

Marija Batkoska<sup>1</sup>, Bojana Pinter<sup>2</sup>

# Načrtovanje družine in prihodnost kontracepcije

## *Family Planning and the Future of Contraception*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: reproduktivne pravice, maternični vložek, moška kontracepcija, povratna zavora semena pod nadzorom, imunokontracepcija

Po definiciji Svetovne zdravstvene organizacije načrtovanje družine predstavlja skupek izobraževalnih, socialnih in medicinskih dejavnosti, ki ljudem omogočajo imeti želeno število otrok in določiti razmik med nosečnostmi, kar dosežemo z uporabo kontracepcijskih metod in zdravljenjem neplodnosti. Svobodno odločanje o rojstvu otrok (pravica do splava in pravica do kontracepcije) so leta 1968 Združeni narodi potrdili kot temeljno človekovo pravico. Kljub najrazličnejšim metodam, ki so dandanes na voljo, ima več kot 200 milijonov žensk na svetu neizpolnjeno potrebo po načrtovanju družine. Strokovnjaki zato razvijajo nove metode, ki bi bile sprejemljive in dostopne čim širšemu krogu ljudi. Bliža se nova kontracepcijska revolucija – nova odkritja o kontracepciji, ki bodo vplivala na zdravje in dobrobit žensk in njihovih družin po vsem svetu.

### ABSTRACT

KEY WORDS: reproductive rights, intrauterine device, male contraception, reversible inhibition of sperm under guidance, immunocontraception

According to the World Health Organization, family planning is a set of educational, social and medical activities that allow people to attain the desired number of children and determine the interval between pregnancies, which is achieved by using contraceptive methods and treating infertility. Access to family planning (the right to abortion and the right to contraception) has been a fundamental human right confirmed by the United Nations since 1968. Despite the wide variety of methods available today, more than 200 million women worldwide have an unmet need for family planning. Therefore, experts are working to develop new methods that would be acceptable and accessible to as many people as possible. A new contraceptive revolution is approaching: new contraceptive discoveries that will affect the health and well-being of women and their families around the world.

<sup>1</sup> Marija Batkoska, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; marijabatkoska@yahoo.com

<sup>2</sup> Izr. prof. dr. Bojana Pinter, dr. med., mag. ekonom. in posl. ved, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Šljajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

## UVOD

Ko danes govorimo o kontracepciji, pravzaprav govorimo o načrtovanju družine (ND) v ožjem pomenu, saj je kontracepcija poglavitni del ND. Po definiciji Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) ND omogoča ljudem, da imajo želeno število otrok in določijo razmik med nosečnostmi. ND dosežemo z uporabo kontracepcijskih metod, kar hkrati zmanjša potrebo po umetni prekinitvi nosečnosti in zdravljenju neplodnosti (1).

## NAČRTOVANJE DRUŽINE

Po podatkih SZO in Mednarodne zveze za ginekologijo in porodništvo (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, FIGO) ima več kot 200 milijonov žensk, ki ne želijo zanositi, neizpolnjeno potrebo po ND. Sem sodijo predvsem mladostnice, osebe s HIV, migranti, ženske, ki živijo na podeželskih področjih (posebej v nerazvitih državah ali državah v razvoju) in na območjih revščine (2). Dostopnost varnih in učinkovitih kontracepcijskih metod zmanjša število nenačrtovanih in/ali neželjenih nosečnosti ter s tem potrebo po umetni prekinitvi nosečnosti (UPN), predvsem tvegani UPN. Posledično se zmanjša umrljivost ob UPN in porodu ter umrljivost novorojenčkov. Prav tako imajo dojenčki mater, ki umrejo zaradi obporodnih ali poporodnih zapletov, večje tveganje za obolevnost in smrt (3).

Podatki SZO tudi kažejo, da je okoli 40% nosečnosti nenačrtovanih (45% nosečnosti v ZDA in 34% v Zahodni Evropi) (4). Torej je od 210 milijonov nosečnosti na leto 80 milijonov nenačrtovanih. Od njih se pri-

bližno 30 milijonov konča s spontanim splavom ali UPN, 50 milijonov pa z rojstvom otroka (5). Strokovnjaki ocenjujejo, da je skoraj polovica oz. 45% UPN v svetu, še posebej v državah v razvoju, tveganih oz. nestrokovno opravljenih, kar pomeni, da so opravljene na nevaren način. Nevarna UPN je vzrok za 5–13% maternalnih smrti. Število smrtnih primerov za različne dele sveta je podano v tabeli 1. Skupaj zaradi tveganih UPN po svetu umre 110 žensk na dan.

Največji delež nenačrtovanih in neželjenih nosečnosti, ki so lahko vzrok za nevarno UPN, se pojavlja pri ženskah, ki niso bile ustrezno izobražene o spolnosti, nimajo dostopa do sodobne kontracepcije, so zaradi določenih zdravstvenih ali drugih razlogov (vendar ne želje po zanositvi) kontracepcijo opustile ali živijo v okolju, kjer je UPN predraga, stigmatizirana, nezakonita ali otežena zaradi dolgih čakalnih dob in podobnih postopkovnih ovir (6). Zato je SZO pripravila smernice, ki izpostavljajo pomembnost dostopa do znanstveno potrjenih informacij o kontracepciji (različne metode in njihovo delovanje, kako začeti in nadaljevati z uporabo) in svetujejo, kako lahko države omogočijo dostop do teh informacij ter olajšajo dostop do kontracepcijskih storitev na načine, ki spoštujejo in ščitijo pravice žensk (pravica do nediskriminacije, pravica do življenja, preživljanja in razvoja, pravica do zdravstvenih standardov najvišje možne stopnje, pravica do izobraževanja in informiranja). Svetovanje in podpora pri ND morata biti zagotovljena s hkratnim upoštevanjem zasebnosti posameznic brez potrebe po dovoljenju staršev, skrbnikov, partnerjev.

**Tabela 1.** Število smrtnih primerov na 100.000 tveganih umetno prekinjenih nosečnosti (3). UPN – umetna prekinitve nosečnosti.

	Razvite države	Države v razvoju	Podсахarska Afrika
Število smrtnih primerov na 100.000 tveganih UPN	30	220	520

Zato je pomembno poudariti, da se veliko težav lahko reši s svetovanjem in podporo pri načrtovanju družine. Nadzorni organi, zakonodajalci in izvajalci zdravstvenih storitev bi morali biti ozaveščeni in opozorjeni, da se da ogromen delež maternalnih smrti ob porodu ali tvegani UPN preprečiti s spolno vzgojo, omogočanjem dostopa do kontracepcije, svetovanjem o izbiri ustrezne vrste kontracepcije in njeni učinkoviti uporabi ter zagotavljanjem zakonite in varne UPN (2).

ND ženskam hkrati daje priložnost za neodvisno odločanje o svojem spolnem in reproduktivnem zdravju, večje možnosti za nadaljnjo izobrazbo, zaposlitev in s tem tudi finančno neodvisnost ter sodelovanje v javnem življenju. Tako se podpira zdrav razvoj skupnosti, obenem pa lahko starši svojim otrokom posvetijo več časa in jim omogočijo optimalne življenjske pogoje ter jih spremljajo na njihovi socialno-izobraževalni poti – manjše družine lahko vložijo več energije in sredstev v vsakega otroka. Z ND se tudi zmanjša število mladostniških nosečnosti in prenosa HIV ter drugih spolno prenosljivih okužb (SPO), kar posledično zmanjša število okužb in rojstev okuženih otrok (2).

Nenazadnje prispeva ND tudi k upočasnitvi populacijske rasti. Trenutno namreč na svetu živi 7,9 milijarde ljudi. Strokovnjaki Združenih narodov predvidevajo, da bo do leta 2050 na svetu živelo okrog 9 milijard, do konca stoletja pa 11,2 milijarde ljudi. Upoštevaajoč površino, zaloge pitne vode, prehranske navade prebivalstva, vzdržljivosti zdravja ekosistema in biološke raznolikosti, lahko na Zemlji glede na sodobne ocene zmogljivosti planeta kakovostno živi 1,5–5 milijard ljudi. To številko pa smo že presegli (5).

## NEIZPOLNJENA POTREBA PO NAČRTOVANJU DRUŽINE

Kljub pospešenemu razvoju kontracepcije v preteklih 80 letih in velikemu naboru

različnih vrst kontracepcijskih sredstev, metod in tehnik podatki SZO kažejo, da ima veliko žensk še vedno neizpolnjene potrebe po ustrezni kontracepciji. Po definiciji SZO ima neizpolnjeno potrebo po kontracepciji ženska, ki je v rodni dobi (15–49 let), je plodna, ne želi imeti otroka vsaj naslednji dve leti in ne uporablja nobene vrste kontracepcije. Sem sodijo tudi ženske, ki poročajo o nenačrtovani nosečnosti. Potreba naj bi bila torej zadovoljena, če ženska za preprečitev nenačrtovane nosečnosti uporablja (vsaj) eno od metod moderne kontracepcije. Definicija pa ne upošteva, ali ženska uporablja želeno metodo in ali je s to metodo zadovoljna (7).

Ženska ima lahko neizpolnjeno potrebo po ND, ker (7, 8):

- nima dostopa do kontracepcije, kljub temu da si jo želi in/ali jo potrebuje,
- uporablja kontracepcijsko metodo, ki ji ne ustreza ali z metodo ni zadovoljna, in/ali
- trpi zaradi stranskih učinkov, ki so zanj nesprijemljivi, in zato obstaja velika verjetnost, da bo metodo opustila.

Podatki raziskav, pri katerih so anketirali in analizirali ženske iz nerazvitih držav in držav v razvoju, kažejo, da je stopnja opustitve kontracepcije visoka (18–63 %, odvisno od države). Veliko žensk, ki začne z uporabo določene povratne kontracepcijske metode, jo v prvem letu uporabe opusti in je ne zamenja z novo (7). Raziskave so jasno pokazale, da je vrsta kontracepcije najpomembnejši dejavnik, ki vpliva na opustitev. Do opustitve namreč najredkeje pride pri uporabnicah materničnih vložkov (angl. *intrauterine device*, IUD) in podkožnih vsadkov, najpogosteje pa pri uporabnicah kontracepcijskih tabletk, depo injekcij in kondomov (6).

Podatki kažejo, da ženske, mlajše od 25 let, pogosteje opustijo določeno metodo kontracepcije, kot to storijo starejše ženske v rodni dobi. V državah z višjim ekonomskim standardom in večjo enakopravnostjo med

spoloma (npr. večina držav v Zahodni Evropi) ženske v primeru neustrezne kontracepcijske metode slednjo pogosteje zamenjajo in kontracepcijo redkeje popolnoma opustijo.

Poleg tega ženske, ki so že rodile, v primerjavi z ženskami, ki še niso (nuliparami), redkeje opustijo kontracepcijo ne glede na razlog za opustitev. Med razloge za opustitev kontracepcije štejemo (6):

- željo po zanositvi,
- zmanjšano frekvenco spolnih odnosov (kar je zelo subjektivna ocena),
- prenehanje delovanja metode,
- zamenjavo metode z drugo,
- opustitev metode zaradi stranskih učinkov,
- strah zaradi možnih posledic za zdravje ob morebitnem pojavu stranskih učinkov,
- previsoko ceno ali
- nasprotovanje partnerja.

Redkejša razloga sta ločitev ali menopavza. Svetovalci in zdravstveni delavci se morajo zavedati razlogov za opustitev. Omogočiti morajo kakovostno in temeljito izobraževanje in svetovanje o stranskih učinkih posamezne metode, hkrati pa morajo imeti v mislih, da določene ženske ne bodo prenašale že najmilejših stranskih učinkov (6).

## **PRIHODNOST KONTRACPCIJE**

Znanstveniki že desetletja raziskujejo številne metode in pripravke, ki bi lahko postali nove registrirane metode kontracepcije. Poleg številnih inovativnih metod gre velikokrat za izboljšanje že obstoječih načinov kontracepcije, najpogosteje s ciljem, da bi zmanjšali ali popolnoma izničili stranske učinke in povečali učinkovitost. Glede na zgoraj omenjene, v veliki meri še vedno neizpolnjene potrebe žensk po ND, lahko vse v nadaljevanju opisane metode v prihodnosti predstavljajo temelj za začetek nove kontracepcijske revolucije, ki bi izboljšala in olajšala življenje žensk in njihovih partnerjev.

Za lažje razumevanje in primerjanje učinkovitosti različnih vrst kontracepcije je

zelo pomembno najprej razložiti pojma popolna ter značilna raba kontracepcijske metode. Popolna raba pove, kakšna je učinkovitost metode ob dosledni in pravilni rabi. Podatke o popolni rabi dobimo iz kliničnih raziskav. Značilna raba pa pove, kakšna je učinkovitost metode ob dejanski rabi, ki vključuje nedosledno ali nepravilno rabo. Podatke o značilni rabi dobimo iz epidemioloških raziskav. Stopnja učinkovitosti je vedno višja ob popolni rabi (9).

## **Novosti pri kombinirani oralni kontracepciji**

Leta 2021 je bila na evropskem in ameriškem trgu registrirana nova oblika kombinirane oralne kontracepcije (KOK), sestavljena iz 15 mg estetrola (E4) in 3 mg drospirenona (DRSP). Ključna komponenta je E4, estrogen, ki je naravno prisoten v telesu in v tarčnih tkivih deluje selektivno. Nastaja v fetalnih jetrih med nosečnostjo in doseže materin krvni obtok skozi posteljico. Po porodu se koncentracija E4 močno zmanjša in postane nesledljiva. Različne raziskave so dolga leta preučevale pomen E4 kot označevalec zdravja ploda, vendar pomembne povezave niso zaznali (10).

Najpogosteje uporabljen estrogen pri KOK je etinilestradiol (EE), ki je različno kombiniran z različnimi progestogeni, vendar ima vpliv na delovanje jeter in žilno steno, kar v redkih primerih povzroča venske ali arterijske trombotične zaplete. Leta 2009 so za zmanjšanje tega učinka razvili KOK, ki vsebuje estradiol (E2). E4 pa predstavlja še eno primerno možnost za KOK s številnimi prednostmi, povezanimi z njegovim dvojnimi učinkom na estrogenske receptorje žil in povečanjem proizvodnje dušikovega oksida (NO), vazodilatacijo in preprečevanjem ateroskleroze, neointimalne proliferacije in povišanega krvnega tlaka (10).

KOK z E4 omogočajo dober kontracepcijski učinek in nadzor cikla z nevtralnim presnovnim učinkom zaradi žilnoprotek-

tivnega delovanja in manjšega učinka na jetra. Trenutno obstajajo številne raziskave, ki proučujejo pozitiven vpliv E4 tudi pri lažšanju simptomov menopavze ter zdravljenju raka dojke (10).

## Dolgodelujuča povratna kontracepcija

Pod dolgodelujučo povratno kontracepcijo (DPK) štejemo IUD in podkožne hormonske vsadke (4). Kljub temu da je na trgu prisotna že več desetletij in se stalno pojavljajo nove oblike, DPK uvrščamo med kontracepcijo prihodnosti, ker je delež uporabnic glede na učinkovitost še vedno zelo nizek in je v porastu šele v zadnjih letih (11).

Poglavitna lastnost DPK je njen dolgotrajni učinek, ki ne moti vsakdanjega življenja. Učinkovitost ni vezana na režim, ki bi ga morala uporabnica upoštevati, kot je npr. jemanje tablet vsak dan ob točno določeni uri, uporaba kondoma med spolnim odnosom, hormonska injekcija vsake tri mesece itd. DPK se laično imenuje »pozabljiva« (angl. *forgettable*) kontracepcija, točno zaradi tega, ker ima nekajletni učinek (vsaj tri leta) in lahko uporabnica v vsakdanjem življenju pozabi nanjo. Hkrati je DPK pri značilni rabi do 20-krat bolj učinkovita od vaginalnega obročka, hormonskih tablet in obliža (12). Dolgoletne raziskave so pokazale, da je stopnja zanositve v prvem letu značilne rabe IUD z bakrom 0,5–0,8 %, ob uporabi IUD s hormonom levonorgestrelom (LNG-IUD) in podkožnega vsadka pa le 0,1–0,2 %. Po prvem letu uporabe se do 88 % žensk odloči za nadaljnjo uporabo LNG-IUD, 85 % pa za IUD z bakrom (4). Za primerjavo je stopnja zanositve v prvem letu ob popolni rabi kombinirane hormonske kontracepcije (KHK), kamor spadajo KOK, nožnični obroček in kožni obliž, 9 % (12).

Kljub temu je delež uporabnic DPK nesorazmerno majhen. Slovenski podatki zadnjega desetletja (ki so podobni tistim, o katerih poročajo ostale razvite države) kažejo, da od vseh žensk v rodni dobi, ki

uporabljajo določeno vrsto kontracepcije, le 10 % uporablja IUD (11). Podkožni vsadki v Sloveniji trenutno niso registrirani (13). Kljub temu da število uporabnic postopoma narašča, uporaba DPK, upoštevajoč njeno učinkovitost, še vedno ni v širši uporabi. Gre za posledico neobveščenosti uporabnic, navad nekaterih ginekologov, da predpisujejo le določeno vrsto kontracepcije, prekratkih pregledov in s tem pomanjkanja časa za obsežnejše ali popolno svetovanje o kontracepciji ter stigme, da je IUD namenjen samo odraslim ženskam, ki ne želijo več otrok, ampak se niso odločile za sterilizacijo. Dobra novica je ta, da število mladih žensk (16–25 let) v ZDA in Zahodni Evropi, ki se odločijo za vstavitve IUD, narašča (4).

## Maternični vložek brez nosilca

IUD brez nosilca (angl. *frameless intrauterine device*) so se na trgu prvič pojavili v 90. letih prejšnjega stoletja, vendar še vedno ni na voljo veliko raziskav, ki bi natančno preučevale njihov učinek. Podobno kot navadni IUD tudi IUD brez nosilca delujejo na osnovi sproščanja bakrovih ionov ali levonorgestrela (LNG). V Evropi so IUD brez nosilca za zdaj na voljo le z bakrom. Kljub temu da so na trgu že skoraj tri desetletja, se redko uporabljajo zaradi dokaj zapletene tehnike vstavljanja, ki zahteva dodatne kompetence in strokovno izobraževanje ginekologov (14). Brezplačna, lahko dostopna izobraževanja in usposabljanja za ginekologe bi zagotovo pripomogla k razširitvi uporabe te vrste kontracepcije.

IUD z nosilcem so včasih preveliki za maternično votlino, predvsem pri nuliparah, kar pri uporabnicah povzroča nelagodje, premik IUD v maternici, krvavitve zaradi IUD ali iztisa IUD (15). Z IUD brez nosilca bi se temu izognili; njegove dimenzije so 30 mm × (1,2–1,6) mm. Zaradi majhne velikosti se ne prislanja na notranjo maternično steno, ampak se s posebnim instrumentom zagodzi v miometriji svoda

maternice. Pod sidrom je majhen košček nerjavečega jekla, ki omogoča lokalizacijo in sledenje IUD. Učinkovitost IUD brez nosilca je podobna kot pri navadnih IUD. V maternici lahko ostane 3–10 let, verjetnost premikanja, nelagodja in iztisa pa je zelo majhna, ker je IUD gibljiv in se prilagaja krčenju maternice. Po odstranitvi se plodnost hitro povrne (14).

### **Eksperimentalni tridimenzionalni maternični vložek**

Na miših so testirali tridimenzionalni IUD (angl. *3-dimensional intrauterine device*, 3D-IUD), narejen iz nitinola in silikonske gume. Ima večjo prostornino, a je lažji od dvodimenzionalnih IUD, ki se uporabljajo v praksi. Nitinol je zlitina niklja in titanija, ki pri temperaturi nad 25 °C nabreka, se razširi in ima oblikovni spomin. 3D-IUD na začetku izgleda kot čepek (v sredici je mrežasta žica iz nitinola, prekrita s plastjo silikonske gume), po vstavitvi v maternico pa se razširi in zavzame obliko maternice. Nitinol je nežen in ne povzroča draženja ali pritiska in s tem nelagodja ali ishemije maternične stene. Prav tako sta nitinol in silikonska guma biološko združljiva materiala in se že dolga leta uporabljata v ortopediji in kardiovaskularni kirurgiji (16).

V omenjeni raziskavi niso opazili stranskih učinkov, kot so perforacije, premaknitve ali zdrs IUD iz prvotnega položaja. Kontracepcijska učinkovitost 3D-IUD je bila 100 %, tri mesece po odstranitvi pa se je plodnost povrnila pri 90 % miši (16).

Od leta 2014 je registrirana za uporabo znotrajmaternična kroglica (angl. *intrauterine ball*, IUB). Deluje po enakem principu kot bakreni IUD v obliki črke T in preprečuje nosečnost s sproščanjem bakrovih ionov v maternico. V maternici lahko ostane do pet let in je tudi 99 % učinkovita pri preprečevanju nosečnosti. Sestavljena je iz 17 majhnih bakrenih kroglic, nanizanih vzdolž upogljive niti iz nitinola (17).

Med vstavljanjem se nit raztegne, da lahko preide skozi odprtino materničnega vratu v maternico, vendar se po končanem posegu vrne v obliko krogle. IUB v premeru meri 15 mm (IUD v obliki črke T so premera do 32 mm). Zaradi kroglaste 3D-oblike, manjše velikosti in fleksibilnega okvirja se IUB popolnoma prilagodi obliki in krčenju maternične votline, kar povzroča manj draženja maternične sluznice. Ima vgrajene varnostne mehanizme, ki jo ob sprostitvi v votlino obrnejo za 180° stran od materničnega svoda, kar pripomore k manjšemu tveganju za predrtje (17).

Majhna kroglica v votlini ne blokira vhoda v jajcevode kot IUD v obliki črke T, kar ima za posledico 90-odstotno zmanjšanje tveganja za pojav zunajmaternične nosečnosti. Skoraj 50 % nosečnosti, ki se pojavijo s tradicionalnimi IUD, je zunajmaterničnih. V petih letih uporabe in približno 100.000 vstavljenih IUB je stopnja iztisa okoli 3,5 %, stopnja perforacije 0,07 % in stopnja zunajmaternične nosečnosti le 0,01 % (17).

### **Večnamenske preprečevalne tehnologije**

Cilj večnamenskih preprečevalnih tehnologij (VPT) je možnost preprečevanja tako SPO kot nosečnosti z eno samo metodo. Trenutno je edina oblika VPT kondom, ki se v večji meri uporablja od 80. let prejšnjega stoletja z izbruhom HIV (18). Danes ga v Sloveniji uporablja približno 18 % parov (19). Je najpomembnejša vrsta kontracepcije ob začetku spolnega življenja (11).

V razvoju je vaginalni obroček, ki bi lahko ostal v nožnici do tri mesece ter bi sproščal nizke odmerke LNG in tenofovirja – protiretrovirusnega zdravila, ki preprečuje okužbo s HIV in virusom herpes simpleks 2, pri osebah, ki so že okužene s HIV, pa vzdržuje nizko virusno breme. Raziskave trenutno potekajo le na živalih, vendar je učinkovitost precej velika. Kmalu lahko pričakujemo prva testiranja na ljudeh (20).



## Novosti pri pregradnih metodah Diafragma

Večina navadnih diafragem, trenutno prisotnih na trgu, je različnih velikosti, ustrezno velikost za vsako uporabnico posebej pa določi ginekolog. Diafragma SILCS je nova oblika diafragme zgolj ene velikosti, ker je narejena iz materiala, ki se prilagodi vsaki nožnici. Diafragma SILCS, uporabljena skupaj s spermicidnim ali mikrobicidnim gelom, se je izkazala za podobno učinkovito kot ostale diafragme (21). Pri nas je že na voljo v lekarnah (9).

## Ženski kondom

Ženski kondom (femidom), ki je trenutno dostopen na trgu, je tulec, narejen iz poliuretana. Ima zunanji nepremakljiv obroč in notranji gibljiv obroč, ki omogoča lažjo vstavitve v nožnico. Premazan je z vlažilnim gelom, kar zmanjša trenje in omogoča drsenje. Preprečuje izliv semena v nožnico in delno ščiti zunanje spolovilo pred SPO (12).

Trenutno je uporaba ženskih pregradnih metod, vključno z diafragmami in ženskimi kondomi, precej nizka. Vendar pa ženske, ki ne morejo uporabljati hormonske kontracepcije ali se zanjo ne odločijo, potrebujejo dodatne učinkovite možnosti kontracepcije (21).

Znanstveniki zato razvijajo novo obliko ženskega kondoma, ki ima inovativne lastnosti: prav tako je narejen iz poliuretana, vendar je tanjši – debelina poliuretanskega filma je le 0,03 mm. Namesto notranjega obroča je mošnja na vrhu zložena v kapsulo, ki olajša in izboljša vstavitve. Po vstavitvi se kapsula razgradi in žep se razširi v nožnico. Na zunanji strani kondoma so izbočnice poliuretanske pene (material, ki se uporablja za previjanje ran), ki olajšajo oprijemanje na steno nožnice in zmanjšajo verjetnost za zdrs kondoma (21, 22).

## MOŠKA KONTRACENCIJA

Moška kontracepcija sodi med kontracepcijske metode prihodnosti. Delimo jo na štiri

skupine: tradicionalne (vzdržnost, prekinjen spolni odnos), pregradne (moški kondom), kirurške (vazektomija) in nekirurške metode. Slednje so trenutno le eksperimentalne, delimo pa jih lahko na hormonske in nehormonske (23).

Najučinkovitejša metoda preprečevanja neželene nosečnosti je abstinenca oz. vzdržnost od spolnih odnosov, a se za to metodo odloči le majhno število moških (24). Učinkovitost prekinjenega spolnega odnosa je okoli 78 % (12). Moški kondom ščiti tako pred neželeno nosečnostjo kot tudi pred SPO, vendar ga uporablja nizek delež prebivalstva (11, 19). Vazektomija je zelo učinkovita, vendar zahteva kirurški poseg, kar lahko določene moške odvrača (25). Idealna moška kontracepcija bi morala biti učinkovita, nekirurška, povratna, brez vplivov na vrednosti androgenov ali spolno slo in cenovno dostopna. Take kontracepcije trenutno ni (23).

## Zakaj še vedno nimamo učinkovite moške nekirurške kontracepcije?

Eden od odgovorov na to vprašanje je biološki ustroj človeškega telesa. Ženske imajo namreč omejene zaloge jajčnih celic in omejeno število ovulacij (okrog 400 v vsem življenju), v enem samem semenskem izlivu pa je kar 150–500 milijonov semenčic (26, 27). S preprosto praktičnega vidika lahko sklepamo, da je veliko lažje in vsaj navidezno bolj pragmatično zavreti ovulacijo kot spermatogenezo. Vredno je tudi poudariti, da največji del spermatogeneze poteka za krvno-testisno pregrado, ta pa je neprepustna za številne molekule, ki bi potencialno vplivale na mehanizme, udeležene v tvorbi semenčic, in jih zavrle (28). Drugi enakovreden razlog je pomanjkanje zanimanja farmacevtske industrije, ki je področje moške kontracepcije opustila delno zaradi nejasnih pogojev za registracijo morebitnih pripravkov na trgu, delno pa zaradi navideznega pomanjkanja interesa in

sprejemanja novih metod (predvsem moškega) prebivalstva in posledično nizke dobičkonosnosti. Sedaj le SZO, vladne, akademske in človekoljubne nevladne organizacije financirajo in pomagajo raziskovalcem na tem področju (20). Tretji odgovor je pomanjkanje znamenitih in pomembnih zagovornikov moške kontracepcije, ki bi glasno in učinkovito vplivali in spodbudili širšo javnost ter politike, da aktivno razpravljajo o tej temi (kot se je to zgodilo v primeru ženske kontracepcijske revolucije) (29). V Pariškem manifestu iz leta 2016, ki so ga na prvem srečanju Mednarodnega konzorcija za moško kontracepcijo (International Consortium of Male Contraception, ICMC) podpisali številni znameniti znanstveniki, je zapisano, da bo ICMC aktivno delal na uveljavljanju vsaj ene vrste zanesljive, povratne in dostopne metode moške kontracepcije do leta 2026. Najverjetneje bo to oblika hormonske kontracepcije, nehormonske oblike pa naj bi sledile v prihodnjih letih (30).

Kljub vtisu, da moški ne kažejo velikega zanimanja za moško kontracepcijo, so reprezentativne raziskave prebivalstva pokazale, da jo je večina anketiranih moških pripravljenih uporabljati, če gre za varno metodo brez resnih stranskih učinkov (31). Najbolj odprti do ideje o moški kontracepciji so moški v daljših partnerskih zvezah, delno zaradi pridobivanja lastne kontrole nad reprodukcijo, delno pa zaradi želje, da bi razbremenili partnerko (32).

### **Fiziologija moške reprodukcije**

Fiziologija moške kontracepcije je zapleten proces, ki vključuje moda, nadmodek, pomožne spolne žleze in moške spolne hormone. V modih potekata dva visoko organizirana procesa – spermatogeneza in steroidogeneza. Spermatogeneza je proces, pri katerem iz nezrelih zarodnih celic (spermatogonijev) nastanejo zrele semenčice (spermiji). Razlikujemo tri faze spermatogeneze: spermatocitogeneza, mejoza in spermioogeneza. Zorenje semenčic traja pri-

bližno 70 dni in poteka v semenskih cevkah mod pod nadzorom Sertolijevih celic, ki imajo obrambno, oporno, regulacijsko in prehranjevalno vlogo. Steroidogeneza je proces nastajanja spolnega hormona testosterona iz holesterola v Leydigovih celicah (33).

Hormonska regulacija spermatogeneze deluje po principu povratne zanke, ki vključuje hipotalamus, hipofizo in moda. Nevroni iz hipotalamusa tvorijo in sproščajo gonadotropin sproščujoči hormon (angl. *gonadotropin releasing hormone*, GnRH), ki spodbuja izločanje luteinizirajočega hormona (LH) in folikle stimulirajočega hormona (FSH) iz adenohipofize. LH vpliva na Leydigove celice in sintezo testosterona, ki nato povratno zavre nadaljnje sproščanje GnRH iz hipotalamusa. FSH učinkuje na Sertolijeve celice v semenskih cevkah (34). Sertolijeve celice sintetizirajo beljakovino za vezavo moških spolnih hormonov – androgenov (angl. *androgen-binding protein*, ABP). Nanj se veže nevodotopni testosteron, kompleks pa se izloči v svetlino semenskih cevk in v njih sodeluje pri uravnavanju spermatogeneze. Zrele semenčice vstopijo iz moda v nadmodek v tekočini za prenos semena, ki jo izločajo Sertolijeve celice. Tekočina vsebuje vse hranilne snovi za prenos in preživetje semenčic (33).

### **Hormonska kontracepcija**

Moška hormonska kontracepcija, podobno kot ženska, temelji na ideji, da bi z zunanjim vnosom spolnih hormonov (v tem primeru testosterona) po principu negativne povratne zanke zavirali delovanje osi hipotalamus-hipofiza-mod. Znižali bi torej koncentracije GnRH, FSH in LH ter s tem koncentracije testosterona v modih. Posledično bi prišlo do zavore spermatogeneze in zmanjšanja števila semenčic v ejakulatu. Sčasoma bi prišlo do azoospermije (odsotnosti semenčic v ejakulatu), hkrati pa bi zunanji testosteron nadomestil androgene učinke endogenega testosterona izven mod



(spolna sla, potencia, eritropoeza, normalen metabolizem beljakovin in kosti) (31).

Raziskave so pokazale, da vnos čistega testosterona pri Azijcih povzroča azoospermijo, za enak učinek pri belcih pa je potreben dodatek progestogena, ki lahko dokončno zavre učinek gonadotropinov. V trenutnih raziskavah testirajo učinek testosterona v kombinaciji z različnimi progestogeni (noretisteron, dezogestrel, etonogestrel, depo-medroksiprogesteron-acetat, levonorgestrel itd.) (31).

Težave dosedanjih raziskav so nepredvidljiv odziv prostovoljcev na različne steroide, hitra presnova eksogeno vnesenega testosterona in njegovi stranski učinki. Glavna izmed teh težav je nehomogen in nepredvidljiv odziv prostovoljcev (predvsem belcev) na različne steroide, bodisi posamezno ali v kombinaciji s progestogeni. Na splošno se moški iz vzhodne Azije veliko bolje odzivajo na steroide kot belci. V dveh kitajskih raziskavah, kjer so ugotavljali učinkovitost testosteron underkanoata, so dosegli dober odziv nanj. Stopnja zanositve je bila podobna kot pri uporabi ženske hormonske kontracepcije. Heterogena stopnja odziva na steroide pri belcih do danes ni pojasnjena. Za zdaj ni nobenih odkritih označevalcev, s katerimi bi bilo mogoče določiti, pri katerih moških bo prišlo do zelenega odziva – azoospermije (29). Testosteron se ob peroralnem vnosu hitro inaktivira ob prvem prehodu skozi jetra, zato je potreben parenteralni vnos, ki je manj zaželen (podkožni vsadki, za katere je potreben manjši operativni poseg, ali mišične injekcije na 2–3 mesece). Zelo obetavni so kožni geli, ki vsebujejo testosteron in progestogen (npr. nestoron). Sintetični testosteroni imajo različne razpolovne dobe. En odmerek mišične injekcije testosteron enantata ima razpolovno dobo 4,5 dni, enak odmerek testosteron buciklata pa 29,5 dni (trenutno raziskave s testosteron buciklatom ne potekajo) (31). Med stranske učinke testosterona na ostala tkiva v telesu šteje-

mo pojav aken, zvišano koncentracijo maščob v serumu, hemokoncentracijo, raka prostate, povečanje teže, ginekomastijo, spremembe razpoloženja itd. (23, 31). Uporaba selektivnih modulatorjev receptorjev za androgene (angl. *selective androgen receptor modulator*, SARM) bi omogočila zmanjšanje odmerka gonadotropinov in s tem zmanjšanje ali celo izničenje vpliva na maščobe in prostatu (23).

### Nehormonska kontracepcija

Raziskave v povezavi z moško nehormonsko kontracepcijo temeljijo na različnih mehanizmih, ki lahko preprečijo nastajanje, dozorevanje, gibljivost in aktivacijo semenčic. Nobeden od naslednjih preparatov še ni v klinični uporabi (23).

### Povratna zavora semena pod nadzorom

Pri povratni zavori semena pod nadzorom (angl. *reversible inhibition of sperm under guidance*, RISUG) se med ambulantnim posegom v semenovod vbrizga polimer iz stiren maleinskega anhidrida (SMA) in dimetil sulfoksida (DMSO) v obliki gela, ki se v roku 72 ur pritrdi med gubice v steni lumna semenovoda. Ko pride gel v stik s spermo, spremeni in poruši membransko elektrolitsko ravnovesje v celični membrani semenčic. Posledično pride do nabrekanja in razpada akrosoma (glavice semenčice) ter razlitja encimov, ki so nujni za oploditev jajčeca (hialuronidaza in akrozin). Izliv tako vsebuje neplodne semenčice. V prvih izlivih po vnosu RISUG so pri ljudeh opazili oligospermijo, v naslednjih pa azoospermijo. Pri preiskovancih, pri katerih so gel aplicirali pred 10 leti, zanositve pri partnerkah še vedno niso beležili. Iz dosedanjih raziskav lahko torej sklepamo, da je učinkovitost te metode vsaj desetletna. Kot samo ime pove, gre za povratno metodo; polimerni gel se iz semenovoda lahko odstrani z ustreznim topilom (35).

Poleg kontracepcijskega je bil dokazan tudi protimikrobni učinek metode RISUG

proti številnim mikroorganizmom, kot so HIV, *Candida albicans*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* itd. (35).

Edini stranski učinek, ki so ga opazili, je blago otekanje mod, ki mine v prvih dveh tednih po vnosu gela. V nasprotju z vazektomijo ni avtoimunskega odziva telesa in nastanka granulomov. Poleg tega za zdaj ni zabeleženih stranskih učinkov na prostato. RISUG je trenutno v III. fazi kliničnih raziskav, v bližnji prihodnosti pa lahko pričakujemo, da bo to uveljavljena in široko uporabljena metoda (35).

### **Molekula JQ1**

Beljakovina, specifična za bromodomeno moda (angl. *bromodomain testis-specific protein*, BRDT), je za modo specifična beljakovina. Vpliva na genetske in epigenetske procese, ki potekajo v modih, torej tudi na spermatogenezo. Mutacije gena, ki kodira BDRT, povzročajo azoospermijo (23). Znanstveniki so odkrili malo molekulo JQ1 (strukturno gre za tienotriazolodiazepin), ki prehaja krvno-testisno pregrado, inhibira beljakovini BRDT in s tem povzroči začasno azoospermijo. Po prekinitvi vnosa JQ1 se normalno delovanje testisov povrne, brez (do sedaj) zabeleženih stranskih učinkov ali spremembe hormonskega ravnovesja pri živalih (28).

### **Retinojska kislina**

Bisdikloroacetildiamini (BDAD) so spojine, ki popolnoma zavrejo spermatogenezo – proces diferenciacije v zrele semenčice se ustavi na stopnji spermatogonijev (36). Najnovejše raziskave kažejo, da BDAD zavira encim aldehydna dehidrogenaza, ki je v Sertolijevih celicah odgovoren za pretvorbo vitamina A v retinojsko kislino (28). Slednja je ključna v procesu nastajanja semenčic. V raziskavah, izvedenih na ljudeh, je v prvem letu rednega peroralnega jemanja BDAD koncentracija semenčic pri skoraj vseh udeležencih padla pod en milijon

semenčic/ml ejakulata, kar je zelo spodbuden rezultat. Vendar pa je večina udeležencev kot stranske učinke navedla slabost, bruhanje, palpitanje in znojenje ob uživanju alkohola (t. i. disulfiramski učinek). Druge raziskave so pokazale, da reverzibilna inhibicija receptorjev za retinojsko kislino prav tako zavira spermatogenezo. Stranski učinki še niso raziskani (36).

### **Adjundin**

Adjundin je analog iondamina (kemoterapevtik, ki zavre aerobno glikolizo v tumorskih celicah in posledično povzroča programirano celično smrt). Adjundin poruši medcelične stike zarodnih Sertolijevih celic, zaradi česar se v semenovodih sprostijo nedozorele semenčice. Razpolovna doba adjundina je 24–48 ur, nato se normalna spermatogeneza povrne. Ob peroralnem vnosu so zabeležili stranske učinke, kot so mišična atrofija in hepatitis. Injekcije adjundina v kombinaciji z rekombinantnim FSH (mutiran FSH brez hormonske funkcije, a z ohranjeno sposobnostjo vezave na FSH-receptor na Sertolijevih celicah, ki ima torej vlogo prenašalca adjundina) so se izkazale za zelo učinkovite in brez stranskih učinkov. Sinteza rekombinantnega FSH in njegova konjugacija z adjundinom pa je zelo drag postopek, zato so znanstveniki bolj usmerjeni k iskanju ustrezne oblike za peroralno uporabo, ki ne povzroča stranskih učinkov. Ena od možnih rešitev bi bila sinteza snovi, ki zavira izplavljanje adjundina iz Sertolijevih celic nazaj v krvni obtok. Na ta način bi adjundin ostal v modih in ne bi imel stranskih učinkov na jetra in mišice (37).

Drugi do sedaj raziskani analogi iondamina (npr. gamendazol) so se v visokih odmerkih izkazali za učinkovite, vendar imajo veliko stranskih učinkov (37).

### **Kontracepcijska cepiva**

Imunokontracepcija predvideva uporabo protiteles, ki bi se vezala na določene antigene semenčic in povzročila reverzibilno

neplodnost (23). Protitelesa bi morala biti usmerjena proti določenemu antigenu, ki se nahaja na celični membrani semenčic in je specifičen samo za spermo, torej se ne izraža na membranah drugih celic v telesu. Hkrati bi moral ta antigen po vnosu povzročiti velik dvig titra protiteles, saj bi bil imunski odgovor le na ta način ustrezno velik, da učinkovito zavre plodnost (37).

Imunizacija samcev opic s človeškim rekombinantnim inhibitorjem proteaz v nadmodku (angl. *human recombinant epididymal protease inhibitor*, EPPIN) – serinsko proteazo, ki je prisotna v modu in nadmodku – je vplivala na gibljivost semenčic in s tem povzročila reverzibilno neplodnost. Dodatne raziskave poročajo, da se EPPIN veže na semenogelin I, beljakovino v semenski tekočini, ki omogoča spontano koagulacijo sperme po izlivu. Protitelesa proti EPPIN naj bi to interakcijo dodatno podkrepila (37). Na živalih potekajo tudi raziskave za sintezo cepiva proti akrosinu, laktatni dehidrogenazi C<sub>4</sub> in GnRH (23).

Po dolgih letih raziskovanja na trgu še vedno ni učinkovitega kontracepcijskega cepiva, verjetno zaradi različnega imunskega odgovora posameznikov na cepivo. Možna rešitev bi bila cepivo, ki vsebuje protitelesa proti več različnim epitopom na celični membrani semenčic (37).

### **Blokatorji kalcijevih kanalčkov in membranskih encimov**

Lokalne spremembe elektrolitskega ravnovesja ter s tem okvara celične membrane semenčic in spremenjen znotrajcelični pH vodijo v astenozoospermijo (tj. zmanjšano gibljivost semenčic). To bi potencialno dosegli z okvaro delovanja encimov, ki uravnavajo vstop kalcija v semenčice (37).

Do želenega učinka bi lahko prišli tudi z zavoro delovanja encimov topne adenilatciklaze (angl. *soluble adenylyl cyclase*, sAC) in izmenjevalca Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>, značilnega za modo (angl. *sperm-specific Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger*, sNHE). Podoben učinek bi lahko dosegli

z zavoro receptorjev, značilnih za nadmoddek, kot sta človeška beljakovina nadmodka 6 (angl. *human epididymal protein 6*, HE6) in s cisteinom bogata spermalna beljakovina 1 (angl. *cysteine-rich sperm protein 1*, CRISP-1). Trenutno še niso odkrili snovi, ki bi privedla do želenega učinka (23).

### **Rastline in rastlinski izvlečki**

Surovi izvleček česna (lat. *Allium sativum*), ki so ga 30 dni dajali samcem podgan v različnih koncentracijah, je povzročil povečanje odstotka praznih semenskih tubulov in znižanje ravni testosterona v serumu. Do učinka je prišlo pri dajanju tinktur, ki so vsebovale vsaj 10 % surovega česna. Poleg tega je bila narejena raziskava *in vitro* o učinkih alitriduma, aktivne sestavine česna. Raziskovalci so opazili, da ta povzroči popolno imobilizacijo semenčic podgan, hrčkov in celo ljudi (38).

Poper (lat. *Piper longum*), pogosto uporabljena začimba, v laboratorijskih pogojih povzroči sterilnost pri mišjih samcih. Dokazali so, da piperin – alkaloid, pridobljen iz plodov in korenin črnega popra – pri 30-dnevnem peroralnem uživanju poškoduje zarodne celice in semenske tubule, poleg tega pa zniža raven antioksidativnih encimov v modih in nadmodku. Zaradi tega se poveča oksidativni stres, ki prizadene zarodne spolne celice (38).

Papaja (lat. *Carica papaya*) je že od nekdaj znana po svojih zdravilnih in kontracepcijskih lastnostih. Raziskave na živalih so pokazale, da semena ali tinktura iz papaje v določenih odmerkih povzročijo degeneracijo zarodnih celic, zmanjšanje števila Leydigovih celic, okvaro semenčic in v končni fazi tudi azoospermijo (38).

Tudi številne druge rastline imajo dokazan vpliv na steroidogenezo in spermatogenezo. Kljub določenim raziskavam v večini primerov še ni natančnih podatkov glede varnosti in učinkovitosti rastlinskih pripravkov, prav tako pa ni podatkov o farmakokinetiki in biološki uporabnosti.

Fitofarmakologija je veja, ki se hitro razvija, zato v prihodnosti lahko pričakujemo kontraceptive na rastlinski osnovi (38).

### **Termična kontracepcija**

Temperatura v modih je pri večini sesalcev, vključno s človekom, 2–5 °C nižja od temperature telesne sredice. Zvišanje temperature v modniku po 2–4 mesecih dokazano vodi v azospermijo (32). Celice, ki so najbolj dovzetne na povišanje temperature, so pahitenski spermatoцитi, zgodnje spermatoцитe in zrele semenčice. Spermatoцитiji in spermatoцитijske matične celice, ki vsebujejo diferenciacijsko sposobnost, so manj dovzetne in preživijo, kar posledično pomeni, da se ob normalizaciji temperature v modniku normalno število semenčic in s tem plodnost povrne v 6–9 mesecih (23, 33).

Za dvig temperature v modniku so v raziskavah uporabili UZ, segrevanje mod z vodo, ki ima 47 °C, umetni kriptorhizem in infrardeče sevanje z nanodelci (23, 39). Umetni kriptorhizem pomeni zvišanje temperature v modih, tako da se moda ročno porinejo v ingvinalni kanal. V tem položaju morajo ostati najmanj 15 ur na dan, kar se doseže z nošenjem oprijetega perila. Do kontraceptivnega učinka oz. azospermije pride po 1–4 mesecih vsakodnevnega dvigovanja mod (23).

Trenutno kondom in vazektomija ostajata edini metodi moške kontracepcije. Veliko obetajo predvsem metode hormonske kontracepcije; znanstveniki trdijo, da bo najverjetneje v letu ali dveh na trgu registrirana prva moška hormonska kontracepcija, najverjetneje v obliki gela ali injekcij.

### **ZAKLJUČEK**

Pospešen razvoj kontracepcije je v zadnjih 80 letih številnim ženskam in parom omogočil izpolnjevanje potrebe po ND. Kljub temu pa se da na tem področju še veliko izboljšati tako z znanstvenega oz. medicinskega kot z družbeno-ekonomskega vidika. Kontracepcija ni zaključeno poglavje, ampak veja reproduktivnega zdravja, ki se bo še naprej razvijala. Končni cilj je vsaki ženski omogočiti varno, učinkovito in sprejemljivo metodo zaščite pred neželjeno nosečnostjo ter s pojavom moške nekirurške kontracepcije na trgu v ta proces aktivneje vključiti tudi moške. Prišli smo zelo daleč, vendar je pot naprej še odprta. Na področju kontracepcije se raziskuje kot nikoli prej. Zagotovo smo blizu novim metodam, ki bodo prišle na trg v bližnji prihodnosti in bodo dodatno pripomogle k olajšanju načrtovanja družine ter zdravemu in varnemu spolnemu vedenju.

## LITERATURA

1. World Health Organization. Contraception [internet]. Geneva: World health Organization. 2018 [citirano 2021 Jan 17]. Dosegljivo na: [https://www.who.int/health-topics/contraception#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/contraception#tab=tab_1)
2. World Health Organization, Ensuring human rights within contraceptive programmes: A human rights analysis of existing quantitative indicators. Geneva: World Health Organization Press; 2014. Dosegljivo na: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/102539/97\\_89241506748\\_eng.pdf;jsessionid=09F4D5F6CC85A0A424C90E738B208525?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/102539/97_89241506748_eng.pdf;jsessionid=09F4D5F6CC85A0A424C90E738B208525?sequence=1)
3. World Health Organization. Preventing unsafe abortion [internet]. Geneva: World Health Organization. 2019 [citirano 2020 Dec 22]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preventing-unsafe-abortion>
4. Curtis KM, Peipert JF. Long-acting reversible contraception. *N Engl J Med.* 2017; 376 (5): 461–8.
5. Anderson DJ. Population and the environment – Time for another contraception revolution. *N Engl J Med.* 2019; 381 (5): 397–9.
6. Bradley S, Schwandt H, Khan S. Levels, trends, and reasons for contraceptive discontinuation. DHS Analytical Studies No. 20. Calverton, Maryland, USA: ICF Macro; 2009
7. Rominski SD, Stephenson R. Toward a new definition of unmet need for contraception. *Studies in family planning.* 2019; 50: 195–8.
8. World Health Organization. Contraception discontinuation and switching in developing countries research policy brief [internet]. Geneva: World Health Organization. 2019 [citirano 2020 Dec 29]. Dosegljivo na: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70932/WHO\\_RHR\\_12.15.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70932/WHO_RHR_12.15.pdf?sequence=1)
9. Caya [internet] [citirano 2020 Dec 27]. Dosegljivo na: <https://caya.si/>
10. Fruzzetti F, Fidicicchi T, Montt Guevara et al. Estetrol: A new choice for contraception. *J Clin Med.* 2021; 10 (23): 5625.
11. Mihevc Ponikvar B, Renar I. Raba kontracepcije v Sloveniji. In: Pinter B. Kontracepcija Danes: Zbornik. Ljubljana: Slovensko društvo za reproduktivno medicino; 2012. p. 14–20. Dosegljivo na: [https://issuu.com/reprodukcija/docs/zbornik\\_ad2012b](https://issuu.com/reprodukcija/docs/zbornik_ad2012b)
12. Pinter B. Kontracepcija. In: Takač I, Geršak K, eds. Ginekologija in perinatologija. Maribor: Medicinska fakulteta; 2016. p. 145–53.
13. Korošec S. Progestogenska kontracepcija. In: Tečaj načrtovanja družine. Ljubljana: Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika Ljubljana; 2020.p. 2–7.
14. Wildemeersch D, Andrade A, Goldstuck ND, et al. Intrauterine levonorgestrel delivery with frameless fibrous delivery system: Review of clinical experience. *Int J Womens Health.* 2017; 9: 49–58.
15. Wildemeersch D, Goldstuck ND, Hasskamp T. Intrauterine systems: A frameless future? *Expert Opin Drug Deliv.* 2016; 13 (6): 911–8.
16. Qiu Y, Wang LG, Zhang MH, et al. A new experimental three-dimensional, reticular intrauterine device (3-DRIUD) composed of nitinol and silicone rubber. *Contraception.* 2013; 88 (1): 31–6.
17. Kent C. IUB Ballerine: An ergonomic approach to non-hormonal contraception [internet]. Medical device network. 2021. Dosegljivo na: <https://www.medicaldevice-network.com/analysis/iub-ballerine-an-ergonomic-approach-to-non-hormonal-contraception/>
18. Schelar E, Polis CB, Essam T, et al. Multipurpose prevention technologies for sexual and reproductive health: Mapping global needs for introduction of new preventive products. *Contraception.* 2016; 93 (1): 32–43.
19. Levičnik V. Kontracepcija: srečne in zadovoljne v svojem telesu [internet]. Ljubljana: Dnevnik; 2019 [citirano 2020 Dec 27]. Dosegljivo na: <https://www.dnevnik.si/1042909165/magazin/zdravje/kontracepcija-srecne-in-zadovoljne-v-svojem-telesu>
20. Clark JT, Clark MR, Shelke NB, et al. Engineering a segmented dual-reservoir polyurethane intravaginal ring for simultaneous prevention of HIV transmission and unwanted pregnancy. *PLoS One.* 2014; 9 (3): e88509.
21. Dorflinger LJ. New developments in contraception for US women. *Contraception.* 2013; 87 (3): 343–6.
22. PATH. Woman's condom: Comfortable and confident protection for women and men [internet]. Seattle: PATH; 2013 [citirano 2021 Jan 17]. Dosegljivo na: [https://path.azureedge.net/media/documents/TS\\_womans\\_condom\\_product\\_info\\_fs.pdf](https://path.azureedge.net/media/documents/TS_womans_condom_product_info_fs.pdf)
23. Zorn B. Perspektive moške kontracepcije. In: Pinter B. Kontracepcija Danes: Zbornik. Ljubljana: Slovensko društvo za reproduktivno medicino; 2012. p. 54–7. Dosegljivo na: [https://issuu.com/reprodukcija/docs/zbornik\\_ad2012b](https://issuu.com/reprodukcija/docs/zbornik_ad2012b)
24. Ifran M, Hussain NHN, Noor NM, et al. Sexual abstinence and associated factors among young and middle-aged men: A systematic review. *J Sex Med.* 2020; 17 (3): 412–30.

25. Drobnič S. Sterilizacija in vazektomija. In: Pinter B. Kontracepcija Danes: Zbornik. Ljubljana: Slovensko društvo za reproduktivno medicino; 2012. p. 50–3. Dosegljivo na: [https://issuu.com/reprodukcija/docs/zbornik\\_ad2012b](https://issuu.com/reprodukcija/docs/zbornik_ad2012b)
26. Cör A. Ženska spolovila. In: Zorc M, Petrovič D, Cör A et al. Histologija in embriologija. Ljubljana: Littera Picta; 2012. p. 221–31.
27. Nall R. Normal sperm count: Everything you need to know [internet]. Brighton: Medical news today; c2019–2020. Dosegljivo na: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/324821#low-sperm-counts>
28. Bremner WJ. Contraception for men: A breakthrough new approach. *Cell*. 2012; 150 (4): 667–8.
29. Nieschlag E. Hormonal male contraception: End of a dream or start of a new era? *Endocrine*. 2013; 43 (3): 535–8.
30. Wang C, Sitruk-Ware R, Serfaty D. It is time for new male contraceptives! *Andrology*. 2016; 4 (5): 773–5.
31. Nieschlag E. Clinical trials in male hormonal contraception. *Contraception*. 2010; 82 (5): 457–70.
32. Amouroux M, Mieusset R, Desbriere R, et al. Are men ready to use thermal male contraception? Acceptability in two French populations: New fathers and new providers. *PLoS One*. 2018; 13 (5): e0195824.
33. Vaspir-Sporenta O. Moška spolovila. In: Zorc M, Petrovič D, Cör A et al. Histologija in embriologija. Ljubljana: Littera Picta; 2012. p. 207–19.
34. Hall J. E. Reproductive and Hormonal Functions of the Male (and Function of the Pineal Gland). In: Hall, J. E, Guyton and Hall textbook of medical physiology (13th edition). Philadelphia: Elsevier. 2016. p. 1023–1038
35. Thakur V, Choudhary M, Mehta V, et al. RISUG: A new perspective in non-hormonal male contraception. *Asian Pac J Reprod*. 2013; 2 (2): 159–62.
36. Nya-Ngatchou JJ, Amory JK. New approaches to male non-hormonal contraception. *Contraception*. 2013; 87 (3): 296–9.
37. Cheng CY, Mruk DD. New frontiers in nonhormonal male contraception. *Contraception*. 2010; 82 (5): 476–82.
38. Ogbuewu IP, Unamba-Oparah IC, Odoemenam VU, et al. The potentiality of medicinal plants as the source of new contraceptive principles in males. *N Am J Med Sci*. 2011; 3 (6): 255–63.
39. Li WQ, Sun CY, Wang F, et al. Achieving a new controllable male contraception by the photothermal effect of gold nanorods. *NanoLett*. 2013; 13 (6): 2477–84.