

# Gizonezkoentzako pilula antikonzeptiboa: errealitatea ala fikzioa?

*Amaia Maite Erdozain Fernández*

Farmakologia Saila, Medikuntza eta Ondontologia Fakultatea, UPV/EHU Leioa

**Laburpena:** Gaur egun gizonezkoengan oso urriak dira ugalketa eragozteko dauden aukerak. Izan ere XIX. mendetik erabili izan dira gaur eskuragarri ditugun gizonezkoentzako antisorgailu-metodo bakarrak: preserbatiboak eta basektomia. Horregatik, osasunerako mundu-erakundeak (OME-ak) lehentasuna eman die gizonezkoentzako antisorgailu itzulgarriak garatzeko ikerketei. Bultzada horri esker, dagoeneko hainbat urrats eman dira espermatozoideen sorkuntza geladiarazte aldera eta gehienek terapia hormonalean dute itzaropena. Badirudi testosterona eta beste molekula batzuen arteko konbinazioak direla aukerarik egokienak. Hala ere, urte batzuk igaro beharko dira oraindik botika hau merkatura heldu aurretik, hobetu beharreko hainbat alderdi daude eta.

**Abstract:** Currently, there are few male contraceptive methods available. Condoms and vasectomy are the only two male-directed options offered today and both originate from the 19<sup>th</sup> century. Consequently, the World Health Organization (WHO) has considered the development of reversible male methods to be a priority. Important advances have already been performed in the suppression of the spermatogenesis and the most promising approaches are based on hormonal therapy. The preeminent regime involves the administration of testosterone in combination with a second agent. Nevertheless, several years research are still required before an effective, consumer-friendly male contraceptive comes on to the market.

Sei mila milioi baino gehiago gara dagoeneko munduko biztanleak, eta urtero 80 milioi lagun gehiago ditugu. Munduko herrialde askotan giza oinazearen eta ingurugiroarentzako kaltearen eragilea da gainpopulazio hau, eta ez da nahita bilatu den gauza. Izan ere, gure kultur testuinguruan familia-planifikazioa deritzon horren inguruan aritzen diren hainbat erakunderen esanetan, haurdunaldi guztien erdiak ustekabeak dira. Hau guztia antisorgailu-metodoen erabilpen desegokia edo eskasaren isla da. Beraz, behar-beharrezkoa da gaur egun merkatuan dauden antisorgailuen eskuragarritasuna herrialde eta gizarte-inguru guztietara zabaltzea, haiei buruzko

hezkuntza hobetzea eta azkenik, metodo gehiago garatzea. Izan ere, gizonezkoengan behintzat oso urriak dira ugalketa eragozteko dauden aukerak.

XIX. mendetik erabili izan dira gaur egun eskuragarri ditugun gizonezkoentzako antisorgailuak. Horien artean preserbatiboak eta basektomia daude. Honek esan nahi du, salbuespenak salbuespen, azkenaldian ez dela aurrerakuntza handirik egin metodo hauek hobetzeko zein berriak lortzeko.

Antisorgailu lana egiten duten emakumeentzako pilula hormonalaren garapena da, ziurrenik, XX. mendean biomedikuntza arloan egin den lorpen handienetakoa bat. 1960an EEBBetan lehenengo aldiz merkaturatu zen botika honek emakumeari aukera eskaini zion haurdun gelditzeko beldurrik gabe sexu-harremanak izateko. Aspalditik ezaguna da gizonezkoetan ere posible dela hormonon bidez lortutako ugalkortasunaren geldiaraztea. Hala ere, oraindik ez da horretarako botika eraginkorrik garatu.

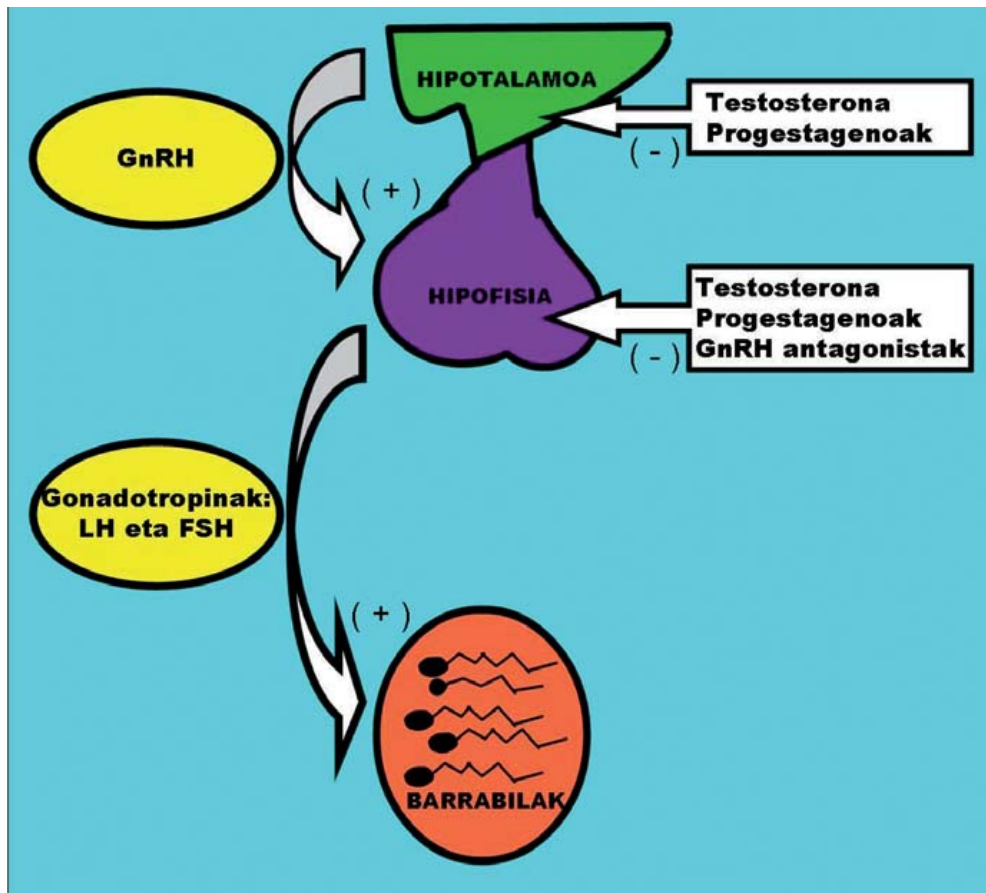
Zergatik ez dira arrakastatsuak izan orain arte «gizonezkoentzako pilulak» garatzeko egin diren ahaleginak? Askok dira botika berri honen ikerkuntzaren aurka dauden oztupoak, diru-laguntza eskasa eta farmazia-industriaren interes falta besteak beste. Bestetik, antisorgailu berri honek izan ditzakeen albo eraginen ezjakintasunak nolabaiteko beldurra sortzen du. Eta horretaz gain, zenbait kultur tradizio eta erlijio-sinesmenek ere trabak ezartzen dizkiete horrelako botika baten garapenerako ahaleginei.

Hala ere, OME-ak lehenetsuna eman die gizonezkoentzako antisorgailu-metodo itzulgarriak garatzea helburu duten ikerketei [1]. Bultzada horri esker, dagoeneko hainbat urrats eman dira espermatozoideen sorkuntza geldiarazte aldera, eta gehienek terapia hormonalean dute itxaropena.

## **ESPERMATOGENESIA, ESPERMATOZOIDEEN ERAKUNTZA**

Barrabiletan gertatzen den espermatozoide berrien erakuntzan datza espermatogenesisa. Prozesu hau hormonon erregulazioaren menpe dago, eta gorputzeko hiru atalek hartzen dute parte. Lehendabizi badugu hipotalamo izeneko garun atal bat, GnRH izeneko hormona askatzen duena (ingelesetik, *gonadotropin-releasing hormone* edo gonadotropinen hormona-askatzailea). Molekula honek garunean kokaturik dagoen hipofisi izeneko guri bati eragiten dio. Bigarren egitura honetan GnRH-ak sustatzaile bezala jokatzen du, hipofisitik beste hormona batzuen askapena eraginez. Hipofisiak askatzen dituen hormona hauek gonadotropina izenez ezagutzen dira; azken batean gonadak diren barrabila hauen hazkuntza bultzatzen dutelako. Beraz, 3 ataleko ardatza dugu aztergai: hipotalamoan hasi, hipofisitik igaro, eta barrabiletan amaitzen den ardatza (ikus 1. irudia).

Bi gonadotropina askatzen dira hipofisitik: LH-a (hormona luteinizatzailea) eta FSH-a (hormona foliku-estimulatzailea). Hauek barrabiletan



**1. irudia.** Kontrol hormonal fin batek ezartzen du espermatozoideen garapena, hipotalamo-hipofisi-barrabilak ardatza alegia (ezkerretan, horiz). Farmakoen bidez lor dezakegu mekanismo honen modulazioa (eskumatan, zuriz).

dauden zelula berezi batzuetan betetzen dute beraien funtzioa (FSH-ak Sertoli zeluletan eta LH-ak Leydig izenekoetan), testosteronaren sintesia eta askapena bultzatuz. Testosterona honek espermatozoideen sorkuntza, hel-tzea eta jariapena sustatuko du.

FSH eta LH murriztuz gero, beraz, espermatogenesiaren gelditzea lortuko genuke, hazian espermatozoide bat ere ez (azoospermia) edo kantitate oso txikia (oligospermia) ekoiztera helduz. Horrez gain, azoospermiak edo oligospermiak ezaugarri androgenikoen galera ere badakar: libidoaren murriztea, gizonezko fenotipoaren aldaketa, erekzioaren galera, metabolismo-aldaketak, etab.

Hori dela-eta, gizonezkoen antisorgailu hormonalen ekintza LH eta FSH-ren ezabaketan oinarritu beharko litzateke, espermatogenesiaren inhi-bizioa lortzeko. Aldi berean, maskulinizazioa eta androgenizitatea man-

tentzeko, hormona honen maila periferikoa, hau da, gorputzeko zirkulazio osokoa, mantendu beharko litzateke kanpotik emandako testosteronaren birtartez.

## **ZELAKOA IZAN BEHARKO LUKE ANTISORGAILU IDEALAK?**

Gizonezkoentzako pilula perfektuak hurrengo ezaugarriak bete beharko lituzke [2]:

1. Gaur egun dauden emakumeentzako antisorgailu hormonalek duten bezainbesteko eraginkortasuna edo handiagoa izatea.
2. Azoospermia unibertsala eragitea, hau da, gizon guzti-guztietan azoospermia sortzea.
3. Pilula hartzen denetik lortu nahi den efektua lortu arte igaro beharreko denbora laburra izatea.
4. Eragina itzulgarria izatea, hau da, gizona berriz ugalkor bihurtzea posible izatea.
5. Administrazioa erraza izatea (adibidez, aho bidetik hartu ahal izatea).
6. Epe laburrean zein luzean inolako albo eraginik ez izatea.
7. Egun dauden antisorgailuen salneurriekin lehian jarri ahal izatea.

## **TERAPIA HORMONALA**

Oraindik ez dute aurkitu ezaugarri hauek guztiak betetzen dituen botikarik. Hala ere, badirudi testosterona eta beste molekula batzuen arteko konbinazioak egokiak izan daitezkeela; konbinazio egokienaren bila ari dira ikerlariak gaur egun.

Esan beharra dago terapia hormonal honek baduela abantaila handi bat orain arte asko erabili izan den basektomiaren antisorgailu-metodoarekin alderatuz. Basektomia, barrabilak semen-besikularekin komunikatzen dituzten hodi deferenteak moztean datza. Ondorioz, barrabiletan sortutako espermatozoideek ezin dute aurrera egin eta gizonezkoarengan antzutasun iraunkorra sortarazten da, kasu gehienetan itzulezina den antzutasuna. Hori dela-eta, itzulgarria izatea da testosteronan oinarritzen den terapia hormonal berri honek basektomiarekiko duen abantaila handiena. Izan ere, tratamendua utzi eta 3-4 hilabeteren buruan gizonak espermatozoideen sorkuntzarako ahalmena berreskuratuko du bere barrabiletan.

### **Testosterona**

Orain dela 70 urte jakin zen testosteronaren administrazio kronikoak espermatozoideen ekoizpena ekiditen duela [3]. Izan ere, barrabiletan



**2. irudia.** Testosterona izan liteke ziurrenik gizonezkoentzako pilularen osagai aktiboetako bat.

ekoizten den testosterona, zirkulazio orokorrera heltzen da hein txiki batean (barrabil barneko kontzentrazioa 100 aldiz handiagoa da), eta atzeraelikadura (*feedback*) negatiboa eragiten du hipotalamoan eta hipofisian. Hau da, odolean behar bezainbesteko kontzentrazioan egonda testosteronak hipotalamo-hipofisi-gonada ardatza blokeatzen du, hipotalamoan GnRH, hipofisian LH eta FSH, eta gonadetan testosterona jariaketa inhibituz, eta espermato genesisia geldiaraziz azken batean.

Horrela, behar bezainbesteko testosterona administratuta, hormonak atzeraelikadura negatiboa eragingo du hipotalamoan. Beraz, ez da gonadotropinarik jariatuko, ez eta barrabiletan testosteronarik ekoiztuko. Ondorioz, pentsa genezakeen, espermato genesisiaz gain, gizonezkoen ezaugarri morfologikoak ere desagertuko liratekeela. Dena den, ezaugarri androgenikoak mantentzeko beharrezkoa den testosterona-kontzentrazio sistemikoa txikia denez, ardatza blokeatzeko kanpotik emandako testosteronak espermato genesisia inhibituko luke baina ez lituzke ezaugarri androgenikoak desagertaraziko.

Hain zuzen ere, 90. hamarkadan egin ziren OME-ak zuzenduriko lehenengo ikerketak [4][5]. Munduko hainbat herrialdetako osasun-zentroetan



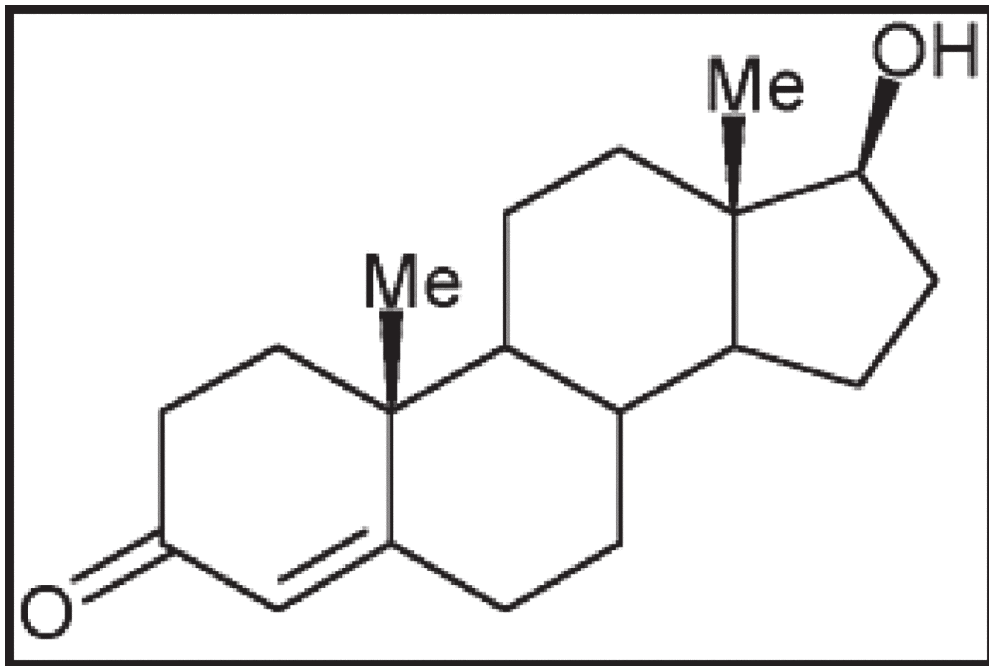
**3. irudia.** Gutxienez hamar urte igaro beharko dira gizonezkoentzako pilula hau merkatura irten arte, iritzi baikorrenen arabera.

aldi berean, gizonezkoei astero testosterona-injekzio bat administratu zitzaien. Era berean, ikerketa-aldian parte hartzaileek ezin zuten beste inolako antisorgailu-metodorik erabili. Azkenik, epe baten buruan gertaturiko haurdunaldiak aztertu zituzten. Ikerketa hauek erakutsi zuten asteroko testosterona antisorgailu segurua, itzulgarria eta eraginkorra zela gizonezko gehienetan.

Zenbait arazo aurkitu zituzten, hala ere, lehenengo ikerketa hauetan. Lehendabizi, asteroko posologia ez zen batere praktikoa, edozein gizonak ezin baitu bere burua ziztatu. Bigarrenik, gizon asko ez zen azoospermia egoerara heldu, hau da, guztietan ez zen espermatogenesisia erabat geldiarazi. Horrez gain, erabili ziren testosterona-dosi handiek albo eraginak ekarri zituzten, pisu-handipena eta barrabilen tamainaren txikitzea adibidez. Azkenik, arraza arteko ezberdintasuna ikusi zuten: injekzio hauek asiatikoengan % 90-eko eraginkortasuna erakutsi zuen, eta azal zurikoetan, aldiz, % 60koa.

### Konbinazioak

Geroztik ikerketa gehiago egin dira (Txinan, Alemanian, Australian, etab) testosteronaren terapia hormonal hobetzeko asmoz. Erabili dituzte, batzuetan, testosterona duten beste botika era batzuk, erdibizitza luzeagoa izanda 6 edo 8 astean behin bakarrik injektatu behar direnak edo aho bidez edo azaleko txaplata baten bitartez har daitezkeenak ere [6]. Azkenaldian, ordea, testosterona beste substantziaren batekin konbinatzearen aldekoak dira proposatu diren berrikuntzak.



**4. irudia.** Testosteronaren egitura kimikoa.

Testosterona progestageno batekin elkartzen du arrakasta handien izan duen konbinazioak [6][7]. Progesteronak eta progestageno sintetikoek, gizonengan, hipotalamoari eta hipofisiari eragiten diote, ardatza blokeatuz eta espermatogenesisia eragotziz. Konbinazioak bakarkako administrazioaren aldean, ondorengo abantailak dauzka: espermatogenesisiaren inhibizio azkarragoa bermatzen du, eraginkorragoa da, testosteronaren dosi txikiagoen administrazioa ahalbidetzen du, eta horrela, albo eraginak murrizten ditu.

Beste ikertzaile batzuk, aldiz, testosterona eta GnRH-ren antagonistak elkarrekin konbinatzea proposatu dute [2], hipofisian gertatzen den LH eta FSH gonadotropinen jariapena are gehiago geldiarazteko. Konbinazio honek ere posible egingo luke testosteronaren dosia murriztea. Hala ere, egu-

nero eman beharreko injekzioak dira gaur egun eskuragarri dagoen administrazio mota bakarra, oso garestia bera.

## **DESABANTAILARIK EZ?**

Gaur arte egin diren klinika-entseguek kide gutxi barne hartu dituztela eta entseguen iraupena nahiko laburra izan dela kontuan izanda, argi dago lagin handiago batean eta urte askoko tratamenduaren ostean ager daitezkeen albo eragin guztiak ezin izan direla antzeman. Beraz, medikamentu berri honen segurtasunaren inguruan oraindik aurrerapen handiak egin daitezke.

Sendagai honen albo eraginei dagokienez, ikerketa askok aho batez esaten dute tratamendu hormonal honek, ustez arteriosklerositik babesten gaituen HDL kolesteorola gutxitu egiten duela. Era berean, ikusi da pisuaren handipen txiki bat eragin dezakeela. Bestetik, prostataren gain duen eragina oraindik ez dago argi, ez eta umorea eta portaeraren gainean izan dezakeena ere. Hala eta guzti, orokorrean, umorearen aldaketa txikiagoa eragiten dute progestagenoekiko konbinazioan oinarritzen diren tratamenduek.

Alde praktikotik begiratuta, arazo gehien sor ditzakeen kontua hau da: tratamenduan hasten denetik 3 hilabeteko tartea itxaron behar izatea, gutxi gorabehera, ugalketa eragotziko dela seguru egon arte. Beraz, 3 hilabete horietan emakumea haurdun ez gelditzeko beste metodoen bat erabili beharko litzateke aldi berean. Eragina azaldu arte igaro behar den denbora hau espermatogenesiak irauten dituen 72 egunek ezartzen dute; izan ere, tratamendu hormonal honek ez ditu unean bertan dauden espermatozoideak indargabetzen; horren ordez, une horretatik aurrera sortuko direnen erakuntza eragozten du. Arrazoi beragatik tratamendua bertan behera utzita, 3-4 hilabetetakoa da ugalkortasuna berreskuratu arte pasa igaro beharreko denbora.

## **SAIO KLINIKOETATIK MERKATURA**

Urte batzuk igaroko dira botika hau merkatura heldu aurretik; badaude-eta oraindik hobetu beharreko hainbat alderdi. Sendagaiaren eraginkortasunari dagokionez ere, zalantza nahiko daude oraindik. Zergatik ez da azoospermia gertatzen saioetan parte hartu duten gizon guztiengan? Zerk eragiten ditu arraza desberdinek azoospermian erakusten dituzten desberdintasunak? Laburtu ote daiteke eragina gertatu arte igaro behar den denbora? Espermatogenesiaren eragozte honek honek ez al du eragingo espermatogenesiaren bat-bateko berrargerpen bat, errebote efektu bezala?



Badaude beraz hainbat galdera argitzeke. Dena den, aurrerapen nahiko egin dira dagoeneko eta badirudi testosterona eta progestagenoak batera erabiltzen dituen tratamendua izango dela gizonezkoentzako antisorgailu hormonalen artean etorkizun handiena izango duena. Testosterona-dosia finkatzeke dago oraindik, eta bai epe laburrean eta luzean ager daitezkeen eragin kaltegarriak ere.

## **BIBLIOGRAFIA**

- [1] WHO/PAHO (2002): «Programming for Male Involvement in Reproductive Health». *Report of the WHO regional advisors in reproductive health*. WHO, Washington DC, USA, pp. 1-179.
- [2] MATTHIESSON K.L., MCLACHLAN R.I. (2006): «Male hormonal contraception: concept proven, product in sight?», *Human Reproduction Update* 12(4): 463-482.
- [3] HECKEL M.J. (1939): «Production of oligospermia in a man by the use of testosterone propionate». *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 40: 658-659.
- [4] WHO TASK FORCE ON METHODS FOR THE REGULATION OF MALE FERTILITY (1990): «Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men». *Lancet* 336: 955-959.
- [5] WHO TASK FORCE ON METHODS FOR THE REGULATION OF MALE FERTILITY (1996): «Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men». *Fertility and Sterility* 65: 821-829.
- [6] AMORY, J.K. (2008): «Progress and prospects in male hormonal contraception». *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 15(3).
- [7] MAHABADI, V. *et al.* (2009): «Combined Transdermal Testosterone Gel and the Progestin Nestorone Suppresses Serum Gonadotropins in Men». *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Epub ahead of print].

