



Erkeklerde Kullanılan Cerrahi ve Cerrahi Olmayan Kontrasepsiyon Yöntemleri

Gaffari TÜRK¹
Orhan ATAMAN²

¹Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Dölerme ve Suni
Tohumlama Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

²Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Elazığ, TÜRKİYE

İnsan ve hayvanlarda aşırı üremeyi önlemek amacıyla eski çağlardan beri kullanılagelen pek çok yöntem hem erkek hem de dişiler için tanımlanmıştır. Üreme faaliyetlerinin devamlı veya geçici bir süre için durdurulması olarak tanımlanan kontrasepsiyonun pratik kullanımı erkekler oranla dişilerde daha yaygındır. Bununla birlikte, hem insan hem de hayvanların erkek bireylerinde kullanılan değişik kontraseptif yöntemler bulunmaktadır. Cerrahi yöntemler farklı tür erkeklerde radikal bir çözüm olmasına rağmen, bu alanda yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu gonadotropin sekresyonunun engellenmesi, hormonlara karşı aşı üretilmesi, farklı bitkiler ve sperm-spesifik-antijenlerin kullanılması gibi cerrahi olmayan yöntemler üzerinde yoğunlaşmaktadır. Testisin ve sperm kanallarının yapısını bozan kimyasal ajanlar, kontrasepsiyonda etkili olmalarına karşın istenmeyen yangısal durumlara ve ağrı gibi yan etkilere neden olmaktadır. Hormonal aşilar, bitkiler ve sperm-spesifik-antijenler genellikle kısa süreli bir kontrasepsiyon sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kontrasepsiyon, sperm, testis, üreme hormonları, aşılama

Surgical and Non-surgical Contraception Methods Used in Males

Many methods that have been used preventing overgeneration in humans and animals since ancient times were defined for both males and females. Practical use of contraception, which was defined as the permanent or temporary cessation of reproductive activity, is more common in females than in males. However, there are different contraceptive methods used in males of both humans and animals. Although surgical procedures are the radical solution in different types of males, the vast majority of the works in this field have focused on the non-surgical procedures such as prevention of gonadotropin secretion, producing vaccines against hormones, using different plants, and sperm-specific-antigens. Chemical agents that disrupt the structure of testes and sperm ducts causes undesired side effects such as inflammatory conditions and pain, despite being effective in contraception. Hormonal vaccines, plants and sperm-specific-antigens often provide a short-term contraception.

Key Words: Contraception, sperm, testis, reproductive hormones, immunisation

Giriş

Kontrasepsiyon gebe kalmanın önlenmesi, istenmeyen mevcut gebeliklerin sonlandırılması, dolayısıyla doğumların sınırlandırılması amacıyla uygulanan tüm yöntemler olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde hem insanlarda hem de hayvanlarda bu amaçla kullanılan bazı yöntemler bulunmaktadır. Aslında ekonomik özelliği olan hayvanlarda fizyolojik sınırlar içerisinde gebelik, istenen bir özellik olmasına rağmen kedi ve köpek gibi ekonomik verim özellikleri olmayan hayvanların ev ortamında beslenenleri özellikle de sokakta yaşayanları için istenmeyen gebeliklerin önlenmesi, üzerinde önemle durulması gereken bir konudur (1).

Dünya genelinde başıboş kedi ve köpek sayısında her geçen gün meydana gelen artış, bazı problemleri de beraberinde getirmektedir. Sokak köpekleri tarafından ısırılmış çocuk vakaları, daha çok büyük şehirlerde sahihsiz hayvanların başıboş gezmelerine bağlı gözlenen hijyen problemleri ve özellikle gelişmemiş ülkelerde kuduz virüsü için vektör görevi yapan sokak köpeklerinin neden olduğu insan ölümleri bu problemlere örnek olarak gösterilebilir (2). Amerika'da her yıl ortalama 10-20 milyon istenmeyen kedi ve köpek ötenazi edilmektedir. Birkaç milyon başıboş sokak hayvanı ise açlık veya otoyollardaki trafik kazaları sonucu ölmekte ya da başka kötü sonuçlara karşı karşıya kalmaktadır. Ülkemizde de rakamlar tam olarak bilinmemesine ve Amerika'daki kadar yüksek olmamasına rağmen binlerce kedi ve köpek, özellikle de sokakta yaşayanlar, her yıl bu tür durumlara bağlı olarak ölmektedir. Hemen hemen herkes böyle bir durum ile karşılaşmasına rağmen çok az kişi kedi ve köpek sayısındaki artıştan kaynaklanan problemlere karşı duyarlılık göstermektedir. Sadece başıboş sokak kedi ve köpeklerinin fertilitelerinin önlenerek sayılarının azaltılması, hayvan popülasyon kontrolü için yeterli değildir. Dünya genelinde farklı coğrafik yerleşim yerlerine bağlı olarak, vahşi at ve eşek, geyik, kanguru, yaban domuzu v.b. pek çok hayvan türü sayısında gözlenebilecek aşırı artışlar önemli problemlere neden olacaktır (3).

Geliş Tarihi : 14.06.2015
Kabul Tarihi : 01.09.2015

Yazışma Adresi Correspondence

Gaffari TÜRK
Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Dölerme ve Suni
Tohumlama Anabilim Dalı,
Elazığ - TÜRKİYE

gturk@firat.edu.tr

Ülkemiz göz önünde bulundurulduğunda özellikle başboş kedi ve köpeklerin çoğalmalarından kaynaklanacak problemleri önlemek için hayvanları ötenazi etmektense, uygun kontraseptif yöntemlerle üremelerinin önüne geçilmesi, hayvan hakları ve insancıl yaklaşım adına daha etik bir uygulama olarak karşımıza çıkmaktadır. Dişilere göre erkeklerde daha az yaygınlıkta yapılan kontrasepsiyon için insan ve hayvanlarda cerrahi ve cerrahi olmayan yöntemler kullanılmaktadır. Bu derlemede insan ve hayvan türlerinin erkeklerinde kullanılan farklı kontraseptif yöntemler ile ilgili güncel bilgiler sunulmaktadır.

1. CERRAHİ YÖNTEMLERLE KONTRASEPSİYON

1.1. Kastrasyon (Orşidektomi)

Kastrasyon cerrahi bir yöntem olup testislerin skrotal kese içerisinden dışarıya alınması işlemidir. Kastrasyon evcil hayvanlarda binlerce sene önce yapılmakta olan yararlı ve önemli bir operasyondur. Bunun başlangıcını tam olarak saptamak mümkün değilse de, insanların hayvanları evcilleştirmeye başladıkları zamana kadar uzanma olasılığı bulunmaktadır.

Kastrasyon, kontrasepsiyon amacı dışında tümörler (4), travmatik bozukluklar, perineal herniler, testislerin hipertrofik dejenerasyonları (5) ve prostatitis (6) gibi hastalıkları engellemek, insanları ve diğer hayvanları ısırma (7), ev içine idrar yapma, evden kaçma ve kavga etme (8) gibi davranışsal bozuklukların önüne geçmek amacıyla da yapılmaktadır (5).

1.2. Vazektomi

Vazektomi, erkek fertilitésinin önlenmesine karşın cinsel işlevin sürdürülmesine olanak sağlayan bir operasyon olup vas deferensin bir bölümünün kesilip çıkarılması veya bağlanması olarak tanımlanmaktadır. Erkeklik hormonları olan androjenlerin salgılanması etkilenmediği için cinsel istek devam eder (5, 9). Vazektomide skrotal kese üzerinden yapılan küçük bir kesi ile spermatozoon akışını sağlayan vas deferens alt ve üst uçlarından bağlanarak kesilir (10). Böylelikle yaşam boyu erkeğin, dişiyi gebe bırakması önlenmiş olur. Fakat vazektomiyi takiben, erkek kedi ve köpeklerde dişinin kızgınlık döneminde hırçınlaşma, çiftleşme için dışarı çıkma isteği gibi davranışların değişmeyeceği unutulmamalıdır. Vazektomi sonrası çoğu köpek bir hafta sonrasında azospermik hale gelir ancak sperma içerisinde 3 haftaya kadar spermatozoa bulunabilir. Kedilerde ise bu süre 7 haftaya kadar uzayabilir. Operasyon geçirmiş ve dişiyi ilk kez çiftleşecek erkeklerin spermalarının, spermatozoon içerip içermediğinin anlaşılması için mikroskopik incelemeye tabi tutulması gerekir (11).

Erkek kedilerde vazektomi sonrasında dişilerin kızgınlık döneminde evde belirli yerlere idrar yapma güdüsü devam edebilir. Bu durum rahatsızlık verici olursa her zaman için kastrasyon yapma olanağı mümkündür. Erkek aktif olduğundan kızgınlıktaki dişiyi kolaylıkla belirleyip çiftleşme işlemini gerçekleştirecektir.

Olay sonucunda gebelik şekillenmeyeceğinden ev yaşamında etkin bir doğum kontrolü sağlanmış olacaktır. Dişi bir kedinin bir batında ortalama 4-6 yavru doğurduğu ve bunun yılda iki kez gerçekleşebileceği düşünüldüğünde, operasyonun ne kadar etkin bir yöntem olduğu anlaşılacaktır. Ayrıca kastrasyon uygulanarak testisleri alınan kedilerde sık karşılaşılan hareketsizlik, kilo alma, idrar yolları taşları oluşumu gibi olasılıklar vazektomi uygulanan hayvanlarda ortadan kaldırılmış olur. Buna karşın hem kedi hem de köpeklerde testislerin mevcut kalması, testosteron seviyesindeki artış ileriki yıllar için olası testis patolojileri bakımından potansiyel risk faktörüdür (10). Ancak bu risk, vazektomi yapılmamış, kısırlaştırılmayan hayvanlar için de geçerlidir. Sonuç olarak, evde yaşayan kedi ve köpeklerin cinsel işlevlerini doğal olarak sürdürmeleri istendiğinde, vazektomi alternatif bir yöntem olarak önerilebilir.

2. CERRAHİ OLMAYAN YÖNTEMLERLE KONTRASEPSİYON

2.1. Burdizzo (Emaskülatom) yöntemi

Burdizzo genellikle koç ve tekelerde kapalı kastrasyon olarak tanımlanan spermatik kord ve ilişkili kan damarları ile sinirlerin ezilmesi, dolayısıyla testise giden kan akımının kesilmesi amacıyla geliştirilmiş bir alettir. Bu işlem sonucunda testis dejenere olur ve akabinde atrofi şekillenir.

2.2. Bariyer yöntemi (Kondom, prezervatif)

Yeni ve hormonal yöntemlere göre spermatozoonların uterus boşluğuna geçmesini engelleyen bariyer yöntemler, eski çağlardan beri gebelikten korunma amacı ile insanlarda kullanılmaktadır. Kontraseptif bariyer yöntemlerin ortak özelliği, spermatozoonların vajinaya ve dolayısıyla uterusu ulaşmasını engellemektir. Bariyer yöntemlerden sadece erkek kondomu erkekler tarafından kullanılırken, geri kalan kadın kondomu, diyafram, servikal başlık, vajinal sünger ve spermisit yöntemleri ise kadınlar tarafından kullanılmaktadır. Ayrıca cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve özellikle HIV riskini önlemede kontraseptif bariyer yöntemlerin önemi tartışma götürmeyen bir gerçektir. Bariyer yöntemlerde en önemli koşul, uygun ve ideal kullanımın sağlanabilmesidir. Uygun kullanıldığı takdirde başarı oranı %90-95 civarındadır (9, 12-14).

2.3. Geri çekme yöntemi (Koitus interruptus)

Geri çekme yöntemi birçok toplumda çiftler tarafından doğurganlığı kontrol etmek için kullanılan ve bilinen en eski aile planlaması yöntemlerinden biridir. Geri çekme yöntemine, halk arasında "çekilme", "dikkatli olma", "dışarı boşalma", "erkeğin korunması" gibi pek çok isim verilmiştir. Geri çekme, ilişki sırasında erkeğin ejakülasyondan hemen önce penisini vajinadan çıkarıp dışarıya boşalmasıdır. Ne zaman ejakülasyon olacağını önceden kestiremeyen erkeklere ve ardarda ikinci kez cinsel ilişkiye giren erkeklere bu yöntem önerilmez. İli

uygulama yılında görülen %4-18'lik başarısızlık oranları, bu yöntemin en önemli dezavantajıdır. Ayrıca cinsel ilişkinin plato fazında yarıda kesilmesi, eşlerin cinsel doyumlarını azaltabilir. Geri çekme hiçbir yöntem kullanılmaktan 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 (9, 13, 14).

2.4. Sıcak uygulama yöntemi

Bu yöntemin geçmişi Hipokrat'a dayanmaktadır (9). Spermatogenesis için testis içi sıcaklığın vücut sıcaklığından 2-5 °C düşük olması gerekmektedir. Skrotum, tunika dartos, musculus kremaster ve plexus pampiniformis testisin sıcaklığının düşürülmesinde (termoregulasyon) görevli yapılarıdır (15). Bu yöntemde testisler, ağır eşiğinin altındaki sıcaklık derecesinde (yaklaşık 45 °C) spermatogenesis duruncaya ve spermada olgun spermalar görülmeyinceye kadar sıcaklığa maruz bırakılır. Koçlarda yapılan bir çalışmada testisler üzerine 23 gün boyunca yün torbalar takılarak testis sıcaklığında 4.03 °C'lık bir artış sağlanmıştır. Yün torbalar çıkarıldığı gün koç spermalarında yok denecek kadar az spermatozoonun bulunduğu, motilitenin sıfırlandığı ve anormal spermatozoon oranının da çok yükseldiği rapor edilmiştir. Aynı çalışmada yün torbaların çıkarılmasından 62 gün sonra spermatolojik özelliklerin tekrar normale döndüğü tespit edilmiştir (16). Bu yöntem çeşitli yan etkileri ve uygulama zorluğu açısından tercih edilen bir yöntem değildir (9).

2.5. Hormonal yöntem

Erkeklerde uygun gonadal fonksiyon için hipotalamustan salgılanan GnRH, hipofiz ön lobundan FSH ve LH'nın salınımını stimüle etmektedir. LH testisteki Leydig hücrelerine bağlanarak testosteronu stimüle eder. FSH ise Sertoli hücrelerine etki ederek bu hücrelerin sperm üretiminde görev almasını sağlar. Testosteron kan akışına dağılarak hipofiz ve hipotalamus bezlerindeki geri bildirim ile kendi seviyesini ayarlar. Sağlıklı erkeklerde, LH, FSH ve testosteron kontrol sistemi ile saniyede yaklaşık 1000 sperm üretimi gerçekleşmektedir (12, 15).

İnsan ve hayvanlarda kullanılan hormonal kontrasepsiyonun temeli; (a) GnRH aktivitesi, dolayısıyla LH ve FSH'nın baskılanması, (b) intratestiküler testosteronun konsantrasyonunun azaltılmasıdır (17, 18). Erkeklerde kullanılan hormonal kontraseptifler hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini baskılayarak spermatogenesisi inhibe etmektedir. Uzun süre testosteron ve progestagen kullanımı negatif feedback etki ile; GnRH agonist kullanımı FSH ve LH üzerine önce stimulatör daha sonra baskılayıcı etki ile; GnRH antagonist kullanımı ise doğrudan baskılayıcı etki ile testiküler spermatogenesisi olumsuz etki yapmaktadırlar. Hormonal kontrasepsiyon amacıyla insanlarda farklı testosteron analogları, GnRH agonist ve antagonistleri ile progestagenler parenteral ve oral yolla

kullanılmaktadır (9, 14, 18). Bu yöntem hayvanlar arasında daha çok köpeklerde tercih edilmiş olup çalışmaların büyük çoğunluğu da bu türde yoğunlaşmıştır (3). Progestagenlerden medroksiprogesteron asetat ve megestrol asetat'ın yüksek dozlarının sperma kalitesi ve spermatozoon sayısında hızlı bir düşüşe neden olduğu, düşük dozlarının ise etkisiz kaldığı bildirilmektedir (19, 20). Pek çok testosteron esterlerinin değişen zaman periyodunda köpeklerde spermatogenik aktiviteyi önemli düzeyde azalttığı tespit edilmiştir (20, 21). Bununla birlikte testosteron ve progesterona karşı bireysel farklılıklarla birlikte güvenilirliğinin az olması, bu hormonlar için veteriner preparatlarının hazırlanmasında kısıtlayıcı faktörler olarak rol oynamaktadır.

İnsanlarda olduğu gibi hayvanlarda da kullanılan diğer bir hormonal kontrasepsiyon yöntemi ise GnRH salınımına müdahale eden GnRH agonist ve antagonistlerinin kullanımınıdır. Bu hormonların erkek ve dişilerdeki kontraseptif etkileri yaygın bir şekilde değerlendirilmiştir (3). Sperm üretimi ve fertilitenin azaltılması açısından GnRH analoglarından deslorelin ve nafarelin ile önemli başarılar elde edilmiştir. Deslorelin implantının 12 ay boyunca yüksek dozlarda etkili olduğu ve uygulama sonunda spermatogenesisin yeniden başladığı bildirilmektedir (22, 23). Ayrıca vahşi köpek ve kedilerde de kontrasepsiyon amacıyla deslorelinin etkili olduğu öne sürülmektedir (24-26).

2.6. İmmünizasyon yöntemi (İmmünokontrasepsiyon)

İmmünokontrasepsiyonda amaç, erkek ve dişilerin üreme sistemindeki bir hedefe karşı aşı üretmektir. Son yirmi yılda, erkek ve dişilerde aşı çalışmalarıyla fertilitenin baskılanmasına büyük bir ilgi gösterilmektedir. Erkeklerde immünokontrasepsiyon amacıyla genellikle GnRH, FSH, LH ile bu hormonların reseptörleri ve spermilere-spesifik-proteinler (sperm antijenleri)'e karşı üretilen aşılarda kullanılmaktadır (27, 28).

2.6.1. GnRH'ya karşı üretilen aşılarda

GnRH erkek ve dişi üremesinde etkili olan en önemli hormonlardan biridir. GnRH'ya ve reseptörlerine karşı üretilen aşılarda kontrasepsiyon mekanizması, GnRH'ya karşı oluşan antikorlar vasıtasıyla GnRH'nın kendi reseptörlerine bağlanmasını, dolayısıyla LH ve FSH salınımını engellemektir. GnRH'ya karşı aşı üretilmesi için aşılara karşı bireysel hassasiyet, antikor titresini yüksek tutmak amacıyla aşının tekrarlı uygulanması ve bir adjuvanta ihtiyaç duyması gibi faktörler GnRH aşılarının dezavantajları arasında bulunmaktadır. Buna rağmen erkek ve dişilerde hormonal siklusu ve cinsel davranışları baskılamadaki etkinliği ise avantajları arasında yer almaktadır (29).

GonaCon, Improvac ve IPS-21 gibi aşılarda GnRH/GnRH reseptörlerine karşı üretilmiş aşılardır. Halen erkek kontrasepsiyonunda etkinliği tam anlamıyla ortaya konulamamasına rağmen insan (30), köpek (31, 32), kedi (33), geyik (34) ve domuzlarda (35) fertilitiyi baskıladığı ile ilgili başarılı sonuçlar elde edilmiştir

çalışmalar bulunmaktadır. Ülkemizde de üretilen Bopriva aşısı ise genç sığırlarda testosteron salgılanmasını, seksüel aktiviteyi ve sperm üretimini başarılı bir şekilde önleyebilmektedir. Bopriva ile yapılan bir çalışmada peripubertal (6-8 aylık) dönemdeki sığırlara 4 hafta ara ile boyundan yapılan iki doz enjeksiyonun en az 10 hafta boyunca (ikinci enjeksiyondan sonra) testiküler büyüme ve testosteron sekresyonunun baskılanmasında çok etkili olduğu bildirilmektedir (36). Erkek farelerde GnRH ile immunizasyon spermatogenesisi ve fertilitiyi baskılamaktadır (37). Öte yandan son zamanlarda rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen kontraseptif GnRH aşısı da bulunmaktadır (38).

2.6.2. LH'ya karşı üretilen aşılar

LH erkek ve dişi üremesinde önemli bir role sahip olduğu kontraseptif amaçlı olarak LH ve reseptörlerine karşı aşılar üretilmiştir. Kontrasepsiyon için tekrarlı uygulamalar gereklidir. Erkek köpeklerde yapılan bir çalışmada, LH'ya karşı üretilmiş aşılardan birkaç doz uygulamasını müteakip hayvanların bir yıla kadar infertil kalabildikleri, uygulamanın geçici olduğu ve sonlandırıldığında ise tekrar fertilitelerini kazandıkları gözlenmiştir (39). LH reseptörlerinden yoksun bırakılan erkek ve dişi farelerin tamamen steril oldukları tespit edilmiştir (40). Rekombinant DNA tekniğiyle üretilmiş domuz LH reseptör aşılarının erkek farelerde spermatogenesisi ve fertilitiyi baskıladığı, fertilitenin ise %75 oranında düştüğü bildirilmektedir (41).

2.6.3. FSH'ya karşı üretilen aşılar

FSH seminifer tubullerin gelişimi ve spermatogenesisin devamlılığı bakımından erkek üreme fonksiyonlarında önemli bir role sahiptir. Rhesus maymunların koyun FSH'sı ile aktif immunizasyonu sonucu serum testosteron düzeylerinde herhangi bir değişikliğin gözlenmediği ancak spermatogenik aktivitede azalmanın şekillendiği bir çalışmada, immunizasyondan 2 yıl sonra yüksek anti-FSH antikorlarının varlığına rağmen spermatogenesisin normale döndüğü, sperm sayısı, motilitesi ve morfolojik yapısında yeniden düzelmelerin meydana geldiği bildirilmektedir (42). Benzer bulgular başka bir çalışmada da tespit edilmiş ve maymunların FSH'ya karşı immunizasyonunu müteakip 150 gün içerisinde sperm sayısında belirgin bir azalma şekillendiği, libidolarının etkilenmediği ancak çiftleşme sonrası dişilerde gebelik oluşmadığı gözlenmiştir (43).

2.6.4. Spermilere-spesifik-proteinler'e karşı üretilen aşılar

Spermilere spesifik pek çok protein identifiye edilmiştir. Bu proteinlerle erkeklerin aşılınmaları sonucu vücutta anti-sperm antikorları oluşmaktadır. Anti-sperm antikorları spermatogenesis ve steroidogenesisde aksaklıklara, dolayısıyla sperma kalitesinde (sperm sayısı, motilitesi, canlılık vb.) önemli azalmalara neden olarak kontraseptif etkilerini göstermektedirler (44). LDH-C₄, PH20, fertilin (PH30), Sp10, Sp17, Sp56, fertilizasyon antijen (FA)-1, izumo, YLP₁₂, CatSper1, eppin,

proakrozin ve sisteinden zengin sekretor protein-1 insan ve bazı hayvan türlerinde izole edilen spermilere-spesifik-proteinler'den olup bu proteinler kullanılarak yapılmış çalışmalarda erkeklerdeki kontraseptif etkinlikleri ortaya konulmuştur (38).

2.7. İntratestiküler, intraepididimal ve intravasal enjeksiyon yöntemi

Kimyasal ajanların testis, epididimis ya da vas deferense enjeksiyonu sonucuya azoospermi indüklenip infertilite oluşturulmakta ya da spermatogenesis tamamen baskılanıp sterilite şekillendirilmektedir. Kullanılan ajanın türüne bağlı olarak geriye-dönüşümsüz kontrasepsiyon sağlanabilmektedir. Bu teknik, köpek ve kedilerin büyük ölçekli sterilizasyon programları için de uygun bir kontrasepsiyon şeklidir (45, 46).

Freund'un tam adjuvanı ya da Bacillus Calmette Guerin gibi bir adjuvantın doğrudan testis içine enjeksiyonu testiste lenfoid hücrelerden testis dokusuna girebilen ve otoimmün cevapla sonuçlanan lokal bir tahribat oluşturmaktadır. Bu iki adjuvantın tek doz intratestiküler enjeksiyonları (10-25 IU), granülom veya anti-sperm antikorları oluşturmaksızın şiddetli oligospermi veya azoospermi ile sonuçlanmaktadır. Sterilite 6 hafta içinde meydana gelmekte ve birkaç ay devam etmektedir. Yüksek dozda (>75 IU) intratestiküler enjeksiyonları ise şiddetli granülatöz reaksiyon ile sonuçlanmaktadır (47). Köpeklerde metalibur, deksametazon, metopron, niraazol, α-klorohidrin ya da danazol'un 100 mg'lık bir çözeltisinin intratestiküler uygulaması testiküler ve epididimal atrofi ile azoospermiye neden olmaktadır (48). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi 2011 yılında, içerisinde arjinin ile nötralize edilmiş çinko glukonat bulunan ticari bir preparatı (Esterisol™, Ark Sciences, USA) onaylamıştır. Prosedür, 3-10 aylık yavru köpeklerin her bir testisin içine skrotal genişliğine göre, önceden belirlenmiş bir miktarda çinko solüsyonu enjekte edilmesini içerir. İlacın etki mekanizmasının tam olarak nasıl olduğu bilinmemesine rağmen, güçlü bir spermidal etkiye sahip olduğu ve spermatogenik hücrelerin tümünü hasara uğrattığı iddia edilmektedir. 1 mL Esterisol'un köpeklerin seminifer tubulleri, rete testisleri ve epididimisinde fibrosis, ilerleyen zamanlarda testislerinde atrofi ve sonuçta sterilizasyona neden olarak kalıcı bir kontrasepsiyon sağladığı bildirilmektedir (49). Levy ve ark. (50), düşük maliyet, kullanım kolaylığı, testislerin alınmasını gerektirmeyen bir kastrasyon tekniğinin kültürel kabulü gibi nedenlerle çinko glukonatin köpeklerde cerrahi yöntemlere göre değerli bir tercih olarak kullanılabilceğini önermektedirler. İntratestiküler %95'lik tek doz etanol enjeksiyonunun köpek (51) ve boğalarda (52), uygulama sonrası 30-60 gün içerisinde testislerde atrofi ve spermada spermatozoon yokluğu ile karakterize kısırlığa neden olarak kalıcı bir kontrasepsiyon sağladığı bildirilmektedir. Benzer şekilde %70'lik gliserolün de köpeklerde kontraseptif amaçlı kullanılabileceği ancak etanol kadar etkili olmadığı ileri sürülmektedir (51). Kalsiyum klorit'in ise boğalarda kontrasepsiyon amaçlı kullanılamayacağı (52) ancak köpeklerde spesifik

dozlarda şirürjikal kastrasyona tercih olarak başarılı bir şekilde kullanılabilirliği önerilmektedir (53). İntratestiküler enjeksiyondan sonra skrotal ülser ve dermatit, prepusyal şişlik, kusma, ishal, iştahsızlık, uyuşukluk ve lökositozu içeren lokal ve sistemik reaksiyonlar görülebilmektedir. Ayrıca intratestiküler uygulamaları müteakip 60. güne kadar epididimisteki rezerv spermlerden dolayı bu süre zarfında hayvanların fertil olabileceği ve çiftleşme sonrası gebeliklerin şekillenebileceği unutulmamalıdır (49).

Sklerozan ajanların (%50'lik PBS solüsyonu içerisinde %3,5 formalin ya da %50'lik DMSO solüsyonu içerisinde %1,5 klorheksidin glukonat) intraepididimal enjeksiyonları, kedi ve köpeklerin epididimiserinde kimyasal tıkanma oluşturarak geriye-dönüşümsüz azoospermi ve sekonder testiküler atrofiye neden olmaktadır. Ancak tek başına formalinin intraepididimal uygulaması geçici bir süreliğine azoospermi ya da oligospermiyi uyarmaktadır (45). Köpeklerden farklı olarak, kedilerde intraepididimal enjeksiyondan sonra sperm granülomları ve spermatosel sürekli olarak gözlemlenmektedir (54).

İnsan ve hayvanlarda kullanım alanı bulan ve "skalpelsiz vazektomi" olarak da adlandırılan intravasal enjeksiyon ile kontrasepsiyon için "polimer sitren maleik anhidrid" ve DMSO karışımından oluşan bir jel (Vasalgel™) skrotal kese açıldıktan sonra vas deferens içine enjekte edilmektedir. Bu madde uygulandıktan sonra vas deferensin duvarını sarmakta, lümenini kısmi olarak tıkamaktadır. Uygulama sonrası dakikalar içerisinde jel katılaşmakta ve vas deferensin mikroskobik katmanlarını bir demir ağı gibi sarmaktadır. Sperm polimer ile karşılaştığında polimerin yüzeyindeki "arti" ve "eksi" yükler spermatozoon membranının bozulmasına ve motilitesini yitirmesine sebep olmakta ve vasalgel böylelikle kontraseptif etkisini göstermektedir. Vazektomide uygulama sonrası tam bir kontrasepsiyon için yaklaşık 3 ay kadar bir süreye ihtiyaç duyulurken vasalgel anında etki göstermektedir. Vas deferens tamamen tıkanmadığı için vazektomiye göre daha az geri-basınç oluşturmaktadır. Anti-sperm antikorları ve sperm granülomlarının oluşumu vazektomiye göre daha azdır. Ayrıca polimer alındıktan sonra vas deferensin iç yüzeyi önceki haline dönmekte olup geri alma, dolayısıyla kontrasepsiyon süresi isteğe bağlı olarak hafta, ay hatta yıl olabilmektedir (18, 55).

2.8. Bitkisel yöntem

Genellikle geriye-dönüşümlü bir kontrasepsiyon sağlayan bitkiler ve bitkisel ürünler yan etkilerinin az olması ve kolay bulunabilir olması ile erkeklerde kullanılan alternatif kontraseptif yöntemlerden biridir (9). Ancak etkinlikleri tam olarak ortaya konulamamıştır. Pamuk tohumundan elde edilen gossipol'ün testiküler germ hücrelere geriye-dönüşümsüz hasar verdiği (17), Çin'de romatoid artrit, ateş, trombositopenik purpura, ankilozan spondilitis, kronik nefritis ve hepatitise karşı kullanılan ve Thunder God sarmaşığı olarak bilinen *Trypterygium wilfordii* (56), artritli insanlarda 2-6 ay boyunca azoospermiye (57), sıçanlarda ise sperm

yoğunluğu ve motilitesinde azalmalara (58) sebep olarak kontraseptif etkisini göstermektedir. *Caprica papaya* tohumu ekstraktının post-testiküler bölgede etkisini göstererek geriye-dönüşümlü bir kontrasepsiyon sağladığı bildirilmektedir (59). Afrika biberi olarak bilinen *Xylopiya aethiopica* bitkisinin, sıçanlarda doza bağlı olarak vücut ve üreme organ ağırlıklarını, sperm ve fertilité parametrelerini azalttığı için geriye-dönüşümlü kontrasepsiyon amacıyla kullanılabilirliği ileri sürülmektedir (60). *Azadirachta indica* bitkisinin kabuk ve çiçeklerinin sıçanlarda anti-androjenik aktivite gösterdiği ve buna bağlı olarak geriye-dönüşümlü kontrasepsiyon amacıyla kullanılabilirliği iddia etmektedirler (61). *Phyllanthus amarus* (62) ve *Balanites roxburghii* (63) bitkilerinin de anti-spermatogenik aktiviteye sahip oldukları ve dolayısıyla geçici kontrasepsiyon sağladığı bildirilmektedir. Kontraseptif etkili yalancı karabiber olarak tanınan *Embelia ribes* maymunlarda sperma kalitesi ve steroid hormon üzerine olumsuz etki ederken (64) bu bitkiden izole edilen *embelin* ise köpeklerde geriye-dönüşümlü kontrasepsiyon sağlamaktadır (65).

2.9. Diğer yöntemler

2.9.1. Çeşitli farmakolojik ajanlar

Antikanser ilaç olan lonidamin'den sentezlenen "adjudin" ve "H₂-gamendazol" seminer tubullerde germ hücreleri azaltarak; retinoik asit reseptör antagonisti olan "BMS-189453" germinal epitelyumun rejenerasyonunu önleyerek; "Bis-(dikloroasetil)-diaminler (BDAD), WIN 18,446" oral dozda alındığında insanlarda spermatogenesisi baskılayarak (66); "nifedipin" gibi kalsiyum kanal blokörleri, sperm hiperaktivasyonu, spermelerin oosite doğru kemotaksisi, kapasitasyon ve akrozom reaksiyonu gibi pek çok fizyolojik olayı başlatan spermere-spesifik-iyon kanalları [Cation channel of sperm (CatSper)]' nı bloke ederek (9, 18, 67); "N-butildeoksinojirimisin (NB-DNJ, Miglustat)" sperm membranında bulunan ve spermatogenesis özellikle de zona pellusidanın spermatozoon tarafından tanınmasını sağlayan glikosfingolipidlerin biyosentezini değiştirerek dolayısıyla sperm motilitesini inhibe ederek geçici kontrasepsiyon sağlamaktadır (68). Ayrıca hücresel bölünme inhibitörü olan "ketokonazol"ün, köpek, tavşan, maymun ve insan da dâhil olmak üzere pek çok türde spermatostatik etkiler gösterdiği bildirilmektedir (46).

2.9.2. İnvaziv olmayan mekanik kontrasepsiyon

Ultrasonografinin insan, maymun, kedi ve köpeklerdeki kontraseptif etkisi denenmiştir. Bu amaçla 2-7 gün boyunca kedilere günde 1-2 kez; köpek, maymun ve insanlara da günde 1-3 kez 10-15 dakika boyunca cm²'ye 1-2 watt olacak şekilde ultrason uygulaması yapılmıştır. Anestezi gerektirmeyen, ağrısız ve yan etkisi olmayan bu yöntemin, uygulamanın dozu ve frekansına bağlı olarak Leydig hücreleri ve kan testosteron düzeylerini etkilemeksizin spermatogenesisi önemli derecede baskılamasıyla kontrasepsiyonda etkili olduğu ileri sürülmüştür (69).

Kaynaklar

1. Maenhoudt C, Santos NR, Fontbonne A. Suppression of fertility in adult dogs. *Reprod Dom Anim* 2014; 49: 58-63.
2. Munks MW. Progress in development of immunocontraceptive vaccines for permanent non-surgical sterilization of cats and dogs. *Reprod Dom Anim* 2012; 47: 223-227.
3. Bowen RA. Male contraceptive technology for nonhuman male mammals. *Anim Reprod Sci* 2008; 105: 139-143.
4. Liao AT, Chu PY, Yeh LS, Lin CT, Liu CH. A 12-year retrospective study of canine testicular tumors. *J Vet Med Sci* 2009; 71: 919-923.
5. McKenzie B. Evaluating the benefits and risks of neutering dogs and cats. *CAB Reviews: Persp Agric Vet Sci Nutr Nat Res* 2010; 5: 1-18.
6. Mukaratirwa S, Chitura T. Canine subclinical prostatic disease: histologic prevalence and validity of digital rectal examination as a screening test. *J South Afr Vet Assoc* 2007; 78: 66-68.
7. Overall KL. *Clinical Behavioral Medicine for Small Animals*. St. Louis, MO: Mosby, 1997.
8. Hart BL, Cooper LC. Factors relating to urine spraying and fighting in prepubertally gonadectomized cats. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 184: 1255-1258.
9. Nabi G. An update on male contraception. *J Biol Life Sci* 2015; 6: 15-28.
10. Kaya M, Doğan E, Okumuş Z. Köpeklerde vazektominin uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesi. 13. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi, 27 Haziran-1 Temmuz 2012, Sarıkamış-KARS, 79-80.
11. Johnston SD. Questions and answers on the effects of surgically neutering dogs and cats. *JAVMA* 1991; 198: 1206-1214.
12. Matthiesson KL, McLachlan RI. Male hormonal contraception: concept proven, product in sight? *Hum Reprod Update* 2006; 12: 463-482.
13. Tekiner AS, Çetin F, Ceyhan AG, Kafkaslı AK. Planlanmamış gebelikler ile kontraseptif yöntemler arasındaki ilişki. *Dirim Tıp Gazetesi* 2010; 85: 65-71.
14. İzol V, Değer M, Arıdoğan İA. Erkek kontrasepsiyon yöntemleri. *Androloji Bülteni* 2013; 15: 117-121.
15. Bearden HJ, Fuquay JW, Willard ST. *Applied Animal Reproduction*. 6th Edition, New Jersey: Pearson Prentice Hall, Upper Saddle River, 2004.
16. Gündoğan M, Demirci E. Koçlarda scrotal sıcaklık artışının spermatogenesis ve diğer spermatolojik özellikler üzerine etkisi. *FÜ Sağ Bil Derg* 1999; 13: 193-200.
17. Nieschlag E, Bhere HM. *A Textbook of Andrology*. 2nd Edition, New York: Springer, 2001.
18. Thakur DS, Kumar P, Kujur A, Kumar P, Kumar R. Contribution of male contraception in world population. *J Pharm Sci Res* 2010; 2: 384-393.
19. Wright PJ, Stelmasiak T, Black D. Medroxyprogesterone acetate and reproductive processes in male dogs. *Aust Vet J* 1979; 55: 437-448.
20. England GC. Effect of progestogens and androgens upon spermatogenesis and steroidogenesis in dogs. *J Reprod Fertil* 1997; 51: 123-138.
21. Freshman JL, Olson PN, Amann RP, et al. The effects of methyltestosterone on reproductive function in male greyhounds. *Theriogenology* 1990; 33: 1057-1073.
22. Lacoste D, Dube D, Trudel C, Belanger A, Labrie F. Normal gonadal functions and fertility after 23 months of treatment of prepubertal male and female dogs with the GnRH agonist [D-Trp6, des-Gly-NH2(10)]GnRH ethylamide. *J Androl* 1989; 10: 456-465.
23. Trigg TE, Wright PJ, Armour AF, et al. Use of a GnRH analogue implant to produce reversible long-term suppression of reproductive function in male and female domestic dogs. *J Reprod Fertil Suppl* 2001; 57: 255-261.
24. Bertschinger HJ, Asa CS, Calle PP, et al. Control of reproduction and sex related behaviour in exotic wild carnivores with the GnRH analogue deslorelin: Preliminary observations. *J Reprod Fertil* 2001; 57: 275-283.
25. Bertschinger HJ, Trigg TE, Jochle W, Human A. Induction of contraception in some African wild carnivores by downregulation of LH and FSH secretion using the GnRH analogue deslorelin. *Reproduction* 2002; 60: 41-52.
26. Bertschinger HJ, Jago M, Nothling JO, Human A. Repeated use of the GnRH analogue deslorelin to downregulate reproduction in male cheetahs (*Acinonyx jubatus*). *Theriogenology* 2006; 66: 1762-1767.
27. Naz RK. Anti-sperm contraceptive vaccines: Where we are and where we are going? *Review. Am J Reprod Immunol* 2011; 66: 5-12.
28. Yitbarek MB, Regasa F. Reproductive immunization of domestic and wild animals: *Review. Int J Sci Tech Res* 2014; 3: 399-412.
29. Naz RK, Gupta SK, Gupta JC, Vyas HK, Talwar GP. Recent advances in contraceptive vaccine development: A mini-review. *Hum Reprod* 2005; 20: 3271-3283.
30. Naz RK. Contraceptive vaccines. *Drugs* 2005; 65: 593-603.
31. Ladd A, Tsong YY, Walfield AM, Thau R. Development of an antifertility vaccine for pets based on active immunization against luteinizing hormone-releasing hormone. *Biol Reprod* 1994; 51: 1076-1083.
32. Jung MJ, Moon YC, Cho IH. Induction of castration by immunization of male dogs with recombinant gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-canine distemper virus (CDV) T helper epitope p35. *J Vet Sci* 2005; 6: 21-24.
33. Levy JK, Miller LA, Crawford CP, et al. GnRH immunocontraception of male cats. *Theriogenology* 2004; 62: 1116-1130.
34. Miller LA, Johns BE, Killian GJ. Immunocontraception of white-tailed deer with GnRH vaccine. *Am J Reprod Immunol* 2000; 44: 266-274.
35. Wagner A, Messe N, Bergmann M, Likhota O, Claus R. Effects of estradiol infusion in GnRH immunized boars on spermatogenesis. *J Androl* 2006; 27: 880-889.

36. Theubet G, Thun R, Hilbe M, Janett F. Effect of vaccination against GnRH (Bopriva®) in the male pubertal calf. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2010; 152: 459-469.
37. Carelli C, Audibert F, Gaillard J, Chedid L. Immunological castration of male mice by a totally synthetic vaccine administered in saline. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 5392-5395.
38. Gupta SK, Shrestha A, Minhas V. Milestones in contraceptive vaccines development and hurdles in their application. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10: 911-925.
39. Lunnen JE, Faulkner LC, Hopwood ML, Pickett BW. Immunization of dogs with bovine luteinizing hormone. *Biol Reprod* 1974; 10: 453-460.
40. Ascoli M, Fanelli F, Segaloff DL. The lutropin / choriogonadotropin receptor, a 2002 perspective. *Endocr Rev* 2002; 23: 141-174.
41. Remy JJ, Bozon V, Couture L, et al. Suppression of fertility in male mice by immunization against LH receptor. *J Reprod Immunol* 1993; 25: 63-79.
42. Srinath BR, Wickings EJ, Witting C, Nieschlag E. Active immunization with follicle-stimulating hormone for fertility control: A 4 1/2-year study in male rhesus monkeys. *Fertil Steril* 1983; 40: 110-117.
43. Moudgal NR, Ravindranath N, Murthy GS, et al. Long-term contraceptive efficacy of vaccine of ovine follicle-stimulating hormone in male bonnet monkeys (*Macaca radiata*). *J Reprod Fertil* 1992; 96: 91-102.
44. Devic S, Jain T, Hazarika T, et al. Anti-sperm contraceptive vaccines: A hypothesis to devise a new, innovative contraceptive against sperms inside a woman's uterus. *Int J Pharm Pharmaceut Sci* 2013; 5: 24-5.
45. Pineda MH, Reimers TJ, Faulkner LC, Hopwood ML, Seidel GE Jr. Azoospermia in dogs induced by injection of sclerosing agents into the caudae of the epididymides. *Am J Vet Res* 1977; 38: 831-838.
46. Kutzler M, Wood A. Non-surgical methods of contraception and sterilization. *Theriogenology* 2006; 66: 514-525.
47. Naz RK, Talwar GP. Immunological sterilization of male dogs by BCG. *Int J Androl* 1981; 4: 111-128.
48. Dixit VP. Chemical sterilization of male dogs (*canis familiaris*) after single intratesticular administration of methalibure (ICI-33828), dexamethasone, metopron (SU-4885, Ciba), niradazole (33644-Ba, Ciba) α -chlorohydrin (U-5897) and danazol. *Indian J Exp Biol* 1979; 17: 937-940.
49. Anonim. "Esterisol™ ("Zinc Neutering"). Alliance for Contraception in Cats and Dogs (ACC&D), 2012". <http://www.stray-afp.org/wp-content/uploads/2012/07/Esterisol-Product-Profile-and-Position-Paper.pdf>/ 01.06.2015.
50. Levy JK, Cynda Crawford PC, Appel LD, Clifford EL. Comparison of intratesticular injection of zinc gluconate versus surgical castration to sterilize male dogs. *Am J Vet Res* 2008; 69: 140-143.
51. Günay C, Sağlıyan A, Yaman İ, Sönmez M, Türk G. Erkek köpeklerde intratestiküler gliserol ve etanol uygulamalarının kısırlaştırma üzerine etkilerinin karşılaştırılması. *Veteriner Cerrahi Dergisi* 2004; 10: 55-60.
52. Canpolat İ, Gür S, Günay C, Bulut S, Eröksüz H. An evaluation of the outcome of bull castration by intratesticular injection of ethanol and calcium chloride. *Rev Med Vet* 2006; 157: 420-425.
53. Jana K, Samanta PK. Sterilization of male stray dogs with a single intratesticular injection of calcium chloride: A dose-dependent study. *Contraception* 2007; 75: 390-400.
54. Pineda MH, Dooley MP. Surgical and chemical vasectomy in the cat. *Am J Vet Res* 1984; 45: 291-300.
55. Lohiya NK, Alam I, Hussain M, Khan SR, Ansari AS. RISUG: An intravasal injectable male contraceptive. *Indian J Med Res* 2014; 140: 63-72.
56. Qian SZ. *Tripterygium wilfordii*: A Chinese herb effective in male fertility regulation. *Contraception* 1987; 36: 247-263.
57. Yu DY. One hundred and and forty -four cases of rheumatoid arthritis treated with *Tripterygium wilfordii*. *J Tradit Chinese Med* 1983; 3: 125-129.
58. Qian SZ, Zhong CQ, Xu Y. Effect of *Tripterygium wilfordii* on the fertility of rats. *Contraception* 1986; 33: 105-110.
59. Hamman WO, Musa SA, Ikyembe DT, et al. Ethanol extract of *Carica papaya* seeds induces reversible contraception in adult male wistar rats. *Br J Pharmacol Toxicol* 2011; 2: 257-261.
60. Adienbo OM, Nwafor A, Ogbomade RS. Contraceptive efficacy of hydro-methanolic fruit extract of *Xylopiya aethiopia* in male albino rats. *Int J Adv Biol Biomed Res* 2013; 1: 718-727.
61. Kasturi M, Manivannan B, Ahamed RN, Shaikh PD, Pathan KM. Changes in epididymal structure and function of albino albino rat treated with *Azadirachta indica* leaves. *Indian J Exp Biol* 1995; 33: 725-729.
62. Rao MV, Shah KD, Rajani M. Contraceptive effects of *Phyllanthus amarus* extract in the male mouse. *Phytother Res* 1997; 11: 594-596.
63. Rao MV, Shah KD, Rajani M. Contraceptive efficacy of *Balanites roxburghii* pericarp extract in male mice (*Mus musculus*). *Phytother Res* 1997; 11: 469-471.
64. Purandare TV, Kholkute SD, Gurjar A, et al. Semen analysis and hormonal levels in bonnet macaques administered *Embelia ribes* berries, an indigenous plant having contraceptive activity. *Indian J Exp Biol* 1979; 17: 935-936.
65. Dixit VP, Bhargava SK. Reversible contraception like activity of embelin in male dogs (*Canis indicus* Linn). *Andrologia* 1983; 15: 486-494.
66. Nya-Ngatchou JJ, Amory JK. New approaches to male non-hormonal contraception. *Contraception* 2013; 87: 296-299.
67. Singh AP, Rajender S. CatSper channel, sperm function and male fertility. *Reprod Biomed Online* 2015; 30: 28-38.
68. Walden CM, Butters TD, Dwek RA, Platt FM, van der Spoel AC. Long-term non-hormonal male contraception in mice using N-butyldeoxynojirimycin. *Hum Reprod* 2006; 21: 1309-1315.
69. Fahim MS, Fahim Z, Harman J, et al. Ultrasound as a new method of male contraception. *Fertil Steril* 1977; 28: 823-831.