

Dermatolojide Kullanılan Sistemik Tedavilerin Erkek Üremesi Üzerine Etkileri

Effects of Systemic Dermatological Treatments on Male Fertility: Review

Dr. Kamer GÜNDÜZ,^a
Dr. Gülsüm GENÇOĞLAN^a

^aDermatoloji AD,
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Manisa

Geliş Tarihi/Received: 08.06.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 26.01.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Gülsüm GENÇOĞLAN
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, Manisa,
TÜRKİYE/TURKEY
gencoglan75@hotmail.com

ÖZET Dermatoloji pratiğinde sperm hücrelerine geçici veya kalıcı zarar verebilecek çeşitli sistemik ilaçlar giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bunlar genelde gametotoksik yan etkileri olan sitotoksik, immunosupresif, immunomodulator ve biyolojik ilaçlardır. Bu ilaçlarla erkek üremesinin ilişkilerini ve konjenital anomali gelişme riskini araştıran kontrollü çalışmalar bulunmamakta ve gözlenen etkiler daha çok anektodal kanıtlar olarak sunulmaktadır. Siklosporin ve metotreksat, bu ilaçların dermatolojide en sık kullanılan ve en iyi bilinenleridir; spermatogenezini etkiledikleri çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Mevcut verilere göre, biyolojikler, retinoidler ve metotreksatın reproduktif güvenlik riski bulunmamaktadır. Hatta in-vitro çalışmalarda biyolojikler TNF- α ' yı inhibe ederek sperm fonksiyonlarını arttırmaktadır. Söz konusu ilaçların erkek üreme sistemine olan etkisi, tedavi süresine, protokolüne ve tedavi öncesi hastanın spermatogenez durumuna bağlıdır. Sperm konsantrasyonu tedaviye başlandıktan 2 hafta sonra düşmeye başlar, bu azalma 2-3 ay sonra maksimuma ulaşır; olguların yarısında doz ya da farmakolojik ajandan bağımsız olarak, sperm üretimi 12 ile 36 ay sonra geri dönmektedir. Tedaviden 1 yıl sonra vücut ilaçtan tümüyle arınmış olur ve ilk nesilde anomali çocuk sahibi olma riski normale döner. Spermatogenez üzerine negatif etkileri olabilecek ilaç kullanması gereken hastalar fertilitede azalma riski, fertilitenin ne zaman tekrar kazanılabileceği ve kriyoprezervasyon konularında bilgilendirilmelidir. Fertilitede azalma ya da kayıp söz konusu ise sperm kriyoprezervasyonu fertilizasyon için bir seçenek olabilir.

Anahtar Kelimeler: Dermatoloji; ilaç tedavisi; kısırlık, erkek; spermatogenez; testis

ABSTRACT Various systemic drugs that may damage spermatocytes temporarily or permanently are now commonly used. These are generally cytotoxic, immunosuppressive, immunomodulatory and biologic drugs which may have gametotoxic adverse effects. Controlled studies upon male fertility, including the risk of congenital abnormalities are not available; any observed effects are presented as anecdotal evidence. Cyclosporin and methotrexate are the most well-known and frequently used ones. Their effects on spermatogenesis have been reported in several studies. According to the presented data, biologics and retinoids do not have reproductive safety risk. On the contrary, it was found that biologics increase sperm functions by inhibiting TNF- α in vitro studies. The effects of these drugs on male productive system are dependent on therapy period, treatment protocol and the spermatogenetic status of patient before the treatment. Sperm concentration starts to drop about after 2 weeks and reaches a maximum state after 2-3 months. About half of the patients experience a return of sperm production after 12-36 months, independent from dose or therapeutic agent. One year after treatment the drug is completely washed out from the body and there is no increased risk of fathering a malformed child in the first generation. The patients who have to use the drugs that may affect the spermatogenesis negatively should be informed about the risk of decreased fertility, the time to gain the fertility again and cryopreservation. In case of a decrease or loss in fertility, sperm cryopreservation may be an alternative for fertilization.

Key Words: Dermatology; drug therapy; infertility, male; spermatogenesis; testis

İlaç endüstrisinin hızlı gelişimi ile birlikte özellikle kronik deri hastalıklarında kullanılmak üzere her geçen gün yeni ilaçlar (ve/veya bunların klasik tedavi yöntemleri ile yeni kombinasyon tedavileri) dermatologların kullanımına sunulmaktadır. Sperm hücrelerine geçici veya kalıcı zarar verebilecek sistemik tedaviler giderek artan oranda kullanılmaktadır. Bunlar arasında sitostatik kemoterapi ilaçları, immunsupresanlar, immunmodulator ilaçlar ve biyolojik ilaçlar yer alır. Genelde bir ilacın erkek üremesine olan potansiyel etkisi, spermatogenezle ilgili genel bilgiler ve ilacın farmakolojik ve farmakodinamik etkileri temel alınarak dolaylı yoldan tahmin edilebilir.¹

Leydig hücreleri, germinal epitel hücrelerine göre toksik etkilere daha dirençlidir. Germinal epitel hasarı oligospermi hatta azospermi kadar şiddetlidir ve artan FSH seviyesi, azalan inhibin-B serum konsantrasyonu ile karakterize endokrinolojik bulgularla kendini göstermektedir.² Sertoli hücresinden salgılanan ve spermatogenez için gerekli olan inhibin-B, aynı zamanda hipofizden FSH üretimini inhibe eder. Leydig hücresine verilen hasar düşen testosteron seviyesinden çok, artmış LH konsantrasyonu ile belirlenmektedir.^{3,4}

İlaçlarla erkek üremesinin ilişkilerini konjenital anomalileri içerecek şekilde inceleyen kontrol-lü çalışmalar mevcut değildir ve gözlenen etkiler genelde anektodal kanıtlar olarak sunulmaktadır.

İLAÇLARIN GONADOTOKSİK ETKİLERİ

Bir ilacın spermatogenez üzerine toksik etkisi; sperm üretiminde duraklama, Leydig ve Sertoli hücrelerinde dejenerasyon, sperm hareketlerinde bozulma ya da testosteron üretiminde baskılanma şeklinde olabilir. Gonadotoksik etki moleküler düzeydeki mekanizmalara bağlıdır ve her zaman iyi şekilde açıklanamayabilir ya da öngörülemez (Tablo 1). Gonadotoksik ilaçların erkek üremesine olumsuz etkilerini inceleyen çalışmalar birçok nedenden ötürü kullanılmamaktadır. Öncelikle sağlıklı bireylerle yapılan çalışmalar etik açıdan uygun bulunmamaktadır; hayvan modellerinin bulguları ise her zaman insanlara uygulanamamaktadır. İn vitro modellerde sistemik tamir mekanizmalarının etkileri göz ardı edilmekte; olguların geriye dönük gözlenmesi ise geniş çaplı sonuçlar için yeterli bir temel oluşturamamaktadır.

Kan-testis bariyeri ve Sertoli hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar, toksik maddelerin testiste birikmesini engellemektedir.¹ Fakat önceden var olan inmemiş testis, testis inflamasyonu, travma, hipogonadizm, kanser ve kollajen doku hastalığı gibi patolojiler, gonadotoksik tedavi sonrasında spermatogenezin düzelmeye şansını sınırlamaktadır.^{1,3} Tedavi sonrası üreme durumunun tahmin edilmesinin zorluğu göz önüne alındığında, hastaların potansiyel gonadotoksik ilaçların uygulanmasından önce sperm hücrelerinin veya testiküler dokuların kriyoprezervasyon olasılığı hakkında bilgilendirilmeleri yararlı olacaktır.

TABLO 1: İlaç kullanımı ve testiküler fonksiyonla ilişkili olarak anormal sperm üretimini etkileyen faktörler.⁴

İlaç	Testiküler fonksiyon
Diğer ilaçlarla sinerjistik veya antagonistik etki gösteren ilaçlar	Spermatogenezin önceden zarar görmesi (tedavi edilmiş bir hastalıktan bağımlı veya bağımsız)
Lipid çözünürlük ve membran geçirgenliğini etkileyen ilaçlar	Hormonal etki
Kan-testis bariyerini geçme yeteneği olan ilaçlar	Onarım mekanizmaları
İlacın depolanma ve atılma kinetiği	Yüksek hücre proliferasyon oranı
İlacın değişken penetrasyonla metabolitlere biyotransformasyon ve permeabilite yeteneği	Zarar görmemiş/zarar görmüş kan-testis bariyeri
İlacın makromoleküllere bağlanma yeteneği (DNA, proteinler, membran yapıları v.s.)	
Kümülatif doz ve tedavi süresi	

DERMATOLOJİDE KULLANILAN SİSTEMİK AJANLAR VE FERTİLİTE ÜZERİNDEKİ POTANSİYEL ETKİLERİ

METOTREKSAT (MTX)

Bir antimetabolit ve folik asit antagonisti olan Mtx kromozom anomalisi ve mutasyonla sonuçlanan mutageneze yol açmaktadır.⁵ Hayvan deneylerinde Mtx'in spermatositler, Sertoli hücreleri ve Leydig hücrelerinde dejenerasyona sebep olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar Mtx'in neden olduğu oligospermimin insanlarda geriye dönüşümlü olduğunu göstermiştir.^{6,7} Mtx tedavisi alan hastaların çocuklarında yüksek konjenital anomali riskiyle ilgili herhangi bir kanıt olmaması, birçok hastanın tedavi sırasında infertil hale gelmesi veya zarar gören embriyonik gelişimin durması ile açıklanmıştır.³ Prepubertal dönemdeki hastaların germ hücreleri, Mtx'in toksik etkilerine yetişkinlere oranla daha az duyarlıdır.⁷

AZATİYOPRİN

B hücre proliferasyonunu ve antikor sentezini inhibe eden bir purin analogudur. Hayvan modellerinde uzun dönemli azatiyoprin tedavisi, sperm üretiminde hasara ya da morfolojik değişikliklere neden olmamış, fakat artan oranda embriyo resorpsiyonu bildirilmiştir.⁸ Başka bir çalışmada, inflammatuar bağırsak hastalığı olan ve maksimum 2 mg/kg/gün dozda azatiyoprin kullanan hastaların normal spermiyogramlara sahip oldukları saptanmıştır. Tedavi sırasında baba olmaya çalışan 7 hastanın 6'sı sağlıklı çocuk sahibi olabilmiş, birisi çocuk sahibi olamamıştır.⁹

SULFASALAZİN

Antiinflammatuar etkisi, kemotaksis ve lizozomal proteazı inhibe etmesi nedeniyle dozdan bağımsız olarak en az 2 ay süreyle verildiğinde oligospermi, astenospermi ve teratospermiye neden olduğu saptanmıştır.¹⁰ Spermatogenezdeki bozulmadan sulfasalazin metabolitlerinden sulfapiridin sorumlu tutulmaktadır. Önceleri sulfasalazinin antifolat aktivitesine bağlı olarak spermatogenik hücre siklusunu etkilediği düşünülürken,¹¹ ilaç ve sperm arasındaki ilk temas testiküler adnekslerden yapılan salgılarıyla olduğundan, günümüzde negatif etkilerin,

ejakulattaki sperm epididimden geçerken veya ejakulasyondan sonra gerçekleştiğine inanılmaktadır.¹² Ayrıca sulfasalazin spermdeki akrozomal reaksiyonları inhibe ederek spermin yumurta hücresine penetrasyonunu da engellemekte,¹³ ancak sulfonlar spermatogenezle bağlantılı olan genleri ya da seks hormonlarını etkilememektedir.^{12,13} Anormal spermiyogram sonuçları en erken, tedavinin kesilmesinden 3 hafta sonra normale dönmekte ve sağlıklı çocuk sahibi olmak mümkün olmaktadır.¹⁰

SİKLOSPORİN

Yardımcı T hücrelerini selektif olarak inhibe etmektedir. Rat testislerinde germinal epiteli hasara uğrattığı, sperm sayısı ve serum testosteron konsantrasyonunu, dolayısıyla fertilitiyi azalttığı gösterilmiştir.¹⁴ Siklosporin Leydig hücrelerine zarar vermeksizin delta 5-3 beta-hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesini engelleyerek testosteron sentezini inhibe eder.¹⁵ Bununla birlikte siklosporin tedavisi alan 4 renal transplant hastasının 3'ünün sağlıklı çocuklara sahip olduğu bildirilmiştir.¹⁶

RETİNOİDLER

Hem antiinflammatuar ve immünmodülatör, hem de hücre farklılaşması ve epidermal keratinizasyonu düzenleyici etkileri nedeniyle dermatolojide sık olarak kullanılmaktadır.¹⁷ All-trans retinoik asit tedavisinin apoptozu artırarak germinal epitel hücrelerinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir.⁸ Fakat retinoidlerin spermatogenez ve testis üzerine etkileri ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Vogt ve Evers rutin tedavi dozlarında isotretinoinin sağlıklı hastalarda sperm kalitesini değiştirmediğini, ancak gonadal defekti olan hastalarda sperm sayısını artırdığını,¹⁹ Sadek ve Abdul Mohsen ise 6 haftalık isotretinoin kullanımı sonunda spermatogenezin durakladığını bildirmişlerdir.²⁰ Lauharanta ve ark., sentetik retinoidlerle yaptıkları in-vitro çalışmada, retinoidlerin doza bağımlı olarak sperm motilitesini sağlayan fruktolizi inhibe ettiğini belirtmişlerdir.²¹ Altı hafta etretinat verilen ratlarda seminifer tübül çaplarında küçülme saptanırken,²² diğer çalışmalarda sistemik retinoidlerin dermatolojide kullanılan tedavi dozlarında sperm parametrelerini etkilemediği bildirilmiştir.²³⁻²⁶ Gametotoksik testler ve rat modellerindeki

reproduktif toksikolojik çalışmaları da içeren tüm verilerin incelenmesinde retinoidlerle tedavi edilen erkeklerin reproduktif güvenliği ile ilgili herhangi bir risk tanımlanmamıştır.²⁷

İNTERFERON (İFN)

Antimitotik, antineoplastik ve immünomodülatör etkileri olan interferon memeli sperm hücresi üzerinde bulunan İFN- α ve İFN- γ reseptörleri ile spermi doğrudan etkileyebilir.²⁸ Erkek hastalarda İFN α 2b, infertilite tedavisinde sperm konsantrasyonunu ve motilitesini arttırmak,²⁹ ayrıca kabakulak orşitinden sonra testiküler atrofiyi engellemek amacıyla da kullanılmaktadır.³⁰ Bir yıl boyunca haftada 3 kez verilen 3 milyon ünite İFN α 2b'nin (dermatoloji pratiğinde rutin doz) Sertoli hücre fonksiyonu ve spermatogenezin bir göstergesi olan inhibin-B değerlerini etkilemediği gösterilmiştir.³¹ Her ne kadar İFN tedavisinin hastanın sağlıklı çocuk sahibi olabilmesi ile ilişkili olmadığı belirtilse de, hamilelik sırasında potansiyel teratojenik ya da mutojenik etki göz ardı edilememektedir.³²

KLOROKİN

Proteaz inhibitörü ve lizozom stabilizatörü olarak etki yapar. Bu etki her ne kadar teorik olarak oosit fertilizasyonunda işlevsel olan akrozomal reaksiyonların ve serumdaki akrozinin negatif etkilenmesine sebep olabilse de, pratikte bunun gerçekleştiğine dair bir kanıt bulunmamaktadır.³³ Rat modellerinde 5 mg/kg minimum günlük doz uygulandığında 2 hafta sonra fertilitede azalma saptanmıştır.³⁴ İn vitro çalışmalar klorokinin sperm motilitesini azalttığını göstermektedir.³⁵ Klorokin tedavisi gören hastaların seminal sıvılarında klorokin tespit edilmiştir, bu nedenle sperm fonksiyonunu etkileme potansiyeli olduğu varsayılmaktadır.³³

KORTİKOSTEROİDLER

İmmünsüpresif, antiinflamatuvar ve antimitotik etkileri bulunan glukokortikoidlerin testis germinal epitel hücrelerinde apoptozda artış ile spermatogenez ve sperm sayısında belirgin azalmaya neden olduğu bilinmektedir.^{36,37} Bununla birlikte, kortikosteroidler testiküler iskemide testis germinal epitelinde apoptotik kaybı önlemesi nedeniyle³⁸ ve an-

ti-sperm antikorumları yüksek olan bireylerde infertilite tedavisinde de kullanılmaktadır.^{17,39}

Dapson, mikofenolat mofetil ve fumarat'ın spermatogenez ve erkek üremesi üzerindeki etkilerine ait bir çalışmaya rastlanmamıştır.

TNF- α BLOKERLERİ

TNF- α 'nın Leydig hücrelerinde steroid sentezini inhibe ederek spermatogenez dolaylı yoldan etkilediği, sperm hareketlerini azalttığı ve sperm hücresinin membran bütünlüğünü bozduğu bildirilmiştir. Bu nedenle in vitro infliksimab kullanılan çalışmalarda da vurgulandığı üzere, TNF- α blokerleri sperm fonksiyonlarını pozitif yönde etkilemektedir.^{40,41} Bir çalışmada ankilozan spondilit tanısıyla infliksimab uygulanan 4 hastanın tedavi sırasında 6 sağlıklı çocuk sahibi olduğu bildirilmiştir.⁴²

İnfliksimabın semen kalitesine etkisinin araştırıldığı 10 hastalık kontrollü bir çalışmada, infüzyon yapılmadan önce ve infüzyondan 1 hafta sonra semen örnekleri alınmıştır. İnfüzyon sonrası sperm konsantrasyonunda artış olmakla birlikte, sperm motilitesinde azalma, sperm morfolojisinde normal oval formlarda belirgin düşme saptanmıştır.⁴³ Partnerleri infliksimab kullanan 10 hamile kadından dokuzunda sağlıklı doğum, birisinde düşük bildirilmiş ancak düşük materyalinde anomali saptanmamıştır.⁴⁴ Başka bir olgu serisinde, ankilozan spondilit tanısıyla infliksimab kullanan üç hastanın ikisinde astenozoospermia tespit edilmiştir. Hastalar daha önce çocuk sahibi olan bireyler olduğu için bu durumun ilaca bağlı olabileceği üzerinde durulmuştur.⁴⁵

Etanersept ve adalimumab ile ilgili olarak yayınlanmış çalışmaya rastlanmamıştır.

SİTOSTATİK TEDAVİ

Farklı sitostatiklerin farklı gonadotoksik etki gösterdikleri bilinmektedir.⁴⁶ Tüm sitostatik ajanlar arasında en şiddetli gonadal hasarı alkilleyici ajanlar verir. Bunlardan en önemlisi, tek başına veya kemoterapi rejimleri içinde kombine biçimde, yaygın olarak kullanılan **siklofosfamid**dir. Sperm sayısının kemoterapi başlamasından 2-3 hafta sonra düşmeye başladığı ve tedavinin başlamasından 2-3

ay sonra en düşük seviyede olduğu saptanmıştır. Bu durum 74 gün süren ve ardından epididimde 7-10 günlük periyodlarla maturasyonun gerçekleştiği spermatogenez kinetiği ile açıklanmaktadır.⁴⁷ Siklofosfamid ile tedavi edilen hastaların %50'sinde ortalama 31 ay sonra spermatogenezde iyileşmenin başladığı belirtilmiştir.⁴⁷ Diğer bir çalışmada ise, total 300 mg/kg siklofosfamid ile tedavi edilen erkeklerin %80'inden fazlasında kalıcı gonadal hasar bildirilmiştir.⁴⁸ Siklofosfamid tedavisi sonrası azospermi gelişen bir hasta, 3 yıl sonra sağlıklı bir çocuk sahibi olmuştur.⁴⁹

Alkilyeyici ilaçlardan biri olan **dakarbazin** malign melanomun tedavisinde monoterapi olarak kullanılmaktadır. Yapılan bir hayvan çalışmasında, germ hücrelerinde 1. jenerasyonda %2.13 gibi yüksek oranda kalıtsal translokasyona sebep olduğu görülmüştür, bu oran kontrollerde %0.05 olarak bildirilmektedir. Genetik riskin etkisi tedavi süresi ve onu izleyen spermatogenetik siklusla sınırlıdır.⁵⁰ Ratlardaki bu bulguların insanlarda da geçerli olup olmadığı ise belli değildir.

Malign melanom tedavisinde kullanılan bir diğer alkilyeyici ajan **temazolamid** olup benzer şekilde erkek fertilitesi üzerine etkileri ile ilgili yayınlar sınırlıdır. Bir olgu sunumunda 6 kür temazolamid aldıktan 14 ay sonra çocuk sahibi olan bir hasta bildirilmiştir.⁵¹

SPERM HÜCRESİNİN KRIYOPREZERVASYONU

İn vitro fertilizasyon ve embriyo transferi ya da intrastoplazmik sperm enjeksiyonu gibi yardımcı üremeye kombine olarak sperm hücresinin kriyoprezervasyonu, gelecekte babalık şansını korumaya yardımcı olabilmektedir. Modern kemoterapi rejimleri fertilizasyon şansını arttırmış olmakla birlikte, spermatogenezin iyileşme şansı ve zamanı konusunda kesin bilgi verilememektedir. Bu yüzden tedaviye başlamadan önce, hastalara ileride kullanılmak üzere semen örneğinin dondurulması önerilmektedir.⁵²

Kriyoprezervasyondan önce, HIV, HBV için serolojik test yapılmalı, hastalar sperm hücre rezervlerini etkileyebilecek konularda bilgilendiril-

melidir.⁵² Kriyoprezervasyonda semen asgari 24 saat dondurulduktan sonra bir kısmı spermin canlılığını belirlemek için eritilmektedir. Hasarlı spermeler dondurma sırasında ölürlen, bozulmuş hücrelerin optimal dondurma metodları ile hayatta kalma oranları yüksektir. Kriyoprezervasyon fertilizasyon yetisine sahip canlı sperm hücrelerinin %30 ile 70'ine hasar vermektedir.⁵³ Mevcut klinik ve deneysel çalışmalar dondurmadan sonra sperm hücresinde DNA fragmantasyonuna işaret etmektedir, fakat sperm hücresi tarafından taşınan genetik bilginin değişimi veya mutasyonu ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.⁵⁴ Dondurulmuş sperm örneği yardımcı üreme teknikleri konusunda uzmanlaşmış bir merkezde daha sonra hastanın isteği doğrultusunda kullanılabilir. Az sayıda canlı sperm hücresi ile dahi yardımcı fertilizasyon metodları ile gebelik ve sağlıklı doğum elde edilebilir.⁵⁵

SONUÇ

Spermatogenez üzerine negatif etkileri olabilecek ilaçları kullanması gereken hastalara tedaviye ilişkin bilgi verilmeli, daha önce başarılı fertilizasyon ve çocuk sahibi olma durumları sorgulanmalı, hastanın tedavi sonrası çocuk sahibi olma isteği varsa, fertilitenin ne zaman tekrar kazanılabileceği, fertilitede azalma riski olup olmadığı açıklanmalıdır. Reprodüktif hasar kullanılan farmakolojik ajan, doz ve tedavinin süresine bağlı olup kişiye göre değişmektedir. Sperm sayısı genellikle tedaviye başladıktan 2-3 hafta sonra düşmeye başlamakta ve 2-3 ay sonra en düşük seviyeye ulaşmaktadır. Tedavi edilen hastaların %50'ye yakınında, doz ya da farmakolojik ajandan bağımsız olarak, 12 ile 36 ay sonra sperm üretimi geri dönmektedir. Tedaviden bir yıl sonra ilaç tamamen vücuttan elimine edilmiş olduğundan ilk çocukta konjenital anomali riskinde artış bulunmamaktadır. Sonraki jenerasyonlar için ise bilgi mevcut değildir. Bu bağlamda pratik deneyim teorik beklentilerden daha güvenilir gibi görünmektedir.

Fertilitede azalma ya da kayıp riski söz konusu ise (çoklu kemoterapotikler ya da sitostatiklerle tedavi) bu durum ifade edilmeli ve sperm kriyoprezervasyonunun fertilizasyon için bir seçenek olduğu vurgulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cooke GM, Newsome WH, Bondy GS, Arnold DL, Tanner JR, Robertson P, et al. The mammalian testis accumulates lower levels of organochlorine chemicals compared with other tissues. *Reprod Toxicol* 2001;15(3):333-8.
2. Buchanan JD, Farley KF, Barrie JU. Return of spermatogenesis after stopping cyclophosphamide therapy. *Lancet* 1975;26(7926):156-7.
3. Schrader M, Muller M, Straub B, Miller K. The impact of chemotherapy on male fertility: a survey of the biologic basis and clinical aspects. *Reprod Toxicol* 2001;15(6):611-7.
4. Grunewald S, Paasch U, Glander HJ. Systemic dermatological treatment with relevance for male fertility. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5(1):15-21.
5. Morris LF, Harrod MJ, Menter MA, Silverman AK. Methotrexate and reproduction in men: case report and recommendations. *J Am Acad Dermatol* 1993;29(5):913-6.
6. Sussman A, Leonard JM. Psoriasis, methotrexate, and oligospermia. *Arch Dermatol* 1980;116(2):215-7.
7. French AE, Koren G; Motherisk Team. Effect of methotrexate on male fertility. *Can Fam Physician* 2003;49:577-8.
8. Ligumsky M, Badaan S, Lewis H, Meirou D. Effects of 6-mercaptopurine treatment on sperm production and reproductive performance: a study in male mice. *Scand J Gastroenterol* 2005;40(4):444-9.
9. Dejaco C, Mittermaier C, Reinisch W, Gasche C, Waldhoer T, Strohmayer H, et al. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001;121(5):1048-53.
10. O'Morain C, Smethurst P, Dore CJ, Levi AJ. Reversible male infertility due to sulphasalazine: studies in man and rat. *Gut* 1984;25(10):1078-84.
11. Steeno OP. Side-effects of salazopyrin on male fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1984;18(5-6):361-4.
12. Niederberger C. The adverse effect of sulfasalazine on spermatogenesis and male reproductive potential. *J Androl* 2002;23(2):180.
13. Fukushima T, Kato M, Adachi T, Hamada Y, Horimoto M, Komiyama M, et al. Effects of sulfasalazine on sperm acrosome reaction and gene expression in the male reproductive organs of rats. *Toxicol Sci* 2005;85(1):675-82.
14. Srinivas M, Agarwala S, Datta Gupta S, Das SN, Jha P, Misro MM, et al. Effect of cyclosporine on fertility in male rats. *Pediatr Surg Int* 1998;13(5-6):388-91.
15. Iwasaki M, Fuse H, Katayama T. Histological and endocrinological investigations of cyclosporine effects on the rat testis. *Andrologia* 1995;27(3):185-9.
16. Haberman J, Karwa G, Greenstein SM, Soberman R, Glicklich D, Tellis V, Melman A. Male fertility in cyclosporine-treated renal transplant patients. *J Urol* 1991;145(2):294-6.
17. Naz RK. Modalities for treatment of antisperm antibody mediated infertility: novel perspectives. *Am J Reprod Immunol* 2004;51(2):390-7.
18. Parsch EM, Ruzicka T, Przybilla B, Schill WB. Andrological investigations in men treated with acitretin (Ro 10-1670). *Andrologia* 1990;22(5):479-82.
19. Vogt HJ, Ewers R. 13-cis-Retinoic acid and spermatogenesis. Spermatological and impulse cytophotometric studies. *Hautarzt* 1985;36(5):281-6.
20. Sadek IA, Abdul-Mohsen MH. Long-term administration of vitamin A and the process of spermatogenesis. *East Mediterr Health J* 1999;5(1):123-9.
21. Lauharanta J, Köpyaho K, Kanerva L. Effect of retinoids on the fructolytic activity of human spermatozoa. In: Saurat JH, ed. *Retinoids: New Trends in Research and Therapy*. 1st ed. Geneva: Karger; 1984. p.411-4.
22. Tsambaos D, Hundeiker M, Mahrle G, Orfanos CE. Reversible impairment of spermatogenesis induced by aromatic retinoid in guinea pigs. *Arch Dermatol Res* 1980;267(2):153-9.
23. Kuhlwein A, Schütte B. Light microscopic studies of spermatogenesis in rats following the administration of a high dose of 13-cis-retinoic acid. *Z Hautkr* 1985;60(3):245-8.
24. Sengör B, Bayramgürler D, Müezzinoğlu B, Altıntaş L, Bilen N, Apaydin R. Effects of acitretin on spermatogenesis of rats. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(6):689-92.
25. Suzuki A, Fukutani K, Minowada S, Hara M, Shinohara M, Isurugi K, et al. [Effects of etretinate on spermatogenesis and endocrine parameter function in man]. *Hinyokika Kyo* 1986;32(1):55-9.
26. Török L, Kádár L, Kása M. Spermatological investigations in patients treated with etretinate and isotretinoin. *Andrologia* 1987;19(6):629-33.
27. Geiger JM, Walker M. Is there a reproductive safety risk in male patients treated with acitretin (neotigason/soriatane)? *Dermatology* 2002;205(2):105-7.
28. Naz RK, Chauhan SC, Rose LP. Expression of alpha and gamma interferon receptors in the sperm cell. *Mol Reprod Dev* 2000;56(2):189-97.
29. Yamamoto M, Miyake K. Successful use of interferon for male infertility. *Lancet* 1994;344(8922):614.
30. Ku JH, Kim YH, Jeon YS, Lee NK. The preventive effect of systemic treatment with interferon alpha 2B for infertility from mumps orchitis. *BJU Int* 1999;84(7):839-42.
31. Karamfilov T, Wollina U, Hipler UC, Graefe T, Schreiber G. Effects of adjuvant interferon-alpha low-dose therapy in melanoma patients on serum inhibin B. *J Dermatol* 2000;27(10):639-42.
32. Trotter JF, Zygmunt AJ. Conception and pregnancy during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2001;32(1):76-8.
33. Adeeko AO, Dada OA. Chloroquine excretion in semen following antimalarial-drug administration. *Andrologia* 1994;26(3):165-6.
34. Adeeko AO, Dada OA. Chloroquine reduces fertilizing capacity of epididyma sperm in rats. *Afr J Med Med Sci* 1998;27(1-2):63-4.
35. Hargreaves CA, Rogers S, Hills F, Rahman F, Howell RJ, Homa ST. Effects of co-trimoxazole, erythromycin, amoxicillin, tetracycline and chloroquine on sperm function in vitro. *Hum Reprod* 1998;13(7):1878-86.
36. Khorsandi LS, Hashemitabar M, Orazizadeh M, Albughobeish N. Dexamethasone effects on fas ligand expression in mouse testicular germ cells. *Pak J Biol Sci* 2008;11(18):2231-6.
37. Orazizadeh M, Hashemitabar M, Khorsandi L. Protective effect of minocycline on dexamethasone induced testicular germ cell apoptosis in mice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13(1):1-5.
38. Mogilner JG, Elenberg Y, Lurie M, Shiloni E, Coran AG, Sukhotnik I. Effect of dexamethasone on germ cell apoptosis in the contralateral testis after testicular ischemia-reperfusion injury in the rat. *Fertil Steril* 2006;85(1):1111-7.
39. Liu PY, Handelsman DJ. The present and future state of hormonal treatment for male infertility. *Hum Reprod Update* 2003;9(1):9-23.
40. Xiong Y, Hales DB. Expression, regulation, and production of tumor necrosis factor-alpha in mouse testicular interstitial macrophages in vitro. *Endocrinology* 1993;133(6):2568-73.
41. Said TM, Agarwal A, Falcone T, Sharma RK, Bedaiwy MA, Li L. Infliximab may reverse the toxic effects induced by tumor necrosis factor alpha in human spermatozoa: an in vitro model. *Fertil Steril* 2005;83(6):1665-73.
42. Suominen JS, Wang Y, Kaipia A, Toppari J. Tumor necrosis factor-alpha promotes cell survival during spermatogenesis, and this effect can be blocked by infliximab, a TNF-a antagonist. *Eur J Endocrinol* 2004;151(5):629-40.

43. Mahadevan U, Terdiman JP, Aron JA, Jacobsohn S, Turek P. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(4):395-9.
44. O'Donnell S, O'Morain C. Review article: use of antitumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease during pregnancy and conception. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(10):885-94.
45. La Montagna G, Malesci D, Buono R, Valentini G. Asthenozoospermia in patients receiving anti-tumor necrosis factor agents. *Ann Rheum Dis* 2005;64(11):1667.
46. Goldberg ED, Borovskaya TG. Gonadotoxic effects of antitumor preparations. *Bull Exp Biol Med* 2003;135(3):211-7.
47. Howell SJ, Shalet SM. Effect of cancer therapy on pituitary-testicular axis. *Int J Androl* 2002;25(5):269-76.
48. Rivkees SA, Crawford JD. The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. *J Amer Med Ass* 1988;259(14):2123-5.
49. Blake DA, Heller RH, Hsu SH, Schacter BZ. Return of fertility in a patient with cyclophosphamide induced azoospermia. *John Hopkins Med J* 1976;139(1):20-2.
50. Adler ID, Kliesch U, Jentsch I, Speicher MR. Induction of chromosomal aberrations by dacarbazine in somatic and germinal cells of mice. *Mutagenesis* 2002;17(5):383-9.
51. Palmieri C, Brock C, Newlands ES. Maintenance of fertility following treatment with temozolomide for a high grade astrocytoma. *J Neurooncol* 2005;73(2):185.
52. Meseguer M, Molina N, Garcia Velasco JA, Remohi J, Pellicer A, Garrido N. Sperm cryopreservation in oncological patients: a 14-year followup study. *Fertil Steril* 2006;85(3):640-5.
53. Dondero F, Glander HJ. Standards for sperm banking. *Cell and Tissue Banking* 2000; 1(1): 87-90.
54. Lansac J, Royere D. Follow-up studies of children born after frozen sperm donation. *Hum Reprod Update* 2001;7(1):33-7.
55. Klapouszczak D, Bertozzi-Salamon AI, Grandjean H, Arnaud C. Fertility preservation in adolescent cancer patients. *Bull Cancer* 2007;94(7):636-46.