



Sandra BARS

Son elli yılda doğum kontrolü araştırmacıları, çabalarının çoğunu kadınlara yöneltmişlerdi. Ancak son zamanlarda, erkekler için de bir gebelikten koruma yöntemi geliştirme yönünde ilerleme kaydedilmiştir. Londra'daki Western Ontario Üniversitesi'nden Dr. John Wiebe bu yeni yaklaşımın öncülerindedir. Wiebe, sıçan testilerine enjekte edildiğinde uzun dönemde sperm üretimini durduran bir maddeyi araştırmaktadır.

Wiebe bu işi gerçekten zevkli bir uğraş olduğu kadar, sonuçlarına inandığı için de yapmaktadır. "Erkekler doğum kontrolündeki sorumluluklarının gerçek payını yüklenmekte geç bile kalmışlardır" diyen Wiebe, kadınlar için geliştirilmiş birçok gebelikten koruma yöntemini örnek vermektedir. Hap (*ağızdan alınan ve yumurtlamayı durduran sentetik kadın hormonları içeren bir tablet*), RIA ya da rahim içi araç (*yumurtanın yerleşmesini önlemek için rahmin içine konulan bir araç*), diyafram (*rahim boynuna takılarak spermin içeriye girişini engelleyen lastik bir başlık*) kimyasal spermidler (*sperm öldürücü kremler, köpükler veya jeller*).

Karşıt olarak, erkekler için sürekli kısırlaşmaya neden olmayan yalnız bir gebelikten koruma seçeneği vardır: Prezervatif. Ne var ki, artık yeni seçenekler ortaya çıkabilecektir. 1950'lerden beri Çinliler (*ve son zamanlarda Amerikalılar*) Gossypol denen ve pamuk bitkisi ekstrelerinden elde edilen bir madde üzerinde çalışmaktaydılar. Gossypol, sperm sayısını sifıra kadar azaltmakta ve yeni spermlerin gelişmesini önlemektedir. Ancak Gossypol üzerindeki araştırmaların çözemediği sorunlar vardır. Bugüne kadar test edilen 9000 erkek, tedavi kesildikten sonra normal sperm sayılarını tekrar kazanmışlardır, ancak yüzde on kadarı geçici olarak kısır kalmıştır. Gossypol, zehirli, oldukça reaktif bir moleküldür, bulantı, halsizlik, cinsel arzunun azalması ve aşırı durumlarda kalp durmasına varan muhtemel yan etkileri olabilmektedir. İsrail'de bilim adamları ejakülasyonu önleyen ve

Western Ontario Üniversitesi'nde-ki bir araştırma grubu, erkekler için düşük riskli ve geçici etkili bir doğum kontrol yöntemi üzerinde çalışıyor.

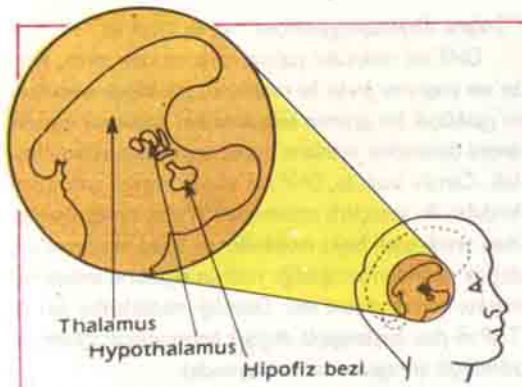
sperm büyümesini baskılayan bir ilaç olan phenoxybenzamine (PBZ) üzerinde çalışmaktadırlar. Danimarkalı bilim adamlarına erkekler için, aralarında ağız yoluyla verilen testosteroneun da bulunduğu hormonal doğum kontrol hapları, sperm sayısını azaltan levonorgestrel denen bir madde ve erkek cinsel hormonlarını baskılayan üçüncü bir madde, cyproterone üzerinde çalışmaktadırlar.

Doğurganlığın kontrolü, amacıyla sürdürülen araştırmalar, döl hücrelerinin (*kadında ovum, erkekte sperm*) farklılığı yüzünden, cinsler arasında değişiklik gösteren yorucu çalışmalarıdır. Örneğin, bir kadının hayat boyunca kullanacağı 350.000 civarındaki yumurta hücresi daha doğarken mevcut erkekler, erginlikten sonra tüm yaşamları boyunca canlı sperm hücreleri üretmektedirler. Kadınlarda, ayda ancak bir tane yumurta harcanırken, erkekler bir defada 80.000.000 sperm hücresini dışarı atmaktadırlar.

İlginçtir ki, 1950'lerde Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan doğum kontrol hapları üzerindeki ilk araştırma her iki cinsi de kapsıyordu. Enovid denen bu ilk hap, kadınları ve erkekleri benzer biçimde geçici olarak kısırlaştırıyordu. Oysa 1960'larda piyasaya sürülen ve günümüzde kullanılan hap ise yalnız kadınlar içindi. Haptaki sentetik hormonlar, beyindeki bir salgı bezi olan hipofizi yanılarak, doğal hormonlarını yumurtlamanın olamayacağı düzeye kadar azaltmasını sağlamaktadır.

Bugün dünyada elli milyondan fazla kadın hap kullanmaktadır. Günlük olarak alınırsa yüzde yüz etkili olabilmesine karşılık, kimi ciddi sakıncalar uzun dönemdeki kullanımına bağlanmaya başlamıştır. Muhtemel yan etkiler; bulantı, yorgunluk, kilo alma, deride renk değişimi, (*hap, gebeliğin bütün belirtilerini taklit eder*) ve ileri durumlarda kan pıhtılaşması, yüksek kan basıncı, felç, kalp krizi için artan riskleri ve iyi huylu karaciğer tümörlerini kapsamaktadır.

Bu durum karşısında John Wiebe, erkeklere uygun ve daha az zararlı bir kontraseptif (*gebeliği önleyici*) madde aramaktadır. Şimdiye kadar en önemli buluşu, canlı hücrelerde doğal olarak bulunan, nispeten küçük bir moleküldür. Bu molekül cinsel arzuyu, üreme hormonlarını veya vücut metabolizmasını etkilememektedir. THP denen (*1, 2, 3 trihydroxypropane'ın kısıltması*) bu madde o kadar zararsızdır ki, Wiebe "Onu hiç bir kötü etkisi olmadan her gün içebilirsiniz" demektedir. Söz konusu maddenin nasıl etki yaptığı henüz bilinmemektedir, ancak tek bir THP enjeksiyonu testisteki kimyasal ortamı sperm hücrelerinin ge-



Yalnızca bir santimetre çapındaki hipofiz bezi hormonlar salgılayarak üremeyi kapsayan birçok vücut fonksiyonunu kontrol eder. Hormon salgılaması, hipofizin hemen üstünde yer alan, dar bir beyin bölgesi olan hipotalamustan gelen uyarılara yanıt olarak gerçekleşir. Hipofiz üreme organlarını erkekte androgen denen steroidleri salgılamaya yönelir. Androjenler erkek yapısı özelliklerini ve davranışlarını sağlar. Örneğin hipofizden salgılanan FSH (folikül uyarıcı hormon) testis yapısının büyük bölümünü oluşturan seminifer tübüllerin büyümesini uyarır ve içlerindeki olgun spermelerin oluşmasıyla sonuçlanan hücre çoğalmasını artırır. Hipofiz kaynaklı LH (Lüteinleştirici hormon) interstisyel dokuyu, omurgalılardaki en önemli androgen olan testosterinin salgılanması için uyarır.

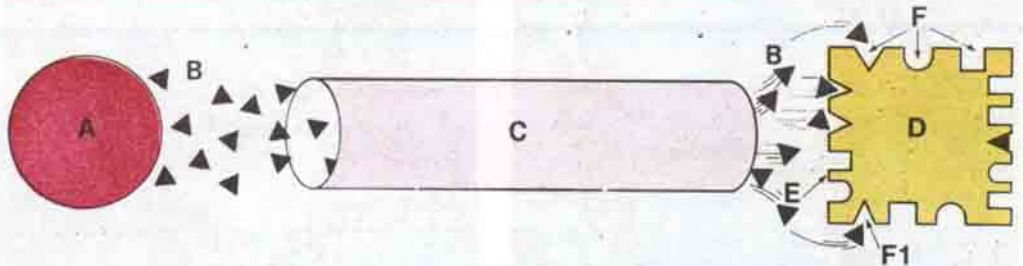
İşmesini önleyecek şekilde değiştiriyor gibi görünmektedir. Sıçanlardaki deneylerinden umut verici sonuçlar alan Wiebe, şimdi çalışmalarını tavşanlar ve primatlar üzerinde sürdürmektedir. Wiebe, THP'nin bütün omurgalılarda doğal olarak bulunmasına karşın, bir erkek doğum kontrol maddesi olarak ilk kez kullanıldığını söylemektedir.

Wiebe'nin buluşu, başlangıçta bir rastlantıyla olmuştur. Daha önce Kanada Doğal Bilimler ve Mühendislik Araştırma Konseyi'nin (NSERC) yardımıyla pubertenin (Ergenlik) başlamasını araştırıyordu. Wiebe steroid denen üreme hormonlarından hangilerinin bu olayda rol oynadığını ortaya çıkarmaya çalışıyordu. Bir hormon ("aktiviteye yöneliyorum" anlamında bir yunan sözcüğünden gelmektedir) metabolik haber iletici olarak çalışan bir moleküldür. Hücre duvarındaki çok özel reseptör yerlerine bağlanarak, çeşitli hücresel fonksiyonlara katalizörlük yaparlar. Protein olabilirler, ama olmayabilirler de.

Hipofiz, hemen üzerindeki dar bir beyin alanı olan hipotalamustan gelen sinyallere yanıt olarak ergenliği yönlendiren gonadotropin denen protein yapıda hormonları salgılar. Bu hormonlar testisleri büyütür, onlar da steroid hormonları (androjenler, ki erkekleştiriciler demektir) ve sperm hücrelerini üretmeye başlarlar. Androjenler, daha fazla kıllanma ve kalın ses gibi ikincil cinsel karakterlerin ortaya çıkışından sorumludurlar.

Ergenlik erkeklerde hücresel düzeyde nasıl değişiklikler yapmaktadır? Bütün omurgalılarda erkek üreme organları iki ana bölüme sahiptir: testis içinde kıvrılmış durumdaki tübüller (seminifer tübüller) ve tübüller arasında bulunan interstisyel doku. Tübüllerin içini Sertoli hücreleri denen büyük hücreler döşer ve oluşumları sırasında döş hücrelerini çevreler; bilim adamları Sertoli hücrelerinin gelişen spermeleri beslediğini düşünmektedirler. Uzun zamandır interstisyel bölgenin, androjenlerin ana kaynağı olduğu biliniyordu. Yakın zamanlarda Wiebe, başka bilim adamlarıyla birlikte, Sertoli hücrelerinin kendilerine özel steroidler ürettiğini de bulmuştur.

Wiebe başlangıçta, sadece erkek vücudunun belirli zamanlarda daha fazla üreme steroidleri yapıp yapmadığını bulmayı umuyordu. Eğer belli steroidler cinsel olgunlaşmanın başlamasında daha hızlı bir şekilde meydana getiriliyorsa



Hormon vücutta'dı düzenleyici bir moleküldür. Hipofiz gibi özel bir bezden gelen uyarıyla, bir hormon (B) kaynak yerinden (A) serbest bırakılmakta ve kan akımı (C) içinde özel hedef hücrelerine (D) doğru yol almaktadır. Hedef hücrelerinin membranı (E) değişik moleküller için reseptör yerleri kapsamaktadır, bunlardan biri de hormona uyar. Hormon kendine özgü reseptör yerine oturduktan sonra, hücrede özel bir olayı başlatmaktadır. Reseptör yeri kaynağa yakın olduğunda hormon kana karışmadan, ayrıntı zarlardan diffüze olarak oraya ulaşabilir.

bu, erkek ve dişi döl hücrelerinin olduğu mayoz olayında da geçerli olmalıdır, diye düşünüyordu.

Biyolojik bilgi bir nesilden diğerine genlerle; yani her biri özel bir proteinin planını kapsayan DNA dizileri ile geçmektedir. Her hücrenin çekirdeğinde binlerce gen hazır beklemektedir. Cinsel olarak çoğalan türlerin hücreleri "diploid"dir; her karakter özelliği için, biri anneden, biri babadan gelen ikişer genleri vardır. Ancak oğulları olabilmesi için, diploid bir canlı her hücresel karakter için birer gene sahip "haploid" hücreler oluşturmak zorundadır. Bu haplojd döl hücreleri, ovum ve sperm; döllenmede birleşerek bir diploid hücreyi, zigot'u oluştururlar. Zamanla bu diploid hücre büyüyerek, bütün hücreleri diploid olan yeni bir canlı oluşturur. Ergenlikte bu yeni organizma, kendi haploid döl hücrelerini meydana getirerek döngüyü yeniden başlatır. Mayoz, diploid hücrelerden haploid hücreler oluşturma işlemidir.

Wiebe, mayozu başlatan steroidleri ayırmak için önce sıçan Sertoli hücre örnekleri aldı. Araştırmacı, bulacağı moleküllerin moleküler yapılarını belirlemek için, aralarında bir mass spectrometer'in de bulunduğu değişik aletler kullanıyordu. (Mass spectrometer, elektrikle yüklü bir örneğin moleküler ağırlığı yoluyla elemanlarını ortaya çıkarır). Örnekler, Wiebe'nin hipotezini doğrulayacak şekilde, sıçan testisindeki Sertoli hücrelerinin birçok steroidler sentezlediğini gösterdi. Bunlardan birisi bilinmiyordu, Wiebe' bir sonraki yılını onun yapısını bulmaya çalışmakla geçirdi. Testiste, mayoz başlangıcında yapım hızı zirveye ulaşan bu madde için özel reseptörler var gibi gözüküyordu. Bu steroidin adı

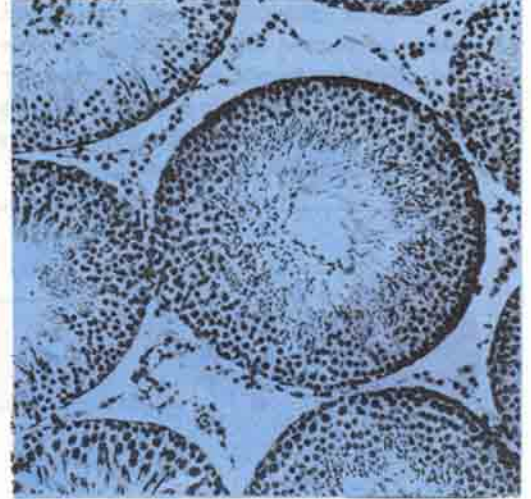
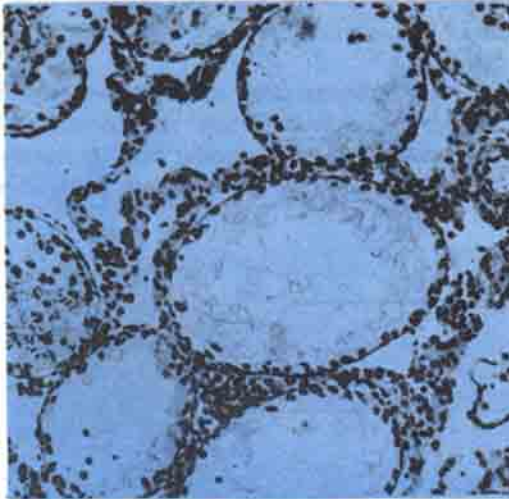
"3-alpha dihydroprogesterone" ya da DHP idi.

DHP'nin moleküler yapısını tayin ettikten sonra, Wiebe'nin araştırma grubu bu molekülün çok küçük miktarlarını (yaklaşık bir gramın milyarda biri kadarını) ergenlik öncesi dönemdeki sıçanların testislerine enjekte etmeye başladı. Cerrahi analizde, DHP'nin aslında mayozu arttırdığını buldular. Bu sonuçlarla cesaretlenen Wiebe, cinsel olgunlaşmayı teşvik eden başka moleküller de bulma araştırmasına, değişik maddeleri yetişkinliğe yaklaşan sıçanların testislerine enjekte ederek devam etti. Denediği maddelerden biri de THP idi (bu, başlangıçta değişik hormonların içinde çözüldüğü koruyucu bir solüsyonda).

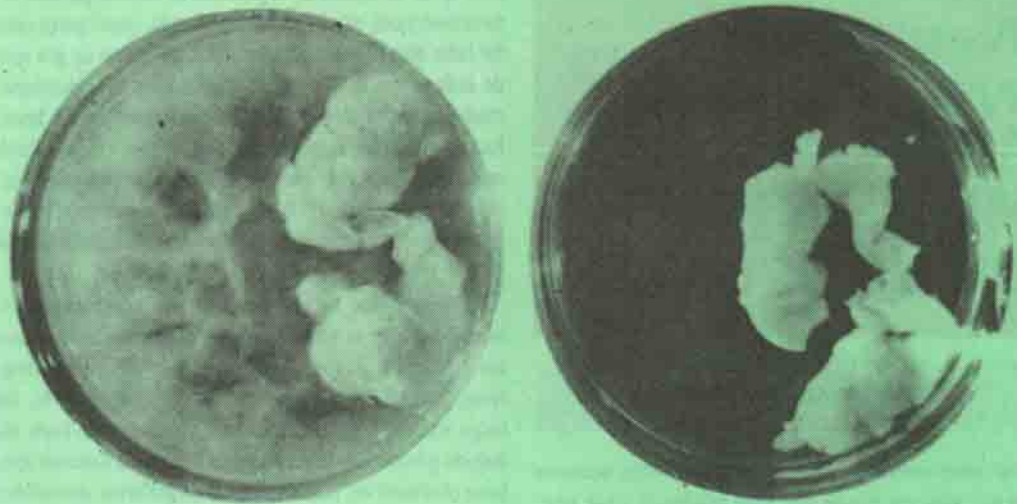
İki hafta sonra Wiebe ve arkadaşlarını, şaşkınlıklarına rağmen, denenen sıçanların testisleri büyüklüklerinin % 50-60'ı oranında küçüldüler. Bu şaşırtıcıydı; THP ergenliğin olmasını önüyor gibiydi. Ama THP, androgenleri değil, sadece sperm üretimini engelliyordu. Wiebe'nin sözleriyle "THP erkekliği değil, yalnız babalığı etkiliyordu". Testislerin büyüklüklerinin azalmasına neden olan da sperm sayısındaki bu düşmeydi.

Wiebe, THP uyguladığı sıçanlardan testis dokusu örnekleri aldı ve kesit analizinde yalnız Sertoli hücreleri ve ilkel döl hücreleri ile dōşeli olduklarını buldu. Her nasılsa seminifer tübüller, spermlerden arıtılmış; buna karşın androgenlerin en önemli kaynağı Sertoli hücreleri etkilenmemişti.

Bu noktada Wiebe'nin THP üzerindeki ilgisi yoğunlaştı. Rastlantı sonucundaki buluşunun etkileri gerçekten heyecan vericiydi. Acaba THP geçici etkili ve etkisi geri dōnebilirdi.



Tek doz tuz solüsyonu (kontrol için) ve THP solüsyonu (deneme) enjekte edilmiş sıçan testislerinin seminifer tübüllerinin iki hafta sonraki kesitleri. Kontrol örneğindeki (solda) tübüllerde döl hücreleri oluşumunun değişik safhalarına dikkat ediniz, tübüllerin merkezinde kıvrıktı sperm yer almaktadır. Deneme yapılan testis tübüllerindeyse hücreler yoktur. (sağda) Tübüllerin arasındaki ve deneme yapılan hayvanlarda etkilenmemiş olan hücre grupları erkek hormon salgılayıcı hücrelerdir.



Deneme yapılan ve kontrol grubu sıçanlardan alınan dokular. Tuz solusyonu kapsayan kaplarda iki tane sıçan epididimi (olgun spermilerin depolandığı yerler) gösterilmektedir. İlaç uygulanan doku sağda, uygulanmayan soldadır. Herbiri spermeleri serbest bırakmak için makasla kesilmiştir. Kontrol sıçanının epididimi olan solüsyon 70 milyon sperm yüzünden bulanık görünmektedir. İlaç uygulanan sıçanın epididimi olan solüsyon ise spermier olmadığından berraktır.

bir erkek kontraseptif maddesi olarak kullanılabilir miydi? Ağzından alındığında THP, sperm sayısını azaltmıyordu, aslında hiç bir metabolik etkisi olmuyordu. Öyleyse nasıl etki ediyordu?

Wiebe burada bir varsayım önermektedir: "Belki oradaki yüksek konsantrasyondaki THP, testiste Sertoli hücrelerini çevreleyen zarların geçirgenliğini etkilemektedir. Bu da spermin yaşayamayacağı bir ortam yaratmaktadır" demektedir.

1981 ve 1984 yılları arasında Wiebe'nin araştırma grubu, yaşları 48 ile 101 gün arasındaki sıçanlar üzerinde THP'nin etkinliğini inceleyen deneyler yaptılar. Sıçanlara, testis başına 50-100 mikrolitre (bir litrenin milyonda biri) arasında değişen miktarlarda madde enjekte ettiler ve sonuçları değerlendirdiler. Testler, sıçan testislerinin, THP doğrudan enjekte edildiğinde % 60'a kadar küçülebildiğini, bunun hayvanın yaşından etkilenmediğini gösterdi. Tek enjeksiyon 21 haftaya kadar etkili olabiliyordu. Test edilen hayvanlarda üreme hormonlarının yapımı normal kalmıyordu ve meniye birçok madde katan prostat bezi ve seminal veziküller etkilenmiyordu. Deney yapılan hayvanlar kontrol grubu ile, çiftleşme sıklığı da içinde olarak aynı cinsel davranışları gösteriyorlardı. Ancak denenen hayvanlar, üçüncü çiftleşmeden sonra deney süresi boyunca yüzde yüz kısır kalıyorlardı. Toplam spermelerinin % 99.99'u kullanılmış oluyordu.

Wiebe enjeksiyonun ağrısız olduğundan da söz etmektedir. "Deneylerde sıçan ve tavşanlardan hiç biri enjeksiyon

sirasında rahatsız olmuş görünmüyordu. Çoğu farkında bile olmaması gibiydi" demektedir. Wiebe'nin ekibi ayrıca, THP etkisinin geri dönüşürlüğünü (ilaç kesildikten sonra sperm sayısının normale dönüp dönmediğini) de araştırmaktadır.

Yeni kontraseptifler üzerindeki araştırma, daha iyi aile planlamasına olanak vererek ve insan üreme sistemi üzerindeki bilgilerimizi derinleştirerek sürmektedir. Öte yandan John Wiebe'ye göre, kontraseptif araştırmasının önemli sosyal etkileri de vardır: "Dünya kalabalıklaşmaktadır. Bugün karşılaştığımız her sorunun, hatta nükleer savaş tehlikesinin temelinde bile nüfus patlaması yatmaktadır. Biz insanlar kendi çoğalmamızı kontrol etmenin sorumluluğunu taşımamızdır. Bu biz, yalnız kadınlar değil, aynı zamanda erkekler olmalıdır."

John Wiebe'nin laboratuvarı bu önemli amaca doğru değerli bir adım atmış olabilir.

Science Dimension'dan çev: Ziya Toros SELÇUK

•Bir Japon psikolog bir şempanzeye 6'ya kadar saymayı ve 11'li farklı renkte 14 nesneyi ayırt edebilmeyi öğretebilmiştir. Şempanze üç kırmızı kalem ve altı mavi anahtar diğer sorulardan daha kolay yanıtlamaktadır. Şempanze ayrıca beş nesneyi anında fark edebilmektedir. Oysa insanlar aynı anda dörtten fazla nesneyi algılayamamakta söz konusu şempanze ise ancak altı nesne birden gösterildiğinde saymaya başlamakta beşli grup gösterildiğinde ise saymamaktadır.