadotropinen askapena eta azoospermia berehala lortzen da.³⁰

Konbinazioen helburu berdinarekin, testosteronak baino propietate farmakologiko aproposagoak; hau da, erdibizitza luzeagoa edo potentzia handiagoa, dituzten androgeno sintetikoak aztertu izan dira baita ere.

Azkenik, aipatzekoa da injekzioak ez direla antisorgailu maskulino hormonalen administrazioarako erabili diren forma farmazeutiko bakarrak. Implanteak garatu ziren administrazio pautaren arazoari erantzuteko helburuarekin, baina hauen ezarpenarekin lotutako albo-ondorioak daude, eta administrazio topikoa duten gelak erabili dira entsegu ezberdinetan.^{31,32}

3.2.2. Antisorgailu maskulino ez hormonalak

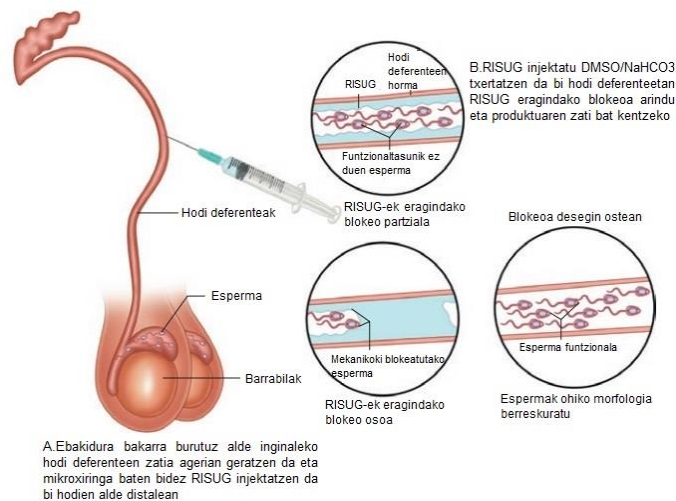
Antisorgailu ez hormonalen garapenerako ezinbestekoa da espermatogenesiarekin lotutako itu berriak identifikatzea eta prozesu honekiko espezifikoa direla ziurtatzea. Itu horiek anitzak dira eta horiekin lotutako garapena ez da antisorgailu hormononalean bezain lineala izan. Antisorgailu ez hormonal maskulinoak bi taldetan banatuko ditugu:

3.2.2.1. Oklusiboak

Antisorgailu ez hormonal oklusiboak dira hodi deferenteen blokeo itzulgarria eragiten dute eta esperma eiakulazioaren bidez kanporatzea ekiditen dute. Blokeo hori eragiteko, bi estrategia ezberdin erabili ditzazkete: hodi deferenteen ingurunea aldatzea spermaren garraioa ekiditeko edo blokeo mekanikoa.³³

Reversible Inhibition of Sperm Under Guidance (RISUG®)

RISUG® estireno-anhidrido maleikoa (SMA) dimetilsulfoxidoan (DMSO) disolbatzean sortzen den kopolimero oklusiboa da. Honen administrazioa injekzio bakar baten bidez burutzen da eta 72 orduren buruan, pH azidifikatzea eragiten duen hauspeakina eratzen ditu hodi deferenteen lumenean eta barne-hormetan. Hauspeakin honen karga elektriko positiboak eta eragiten duen ingurunearen azidifikazioak, hodi deferenteetan zehar igarotzen den spermak kalte akromatikoak pairatzea eragiten du. Hauen bidez espermatozoideek oozitoa fertilizatzeko ahalmena galtzen dute. RISUG® eragindako blokeoa edozein momentutan ezabatu daiteke kopolimeroa desegiten duten DMSO edo NaHCO₃ hodi deferenteetan injektatuz (2.Irudia).³⁴



2. Irudia: RISUG injektzioaren ekintza mekanismoa eta honek eragindako blokeoa NaHCO_3 -ren bidez desegiteko prozedura. Lohiya NK, Imtiyaz A, Ansari AS. Male Contraception. Non: Kumar A, Sharma M, editoreak. Basics of human andrology : a textbook [Internet]. 1. edizioa. Singapore: Springer Nature; 2017 [2022ko Maiatzean kontsultatua]. 495 or. Eskuragarri: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-981-10-3695-8.pdf> -tik eraldatua.

Vasalgel™

Vasalgel™ estinero-azido maleikoa (SMA azidoa) eta DMSO nahastean sortzen den pisu handiko polimero bat da. SMA azidoa erabiltzen dute SMA erabili beharrean, hidrolisiarekiko erresistenteagoa delako eta horri esker ekoizpen zein biltegitratze prozesuak erraztuko litzatekeelako RISUG®-rekin konparatuta. Kasu honetan, polimeroaren ekintza mekanismoa guztiz mekanikoa da. Injektatzean Vasalgel™-ek hodi deferenteen hormei itsasten den hidrogel bat eratuz hodian argia buxatu eta espermarekiko barrera mekaniko bat eratzen du.³⁵

3.2.2.2. Kimikoak

Adjudin

Adjudin espermatideen eta Sertoli zelulen arteko adhesioa blokeatzen duen loninamidaren deribatua da. Ez da bere ekintza mekanismo zehatza ezagutzen baina esperminazio goiztiarra eragiten du, eta ondorioz antzutasuna.³⁶

Gamendazol

Adjudin bezala loninamidaren deribatu bat da eta espezializaio ektoplasmiko apikalaren funtzioa (Sertoli zelulen eta odol-hodien arteko lotura elkarrekintza³⁷) aldarazten du.³⁶

EP055

Proteasa epidimalaren inhibitzailea (EPPIN) giza espermatozoideen gainazalean kokatzen den proteina espezifikoa da³⁸ eta beste funtzio batzuen artean, plasma seminalean dagoen semenogelina (SEMG1) proteina lotzea dago. Bien arteko loturak espermaren motilitatea inhibitu eta espermaren biskositatea handitzea eragiten du. Egoera fisiologikoan prostataren antigeno espezifiko (PSA) entzimak lotura hori apurtzen du eta motilitatea fertilizazioa gertatu ahal izateko momentu egokian aktibatzea eragiten du. Lotura honen apurketa gertatzen ez bada edo EPPIN-i beste molekula organiko txiki bat lotzen bazaio SEMG1-en loturagunean, antzutasun itzulgarria lortzen dela ikusi da.^{39,40} Aipatutako molekula organiko horien artean EP055 dago.³⁹

Bromodomeinudun proteinen (BDRT) inhibizioa

BDRT espermatogenesiaren lehenengo meiosian parte hartzen duen proteina familia da.⁴¹ BDRT(1) kodetze sekuentziak, nagusiki meiosiaren amaieran gertatzen den kromatinaren birantolakuntza gidatzen du. Honen bidez, informazio genetikoa babestu eta genoma fertilizazioaren ostean erreaktibatzeke prestatzen da. Arratoietan egindako azterketa genetikoetan BDRT(1) kodetze sekuentziaren inhibizioa antzutasuna eragiteko nahikoa dela frogatu da. Ondorioz, BDRT(1)-ren azterketa estrukturalen bidez, sekuentzia hori lotzeko zein inhibitzeko gai den JQ1 molekula topatu zen.⁴²

CatSper

CatSper esperman agertzen den boltai-menpeko kaltzio kanal espezifiko bat da. Honek fertilizazioa gertatu ahal izateko beharrezkoa den espermaren hiperaktibazioan parte hartzen du eta arratoietan CatSper-en proteina inaktiboaren ekoizpenak antzutasuna eragiten duela ikusi da.^{43,44}

Azido erretinoikoaren inhibizioa

Azido erretinoikoak espermatogenesiarekin lotutako geneen erregulazioan parte hartzen du azido erretinoikoaren hartzaileen bidez (RAR). Molekula hau A bitaminatik (erretinol) abiatuta sintetizatzen da zelula germinal zein Sertoli zeluletan. Honen aintzindariaren zein RAR-en gabeziak antzutasuna eragiten duela ikusi da entsegu ezberdinetan.³⁶ Bi estrategia ezberdin jarraitu dira azido erretinoikoaren funtzioa oinarri hartuta antisorgailu maskulino bat garatzeko:

- **BMS-189453:** aho-bidez administratzen den RAR antagonista bat da.³⁶
- **WIN 18,446:** aho-bidez administratzean azido erretinoikoaren sintesia inhibitzen duen konposatu bat da.³⁶

Gossypol

Gossypol kotoi landarearen (*Gossypium sp.*) hazi, enbor eta sustraietatik erauzitako polifenol bat da eta honen eguneroko kontsumoak antzutasuna eragiten du animalia espezie ezberdinetan gizakia barne.⁴⁵

Triptonide

1983an Txinan mendeetan zehar gaixotasun autoimmune eta hanturazko gaixotasunen tratamendurako erabilia izan den *Tripterygium wilfordii* landarea, gizonetzkoek denbora luzez hartzean antzu geratzen zirela ikusi zen. Ondorioz, antisorgailu maskulinoen garapenean landare horretatik erauzitako konposatu ugari ikertu dira, horien artean triptonide.⁴⁶

3.3. Antisorgailu maskulinoen eraginkortasun entseguak

Orain arte azaldutako metodoek antisorgailu maskulinoak izan ditzazketen itu zehatzen inguruko ideia bat ematen digute, baina guztiak ez daude garapenaren puntu berean. Atal honetan gizakietan burututako eraginkortasun entseguak baino ez dira aztertuko, hauek baitira gaur egun merkatuan dauden metodoekin konparatzeko aukera ematen digutenak.

3.3.1. Antisorgailu maskulino hormonalen eraginkortasuna

Hormonalen artean topatzen ditugu entsegu klinikoetara heldu diren gehienak. 1990ko hamarkadan WHO-k testosterona enantatoarekin (TE) egindako entsegu klinikoetan, TE 200mg astero bide intramuskularretik administratzeak parte hartutako gizonetzkoen %98an azoospermia edo oligospermia larria (esperma kontzentrazioa ≤ 1 milioi/mL izatea) eragiten zuela frogatu zuen. Horrez gain, metodo antisorgailuaren porrot tasa orokorra; lehenengo urtean gertatu ziren haurduntze tasa bezala adierazita, 1.4 izan zen.^{26,27} Datu hau gaur egun erabiltzen diren bestelako metodo antisorgailuekin konparatzen badugu (1.Taula), emakumezko antisorgailu hormonal injektagarriena (0.2) zein oralena (0.3) baino handiagoa da eta kondoi maskulinoena (2) baino txikiagoa da.^{27,5}

Eraginkortasunaren aldetik emaitzak baikorrak izan baziren ere, tratamenduak 2-3 hilabete behar zituen eraginkorra izaten hasteko eta metodo hormonal guztiekin tratamenduaren hasieraren eta eraginaren arteko atzerapena agertuko zela aurreikusitako zen. Gainera, aipatu bezala TE-k sortutako albo-ondorioak (libido zein humore

aldaketak, aknea, polizitemia, pisu irabaztea, hipertentsioa, gibel funtzioaren asaldurak) eta pauta ez ziren ondo onartuak izan.

Metodo antisorgailua	Urte batean gertatutako haurdunaldi tasa %
TE 200mg injekzio intramuskularrak	1.4
TU 1000mg zein 500 mg injekzio intramuskularrak	1.1
RISUG®	0.3
Emakumezko antisorgailu hormonal injehtagarriak	0.3
Emakumezko antisorgailu hormonal oralak	0.3
DIU	
- Kuprezkoa	0.6
- Levonogestrela duena	0.2
Kondoi maskulinoa	2
Kondoi femeninoa	5

1.Taula: Metodo antisorgailu esperimentalen eta merkaturatutako metodoen eraginkortasuna urte batean metodo hori erabiltzen gertatutako haurdunaldiak bezala adierazita.⁵

Testosteronaren beste ester batzuei dagokionez, testosterona buziklatok (TB) TEK eragindako antzeko espermatogenesiaren inhibizio maila lortzea eta eragin androgeniko gutxiago izatea frogatu zuen baina ez zen I.faseko entseguetatik haratago aztertu.⁴⁷

Bestalde, testosterona undekanoato (TU) 1000mg-ko dosiak 4 astetan behin administratuta gizonezkoen %95 azospermia edo oligospermia larria eragitea frogatu zuen. Horrez gain, beste entsegu kliniko batetan 1000mg zein 500mg-ko 4 astetan behineko dosiek 1.1-eko haurduntze tasa lortu zuten, TE-k lortutakoaren antzekoa. TU-rekin pauta astean behineko injekzioetatik hilabatean behineko injekzioetara luzatu bazen ere, bolondresek maiztasuna jo zuten metodoa antisorgailuaren eragozpen nagusizat. TU-rekin injekzioen arteko tartea 6 edo 8 astetara luzatu daitekeela adierazten duten entseguak daude eta TU-ren 1000mg-ko 12 astean behineko injekzioak gizonezkoen hipogonadismoaren tratamendurako

baimenduta daude Europa mailan, baina prestakin honek ez du antisorgailu gisa merkaturatzea lortu.^{30,48}

Hormonalekin bukatzeko, segesterona azetatoa edo Nestorone® (NES) progestageno ez androgenikoa eta testosterona bi gelen arteko konbinazioa garapen bidean dago. Bi gel hauek topikoki administratzen dira eta erabiltzaileek administratu ahalko lukete euren kabuz, biak gel bakarrean konbinatzeko aukera mahai gainean dago.^{49,50} Baina oraindik, bi gelen arteko konbinazioaren eraginkortasuna aztertuko duen entsegu klinikoa NCT03452111 bolondresak biltzen dabil.⁵¹ Egundaino testosterona 10mg eta NES 8mg gelen konbinazioak entseguetan parte hartutako gizonezkoen %89an eragin antisorgailua lortzeko beharrezko espermatogenesiaren inhibizioa burutzea eta segurtasun ona aurkeztu du. Horrez gain, forma farmazeutikoa injekzioak izan beharrean norberak aplikatu dezakeen gel bat izatea erakargarriagoa izan daiteke erabiltzaileentzat.^{48,49}

3.3.2. Antisorgailu maskulino ez hormonalen eraginkortasuna

Antisorgailu maskulino ez hormonalen kasuan gehienek *in vivo* eta *in vitro* entseguetan espermatogenesia inhibitzea frogatu badute ere, hauen inguruko entsegu kliniko gutxi daude. Gizakietan bere eraginkortasuna frogatzera heldu den bakarra RISUG® da.

RISUG® kopolimero oklusiboak I.,II. eta III.faseko entsegu klinikoetan frogatua izan da. RISUG®-en administrazio prozedura segurua dela eta espermatogenesiaren inhibizioa berehala burutzeaz gain modu eraginkorrean burutzen duela frogatu da. II.faseko entsegu batean RISUG® 60mg-k azoospermia eragin zuen parte hartutako bolondres guztietan. Gainera, dosi honekin eragin antisorgailua urte oso batetan zehar mantentzen zela behatu zen III.faseko entsegu klinikoetan. Eraginkortasunari dagokionez espermatogenesia inhibitzeko %99,02 izatea eta bere eragin antisorgailuaren porrot tasa 0.3 izan zen³⁴, emakumezkoentzako antisorgailu hormonal oral zein injektagarrien eraginkortasunaren parekoa (1.Taula). Azken honekin batera kontuan hartu behar da, orain arte emandako eraginkortasun datuak erabilera ezin hobearekin lortutakoak direla eta erabiltzaileek ez dutenez beti pautaz zehatz jarraitzen antisorgailuen ohiko erabilerarekin eraginkortasuna txikitzen dela (2.Taula). RISUG®-en kasuan, profesional batek administratuko luke osasun centro batetan eta erabiltzaileak ez luke bestelako pautarik jarraitu behar. Ondorioz, honen eraginkortasun teorikoaren eta praktikoaren arteko ezberdintasuna txikiagoa litzateke. Berdina behatu daiteke emakumezkoentzako inplante hormonalen kasuan (2.Taula).

Metodo antisorgailua	Urte batean gertatutako haurdunaldi tasa % (erabilera ezin hobe)	Urte batean gertatutako haurdunaldi tasa % (ohiko erabilera)
Emakumezko antisorgailu hormonal injektagarriak	0.3	4
Emakumezko antisorgailu hormonal oralak	0.3	7
Inplanteak	0.1	0.1

2.Taula: Emakumezkoentzako metodo antisorgailu hormonalen eta inplanteen eraginkoratasuna urte batean gertatutako haurdunaldi tasa bezala adierzita ohiko erabilera eta erabilera ezinhobearen burutzen denean.⁵

Momentu honetan, bolondres kopuru handiagoa barne hartzen duten III.faseko entsegu gehiago garatzen ari dira Indiako zentro ikertzaile ezberdinetan. RISUG®-ek eraginkortasun eta segurtasun emaitza baikorrak lortu baditu ere, prozeduraren itzulgarritasuna animalia modeloetan baino ez da baieztatu eta beharrezkoa izango da hau gizakietan berrestea bere merkaturatzea ahalbidetzeko. Baina itzulgarritasuna frogatu ez izana ez da RISUG®-ek merkaturatzeko duen oztopo bakarra. Behin administratzen den konposatu garestia denez, emakumezkoentzako hilabeteroko tratamenduek baino interes ekonomiko askoz txikiagoa du industria farmazeutikoarentzat.³⁴

4.Ondorioak

Antisorgailu maskulino berrien merkaturatzeak familia plangintzaren gaineko ardura banatzea erraztu eta gaur egungo metodoekin euren beharrak asetzen ez dituzten bikoteei alternatiba berriak emango lizkieke. Hauen garapena 1970ko hamarkadatik abian dago, eta garapen bidean dauden metodoek merkaturatuak izateko baldintzetako batzuk betetzen badituzte ere, hala nola: itzulgarriak eta harreman sexuarekiko independeteak izatea, badaude betetzeko zailagoak izaten ari diren baldintzak. Horien artean emakumezkoentzako metodoekin alderagarriak eta horiek bezain eraginkorrak izatea.

Antisorgailu maskulino hormonalen eraginkortasuna kondoi femenino eta maskulinoena baino handiagoa bada ere, merkaturatutako gainontzeko metodo antisorgailuena baino txikiagoa da (1.Taula). Gainera, orain arte garatutako

antisorgailu maskulino hormonalek ez dute lortu entsegu klinikoetan aztertutako populazioetan espermatogenesisia modu homogeneoan eragitea.

Antisorgailu ez hormonalen kasuan, RISUG® -ek emakumezko metodo hormonal oral zein injehtagarrien eraginkortasun parekoa lortu du (1.Taula). Horrez gain, adierazgarria da bere administrazioak ez duela erabiltzaileak pautarik jarraitzea inplikatzeko, eta ondorioz entsegu klinikoetan behatutako eraginkortasuna eta errealitatean izango duena antzekoak izatea espero daitekeela. Emakumezkoentzako antisorgailu hormonal oral eta injehtagarrien kasuan, ordea, erabiltzaileek pautari jarraitu behar dute eta ohiko erabilerarekin duten eraginkortasuna (2.Taula) RISUG®-rena baino zeharo txikiagoa da.

Beraz, metodo hormonalek RISUG® -ek baino eraginkortasun mugatuagoa dute baina hauen eraginkortasuna gaur egun merkatuan dauden metodo antisorgailu batzuekin konparatu daiteke. Metodo hormonalen segurtasunari erreparatzen badiogu, emakumezkoentzako metodo hormonalekin agertzen diren antzeko albo-ondorioak (libido zein humore aldaketak, aknea, polizitemia, pisu irabaztea, hipertentsioa eta abar) topatzen ditugu. Baina antisorgailu maskulinoen kasuan albo-ondorio hauek ez dira onargarritzat jotzen, hau da; emakumezkoentzako onargarria den onura/arrisku oreka gizonaizkoen kasuan ez da.

RISUG®-en segurtasunari dagokionez ez du albo-ondoriorik eragiten eta bere eraginkortasuna zein segurtasuna urte oso batetan zehar mantentzea frogatu du. Baina metodo honen itzulgarritasuna animalia modelo ezberdinetan frogatu bada ere, gizakientan oraindik frogatzeke dago.

Beraz, garapen bidean dauden eta eraginkortasun entseguetara heldu diren metodo antisorgailu hauek hobetu eta gaintitu beharreko alderdiak izan arren, gaur egun merkatuan dauden metodoekin alderagarriak dira. Baina metodo antisorgailu maskulinoen garapena 50 urte luzatu izanak ez dio irizpide farmakologikoei bakarrik erantzuten. Emakumezkoen kasuan onargarritzat jotzen diren albo-ondorioak gizonaizkoen kasuan ez izatea, gaur egun ere familia plangintzaren gaineko arduraren emakumezkoen egokitzen zaigularen adierazle izan daiteke eta ez antisorgailu maskulino hormonalen segurtasun ezarena. Horrez gain, albo-ondoriorik ez duen RISUG® bezalako metodo baten kasuan garapenak azkarrago aurrera jo ez izana, industriak behin aplikatzen den metodo garesti bat merkaturatzeko interes ezari zein aipatutako familia plangintzaren arduraren inguruko aurreiritziei lotuta egon liteke.

Guzti honekin, azterbidean dauden antisorgailu hormonalen konbinazio berriek alboondorio gutxiago izan eta eraginkorrak diren frogatu beharko dute eta ez hormonalen kasuan, aukeran dauden itxur farmakologiko anitzek oreka hormonalari eragiten ez dion antisorgailu maskulino bat garatzeko apustu ezin hobea izan daitezke. Antisorgailu maskulinoen garapenak badu bidea, baina merkatura heltzeko hauek gizartearen aurreiritzi eta industriaren interesak gainditu beharko dituzte.

5. Bibliografia

1. Knowles J. Historia de los métodos anticonceptivos [Internet] Petit S, Cohen S, itzultzaileak. Biblioteca Katharine Dexter McCormick; 2012 [2022ko Martxoan kontsultatua]. 1-19 or Eskuragarri: https://www.plannedparenthood.org/files/9913/9978/2156/bchistory_Spanish_2012.pdf
2. United Nations. Department Of Economic And Social Affairs. Population Division. Contraceptive use by method 2019 : data booklet. [Internet]. New York: United Nations; 2019 [2022ko Martxoan kontsultatua]. Eskuragarri: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/files/documents/2020/Jan/un_2019_contraceptiveusebymethod_databooklet.pdf
3. Potts M, Campbell M. History of Contraception. Gynecology and Obstetrics [Internet]. 2002 [2022ko Martxoan kontsultatua];6(8). Eskuragarri: <https://www.glowm.com/section-view/item/375#.YmQzDO3P3IU>
4. Gabelnick HL, Schwartz J, Darroch JE. Contraceptive Research and Development. Non: Contraceptive Technology [Internet]. 19. edizioa. New York: Ardent Media INC; 2009 [2022ko Martxoan kontsultatua]. 433-449 or. Eskuragarri: https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=txh0LpjjhkoC&oi=fnd&pg=PA1&ots=p_aQAQ-ECD&sig=SkiOITzwUPpjPcSCTu4OBcbEFAC&redir_esc=y#v=onepage&q=1960&f=false
5. World Health Organization Department of Reproductive Health and Research (WHO/RHR), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health Center for Communication Programs Knowledge for Health Project (CCP). Family planning a global handbook for providers: evidence-based guidance developed through worldwide collaboration [Internet]. 3.edizioa. Geneva and Baltimore: CCP and WHO; 2018 [2022ko Martxoan kontsultatua]. Eskuragarri:

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260156/9780999203705-eng.pdf;jsessionid=DA6882E0B54FE2274A77F55F7C22667B?sequence=1>

6. Vlizlo R. Trabajo de Fin de Grado: "Efectos secundarios y beneficios de los anticonceptivos hormonales orales sobre la mujer" [Internet]. Universidad de Valladolid Facultad de Ciencias de la Salud de Soria: Ballesteros García MM, tutorea; 2020 [2022ko Martxoan kontsultatua]. Eskuragarri:

<https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/51967/TFG-O-2025.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

7. Youssef H. The history of the condom. JRSM [Internet]. 1993 [2022ko Martxoan kontsultatua];86(4): 226-228 or. Eskuragarri:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1293956/>

8. Thirumalai A, Amory JK. Emerging approaches to male contraception. Fertil Steril [Internet]. 2021 [2022ko Martxoan kontsultatua];115(6): 1369-1376 or. Eskuragarri:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33931201/>

9. Hall JE, Hall ME. Funciones reproductoras y hormonales masculinas (y función de la glándula pineal). Non: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology [Internet]. 14.edizioa. Barcelona: Elsevier; 2021 [2022ko Martxoan kontsultatua]. 1011-1026. Eskuragarri:

<https://www-clinicalkey-com.ehu.idm.oclc.org/student/content/toc/3-s2.0-C20200037060>

10. Schlegel PN, Katzovitz MA. Male Reproductive Physiology. Non: Chapple CR, Evans CP, Steers WD, editoreak. Urologic principles and practice [Internet]. Cham: Springer; 2020 [2022ko Martxoan kontsultatua]. 41-62 or. Eskuragarri:

https://doi.org/10.1007/978-3-030-28599-9_3

11. Roberts KP, Pryor JL. Anatomy and Physiology of the Male Reproductive System. Non: Hellstrom WJG, editore. Male Infertility and Sexual Dysfunction [Internet]. Springer, New York, NY; 1997 [2022ko Martxoan kontsultatua]. 1-21 or. Eskuragarri:

https://doi.org/10.1007/978-1-4612-1848-7_1

12. Pandya I, Marfatia Y, Mehta K. Condoms: Past, present, and future. Indian J Sex Transm Dis AIDS [Internet]. 2015 [2022ko Martxoan kontsultatua];36(2): 133-139 or. Eskuragarri:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26692603/>

13. Wu M, McIntosh J, Liu J. Current prevalence rate of latex allergy: Why it remains a problem? J Occup Health [Internet]. 2016 [2022ko Martxoan kontsultatua];58(2): 138-144 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27010091/>
14. Gallo MF, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. Nonlatex versus latex male condoms for contraception. Cochrane Database of Syst Rev [Internet]. 2006 [2022ko Martxoan kontsultatua];(1):CD00355. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16437459/>
15. Cook LA, Van Vliet HA, Lopez LM, Pun A, Gallo MF. Vasectomy occlusion techniques for male sterilization. Cochrane Database of Syst Rev [Internet]. 2014 [2022ko Martxoan kontsultatua];(3):CD003991. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24683020/>
16. Yang F, Li J, Dong L, Tan K, Huang X, Zhang P, et al. Review of Vasectomy Complications and Safety Concerns. World J Men's Health [Internet]. 2020 [2022ko Martxoan kontsultatua];39(3): 406-418 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32777870/>
17. Velez D, Pagani R, Mima M, Ohlander S. Vasectomy: a guidelines-based approach to male surgical contraception. Fertil Steril [Internet]. 2021 [2022ko Martxoan kontsultatua];115(6): 1365-1368 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33879342/>
18. Smith R, Patel A. Vasectomy reversal: a clinical update. Asian J Androl [Internet]. 2016 [2022ko Martxoan kontsultatua];18(3): 365-371 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26975488/>
19. Kanakis G, Goulis D. Male contraception: a clinically-oriented review. Hormones [Internet]. 2015 [2022ko Martxoan kontsultatua];14(4): 598-614 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26732151/>
20. Nieschlag E. The struggle for male hormonal contraception. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2011 [2022ko Martxoan kontsultatua];25(2): 369-375 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21397204/>
21. Amory JK. Male contraception. Fertil Steril [Internet]. 2016 [2022ko Martxoan kontsultatua];106(6): 1303-1309 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27678037/>

22. Reynolds-Wright JJ, Anderson RA. Male contraception: where are we going and where have we been? *BMJ Sex Reprod Health* [Internet]. 2019 [2022ko Martxoan kontsultatua];45(4): 236-242 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31537614/>
23. Amory JK, Bremner WJ. The use of testosterone as a male contraceptive. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1998 [2022ko Apirilean kontsultatua];12(3): 471-484 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10332567/>
24. Köhn F-M, Schill W-B. A new oral testosterone undecanoate formulation. *World J Urol* [Internet]. 2003 [2022ko Apirilean kontsultatua];21(5): 311-315 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14579074/>
25. Nieschlag E, Behre HM. Pharmacology and clinical uses of testosterone Non: Nieschlag E, Behre HM, editoreak. *Testosterone* [Internet] 2.edizioa. Heidelberg: Springer-Verlag; 1998 [2022ko Apirilean kontsultatua]. 293-328 or. Eskuragarri: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-3-642-72185-4.pdf>
26. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. *Lancet* [Internet]. 1990 [2022ko Apirilean kontsultatua];336(8721): 955-999 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1977002/>
27. 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* [Internet]. 1996 [2022ko Apirilean kontsultatua];65(4): 821-829 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8654646/>
28. 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. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2003 [2022ko Apirilean kontsultatua];88(10): 4659-4667 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14557437/>
29. Nieschlag E, Zitzmann M, Kamischke A. Use of progestins in male contraception. *Steroids* [Internet]. 2003 [2022ko Apirilean kontsultatua];68(10-13): 965–72 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14667989/>
30. Nieschlag E. Clinical Trials in Male Hormonal Contraception. *J Reproduktionsmed Endokrinol* [Internet]. 2011 [2022ko Apirilean kontsultatua];8(Special issue 1): 227-238 or. Eskuragarri: <https://www.kup.at/kup/pdf/10172.pdf>

31. Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM. Suppression of human spermatogenesis by testosterone implants. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1992 [2022ko Apirilean kontsultatua];75(5): 1326-1332 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1430094/>
32. Handelsman DJ, Conway AJ, Howe CJ, Turner L, Mackey MA. Establishing the minimum effective dose and additive effects of depot progestin in suppression of human spermatogenesis by a testosterone depot. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1996 [2022ko Apirilean kontsultatua];81(11): 4113-4121 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8923869/>
33. Thirumalai A, Page ST. Recent Developments in Male Contraception. Drugs [Internet]. 2018 [2022ko Apirilean kontsultatua];79(1): 11-20 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30588563/>
34. Khilwani B, Badar A, Ansari AS, Lohiya NK. RISUG® as a male contraceptive: journey from bench to bedside. Basic Clin Androl [Internet]. 2020 [2022ko Maiatzean kontsultatua];30(2) 1-12 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32082579/>
35. Waller D, Bolick D, Lissner E, Premanandan C, Gamerman G. Azoospermia in rabbits following an intravas injection of Vasalgel™. Basic Clin Androl [Internet]. 2016 [2022ko Maiatzean kontsultatua];26(6) 1-8 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27030808/>
36. Nya-Ngatchou J-J, Amory JK. New approaches to male non-hormonal contraception. Contraception [Internet]. 2013 [2022ko Maiatzean kontsultatua];87(3): 296-299 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22995542/>
37. Yan HHN, Mruk DD, Lee WM, Cheng CY. Ectoplasmic specialization: a friend or a foe of spermatogenesis? BioEssays [Internet]. 2006 [2022ko Maiatzean kontsultatua];29(1): 36-48 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17187371/>
38. O'Rand MG, Silva EJR, Hamil KG. Non-hormonal male contraception: A review and development of an Eppin based contraceptive. Pharmacol Ther [Internet]. 2016 [2022ko Maiatzean kontsultatua];157: 115-111 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26593445/>
39. O'Rand MG, Hamil KG, Adevai T, Zelinski M. Inhibition of sperm motility in male macaques with EP055, a potential non-hormonal male contraceptive. Schlatt S,

editore. PLoS ONE [Internet]. 2018 [2022ko Maiatzean kontsultatua];13(4) 1-18 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29672554/>

40. O'Rand Michael G, Widgren Esther E, Hamil Katherine G, Silva Erick J, Richardson Richard T. Functional studies of eppin. Biochem Soc Trans [Internet]. 2011 [2022ko Maiatzean kontsultatua];39(5): 1447-1449 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21936831/>

41. Wisniewski A, Georg GI. BET proteins: Investigating BRDT as a potential target for male contraception. Bioorg Medi Chem Lett [Internet]. 2020 [2022ko Maiatzean kontsultatua];30(6) 1-9 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32019712/>

42. Matzuk MM, McKeown MR, Filippakopoulos P, Li Q, Ma L, Agno JE, et al. Small-molecule inhibition of BRDT for male contraception. Cell [Internet]. 2012 [2022ko Maiatzean kontsultatua];150(4): 673-684 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22901802/>

43. Sun X, Zhu Y, Wang L, Liu H, Ling Y, Li Z, et al. The Catsper channel and its roles in male fertility: a systematic review. Reprod Biol Endocrinol [Internet]. 2017 [2022ko Maiatzean kontsultatua];15(1) 1-12 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28810916/>

44. Curci L, Carvajal G, Sulzyk V, Gonzalez SN, Cuasnicú PS. Pharmacological Inactivation of CatSper Blocks Sperm Fertilizing Ability Independently of the Capacitation Status of the Cells: Implications for Non-hormonal Contraception. Front Cell Dev Biol. 2021 [2022ko Maiatzean kontsultatua];9:686461. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34295893/>

45. Coutinho EM. Gossypol: a contraceptive for men. Contraception [Internet]. 2002 [2022ko Maiatzean kontsultatua];65(4): 259-263 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12020773/>

46. Chang Z, Qin W, Zheng H, Schegg K, Han L, Liu X, et al. Triptonide is a reversible non-hormonal male contraceptive agent in mice and non-human primates. Nat Commun [Internet]. 2021 [2022ko Maiatzean kontsultatua];12(1): 1-14 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33623031/>

47. Behre HM, Baus S, Kliesch S, Keck C, Simoni M, Nieschlag E. Potential of testosterone buciclate for male contraception: endocrine differences between responders and nonresponders. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1995 [2022ko

Maiatzean kontsultatua];80(8): 2394-2403 or. Eskuragarri:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7543113/>

48. Nieschlag E. Testosterone treatment comes of age: new options for hypogonadal men. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. 2006 [2022ko Maiatzean kontsultatua];65(3): 275-281 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16918944/>

49. 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 [Internet]. 2019 [2022ko Maiatzean kontsultatua];7(6): 878-887 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30969032/>

50. Ilani N, Roth MY, Amory JK, Swerdloff RS, Dart C, Page ST, et al. A New Combination of Testosterone and Nestorone Transdermal Gels for Male Hormonal Contraception. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2012 [2022ko Maiatzean kontsultatua];97(10): 3476-3486 or. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22791756/>

51. Study of Daily Application of Nestorone® (NES) and Testosterone (T) Combination Gel for Male Contraception [Internet]. clinicaltrials.gov. U.S. National Library of Medicine; 2022 [2022ko Maiatzean kontsultatua]. Eskuragarri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03452111>