

Anabolizan ilaçlar ve spermatogeneze etkileri

Doç. Dr. Sadık Görür, Op. Dr. Çağdaş Çekiç

Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Hatay

Testosteron, androjenik aktiviteye sahip steroid yapıda bir molekül olup, 1935 yılında izole ve karakterize edildikten sonra kimyasal olarak testosteronun çeşitli özelliklerine sahip olan türevleri sentezlenmiştir. Testosteron ile birlikte bu türevlerin hepsine birden kısaca "Anabolik Androjenik Steroidler" (AAS) adı verilmektedir (1). Bu moleküllerin ergojenik (performans artırıcı) etkisi keşfedildikten sonra profesyonel sporcular ve atletler tarafından sıklıkla suprafizyolojik dozlarda kullanılmaya başlanmış, fakat daha sonra doping etkisi nedeniyle Dünya Anti-Doping Ajansı tarafından olimpiyatlar dahil olmak üzere birçok uluslararası ciddi spor karşılaşmalarında profesyonel atletler tarafından kullanımı yasaklanmıştır (2). Günümüzde, genellikle amatör sporcular ve vücut geliştirme sporu ile ilgilenenler dışında gençleşmeyi veya genç kalmayı arzulayan erkekler tarafından da kullanılmaktadır (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık üç milyon kişinin AAS kullandığı ve bu sayının giderek arttığı, uluslararası yapılan anket çalışmalarında ise ülkeden ülkeye değişmekle birlikte steroid ile kontaminasyon oranının %15-25 arasında olduğu tahmin edilmektedir (4, 5).

AAS'in bu özelliğinin yanı sıra erkek üreme sistemi üzerine olumsuz etkilerinin olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Bu moleküller, hipotalamo-hipofizo-testiküler yolak üzerine negatif feedback etki göstererek sperm oluşumunu, fonksiyonlarını ve testiküler yapıyı olumsuz yönde etkilemektedirler. Bu derlemede, önce AAS moleküller hakkında bilgi verilmiş ve daha sonra klinikte kullanım yerleri, yan etkileri ve spermatogenez üzerine olan etkileri güncel literatür bilgisi ışığında irdelenmiştir.

Anabolik androjenik steroidler

Testosteron, insan vücudunda bilinen en önemli androjenidir ve %90—95 oranında testislerden salgılanır. Sağlıklı bir erkekte, testiste bulunan Leydig hücrelerinin mitokondrilerinde kolesterolün bir takım enzimatik reaksiyona

girmesi sonucu sentezlenir. Bu şekilde günde ortalama 2.1 — 11.0 mg arası testosteron sentez edilir ve normal plazma düzeyi 300 — 1000 ng/dl arasındadır (1). Testosteron lipofilik özellikte bir molekül olduğu için difüzyon yoluyla Leydig hücrelerinden kana geçer. Kandaki testosteronun %98'i transport proteinlerine (seks hormonu bağlayıcı globülin ve albümine) bağlı olarak bulunur ve sadece %2'si serbest yani aktif haldedir. Kanda bulunan serbest testosteron çevre dokularda 5 — α redüktaz enzimi ile güçlü bir androjenik metaboliti olan 5 α -dihidrotestosteron'a (DHT) ve aromatisasyona uğrayarak östradiol'e dönüşür. (6). Testosteron ve DHT hedef hücrelerde aynı androjen reseptörlerine bağlanırlar, fakat DHT'un androjen reseptörüne afinitesi testosterona göre on kat daha fazladır. Testosteron ve DHT, farmakokinetik olarak karaciğerde oksidasyon, redüksiyon ve hidrosilasyon yoluyla metabolize olurlar. Bu işlemin sonucunda meydana gelen 17 — ketosteroidler ve sülfat içeren inaktif metabolitler (androsteron, epiandrosteron, epitestosteron ve etiokolanolon gibi) suda çözünebilen moleküller olup idrar yoluyla vücuttan uzaklaştırılırlar. Testosteronun farmakodinamisine baktığımızda ise, bu molekül erkeklerde puberte döneminde sekonder seks karakterlerinin gelişiminde, kılların uzamasında, spermatogenezin başlaması ve sperm maturasyonunda ve ayrıca libidoda önemli rol oynar. Testosteronun bu androjenik etkisinin yanı sıra yağsız vücut kitlesinde azot depolanmasına ve protein sentezine neden olan ve aynı zamanda protein yıkımını azaltan "anabolizan" etkisi de vardır. Bu sayede büyümenin tetiklenmesi, protein ve kollajen sentezi ve kas hacminde artış meydana gelir (7). AAS'ler çeşitli anabolik ve androjenik etkileri nedeniyle birbirlerinden ayrılırlar. Testosteron ana AAS olduğunda dolaylı anabolik/androjenik etki oranı 1 olarak kabul edilmektedir ve diğer AAS'lerin anabolik veya androjenik etkileri bu oran temel alınarak saptanmaktadır. Bazı AAS androjen reseptörüne zayıf olarak bağlanarak zayıf androjenik fakat güçlü ana-

bolik etki gösterirken, bazıları ise tam tersi yönde androjen reseptörüne güçlü bir şekilde bağlanarak güçlü androjenik ve zayıf anabolik aktivite gösterirler. Testosteronun anabolizan etkisini güçlendirmek ve androjenik aktivitesini azaltmak için steran yapısındaki çekirdeğine çeşitli moleküller eklenerek sentetik türevleri olan AAS'ler üretilmiştir. Burada amaç her ne kadar testosteronun anabolik etkisini arttırmak ve androjenik aktivitesini azalmak olsa da, bu moleküllerin uzun süreli ve yüksek dozlarda kullanımı sonucunda da androjenik etki meydana gelmektedir (8).

Testosteronun yapısındaki 17 α -hidrojen' in yerine metil veya etil grupların bağlanması ile alkil formu elde edilmektedir. Bu form testosteronun barsaktan emildikten sonra karaciğerden ilk geçişi esnasında yıkımını önlemek ve oral kullanım şansı sağlamaktadır. Bu grubun en iyi bilinen molekülleri stanozolol, oxandrolone ve metiltestosteron' dur. Bu AAS'ler çoğunlukla kısa ömürlüdürler ve bu nedenle yeterli kan konsantrasyonunun sağlanabilmesi için günde birkaç kez alınması gerekmektedir. Karaciğerde metabolize oldukları için bu molekülleri kullanan erkeklerin hepatik fonksiyonlar açısından belirli aralıklarla takibi gerekmektedir.

Testosteronun yapısında bulunan 17 β -hidroksil grubunun esterifikasyonu sonucunda ise bu molekülün parenteral türevleri sentezlenmekte ve bu şekilde yağlı taşıyıcılar içinde yavaş salınımlı AAS'ler elde edilebilmektedir. Bu grubun en iyi bilinen molekülleri testosteron undekano-

at, testosteron cypionat, 19-nortestosteron (nandrolone), boldenone ve trenbolone' dur. Bu moleküller içinde nandrolone' un diğerlerine oranla daha yüksek anabolik etkisi vardır ve bu özelliği nedeniyle de oldukça popülerdir.

AAS'ler anabolik/androjenik etkinlik bakımından üç ana grupta değerlendirilirler (Tablo 1):

1. Testosteron benzeri etki gösteren moleküller:

Güçlü bir androjenik etkiye sahiplerdir ve anabolik/androjenik etki oranı 1'e yakındır. Bu nedenle kas güçlendirilmesinde kullanılırlar. Bu moleküller periferde aromatisasyonla östradiole dönüştükleri için jinekomasti ve ödem yapıcı özellikleri vardır.

2. Dihidrottestosteron benzeri etki gösteren moleküller:

Androjenik aktiviteleri oldukça yüksektir. Periferde aromatisasyona uğramadıkları için östradiole dönüşmezler ve bu nedenle jinekomasti ve ödem yapıcı özellikleri yoktur.

3. Nandrolone benzeri etki gösteren moleküller:

Yüksek anabolik ve düşük androjenik aktiviteleri nedeniyle anabolik/androjenik etki oranı diğer iki gruptaki moleküllere göre daha yüksektir.

Klinikte kullanım alanları ve yan etkileri

Son yıllarda gerek yeni ürünlerin pazara sunulması, gerek erkeklerin androjen yetmezliği sendromu konusunda bilgilerinin artması sonucu eksojen testosteron kullanımında ciddi bir artış olmuştur (9). Ayrıca, çoğu vücut geliş-

Tablo 1. AAS'lerin anabolik/androjenik etkinlikleri bakımından sınıflandırılmaları.

Testosteron benzeri etki gösterenler	Testosteron cypionate Testosteron undekanoat Metil-testosteron Metandrostenolone Kloro-dehidrometiltestosteron Fluoksimesterone Boldenone
Dihidrottestosteron benzeri etki gösterenler	Stanozolol Oxandrolone Oxymetholone Mesterolone Methenolone
Nandrolone benzeri etki gösterenler	Nandrolone dekanoat/undekanoat Nandrolone fenilpropionate Trenbolone

tiriciler ve halter vb. ağır spor dalları ile ilgilenen sporcular da ergojenik amaçlı eksojen testosteron/AAS kullanmaktadır. AAS ve kas gelişimi arasında doza bağımlı direkt bir ilişki vardır. Amatör veya profesyonel sporcular bu molekülleri normal fizyolojik ihtiyaç olan ve testisler tarafından üretilen 40 – 50 mg/hafta'nın 50 – 100 katı kadar yüksek dozlarda (600 – 5000 mg/hafta) almaktadırlar (10-13). Bu amaçla farklı oral ve parenteral AAS'ler kombine edilerek daha güçlü bir anabolik ve androjenik etki elde edilmektedir (14). Bu şekilde tek molekül yüksek dozda almak yerine çok sayıda AAS'i düşük dozlar da alarak ortaya çıkabilecek komplikasyonların da önüne geçilmesi hedeflenmektedir. Ayrıca, daha uzun bir süre suprafizyolojik seviyede AAS alınması da sağlanmaktadır. Burada tercih edilecek AAS'lerin farklı etki mekanizmaları ve yan etkilerinin olmasına dikkat edilmesi gerekmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan kombinasyon testosteron ve nandrolone'dur. 4 – 12 haftalık sikluslar halinde kullanılan bu ilaçlar bırakıldıktan sonra anti-östrojen ve hCG gibi ilaçlar kullanılarak kan testosteron seviyesinin korunması sağlanmalıdır (1).

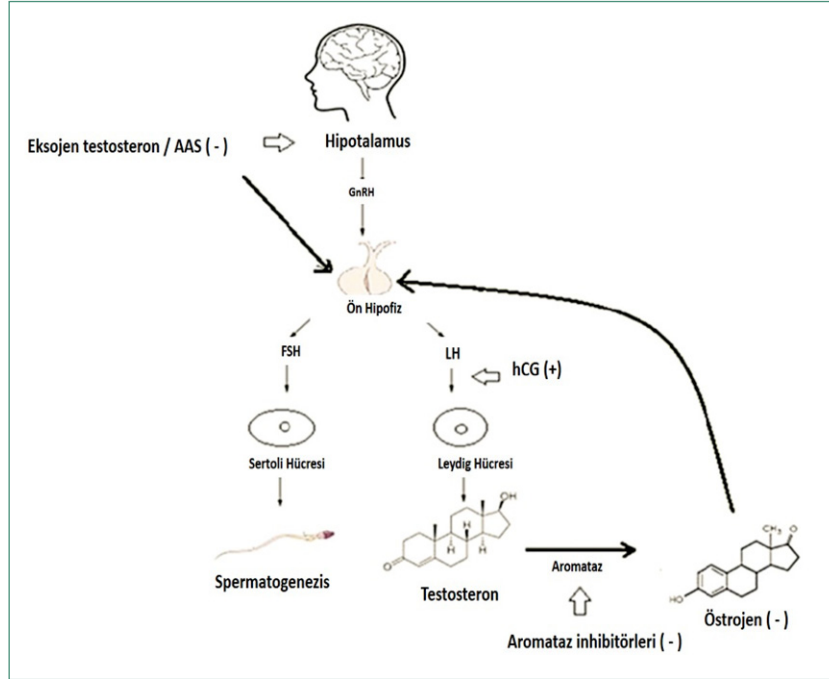
Erkeklerde testislerin yetersiz fonksiyon göstermesine hipogonadizm adı verilmektedir. Eğer bu durum sadece testis kaynaklı ise primer veya hipergonadotropik hipogonadizm, hipotalamus veya hipofiz kaynaklı bir hastalığa bağlı olarak meydana gelmiş ise sekonder veya hipogonadotropik hipogonadizm olarak adlandırılmaktadır. Sebep ne olursa olsun her iki durumda da testisin parakrin, endokrin ve üreme fonksiyonlarında bozulma meydana gelir. Sonuç olarak, plazma testosteron düzeyi 300 ng/dl' in altına iner. Buna bağlı olarak, değişik yaş gruplarında farklı semptomlar ortaya çıkmakla birlikte, erişkin yaş grubu erkeklerde libido kaybı, seksüel disfonksiyon, infertilite, osteoporoz, anemi ve depresyon gibi bulgular meydana gelebilir. Eksojen testosteron tedavisi, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından semptomatik hipogonadizm'in tedavisi için onaylanmıştır (3). Testosteron preparatları topikal jel, subkutan testosteron pelletleri ve intramüsküler enjeksiyon şeklinde kullanılabilir. 2012 yılında ABD'de yapılan bir çalışmada, ürologların %25'inin düşük testosterona bağlı meydana gelen erkek infertilitesini tedavi etmek için eksojen testosteron kullandıklarını ortaya koymuştur (15). Ayrıca, AAS'ler anabolik etkinin istendiği cerrahi sonrası katabolik durumlarda, kaşekside ve ciddi yanıklar gibi klinik durum-

larda kullanılırlar.

Uzunca bir süre AAS kullanan olguların fizik muayene bulguları tipiktir ve bu olgularda artmış libido, virilizasyon, gelişmiş kas kitlesi ile birlikte testis atrofi gözlemlenebilir. AAS kullanımına bağlı bir takım yan etkiler meydana gelebilir. Bunlar arasında en sık görülenler akne, alopesi ve prostat büyümesine bağlı alt üriner sistem semptomlarıdır. İlaç bırakıldıktan sonra endojen testosteron yetmezliğine bağlı olarak libido kaybı ve erektil disfonksiyon görülebilir. Yine, yüksek dozda testosteronun periferik aromatisasyonuna bağlı olarak jinekomasti ve oral alkile AAS'lerin kullanımına bağlı olarak hepatik disfonksiyon, peliosis, kolestatik sarılık ve fokal nodüler hiperplazi meydana gelebilir. AAS kullanımı ile prostat kanseri oluşumu veya PSA yükselmesi arasında ilişki net değildir. Ayrıca hipertansiyon, aritmi, eritrositoz ve ventriküler disfonksiyon gibi bir takım kardiyovasküler sistem ile ilişkili yan etkiler de görülebilir. Kronik AAS kullanımına bağlı mortalite riskinin 4,6 kat arttığı bilinmektedir. Bunun dışında AAS kullanımı esnasında saldırgan davranışlar, öfori, şiddet suçlarına eğilim ve hatta psikoz, bıraktıktan sonra ise depresyon gibi psikiyatrik durumlar da gözlenebilmektedir (11). Ayrıca, AAS kullanımı sonucu santral endojen opioid aktivitesinin arttığı ve bu ilaçların bırakılması sonucu endojen opioid aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak bu olgularda "Akut Hiperadrenerjik Sendrom" geliştiği bildirilmiştir (16). Bundan dolayı AAS kullanan olgular opioid bağımlısı olma riski taşımaktadır (17). Buna ilaveten, gerek psikiyatrik semptomlar gerek se endojen opioid aktivitesinde sağlamış olduğu artıştan dolayı AAS kullanımının da bağımlılık yaptığı düşünülmektedir (18).

Spermatogenez üzerine etkileri

Eksojen testosteron /AAS kullanımının klinik yararları yanında yanlış veya aşırı doz kullanımı sonucunda libido kaybı ile birlikte erkek üreme sistemlerinde bir takım yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Kullanılan AAS'in tipi ve kombinasyonlara bağlı olarak değişiklik göstermekle birlikte en iyi bilinen ve klinik olarak ortaya konan yan etkisi spermatogenezin inhibisyonudur. Bu etkisini hipotalamo-hipofizo testiküler (HHT) yolak üzerine negatif feedback olarak etki ederek göstermektedir. Hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ve dolayısı ile hipofizden follikül uyarıcı hormon (FSH) ve lüteinize edici hormon (LH) salınımını inhibe eder (Şekil 1). Bunun sonu-



Şekil 1. Eksojen testosteron/AAS kullanımının spermatogenez üzerine etkisi.

cunda Leydig hücrelerinden testosteron salınımı azalır ve intratestiküler testosteron seviyesi fizyolojik sınırların altına iner (2). Azalmış intratestiküler testosteron seviyesine bağlı olarak spermatogenez yavaşlar ve bir süre sonra durur. Bunun sonucunda sperm morfolojisi ve motilitesinde bozulma ile birlikte şiddetli oligozoospermi/ azospermi ve hatta testis atrofisi meydana gelebilir (19, 20). Bu olgularda serum FSH ve LH düzeyleri tipik olarak düşüktür. Serum androjen seviyeleri de genellikle normal düzeyin çok üstündedir. Fakat hipogonadotropik durumdan dolayı intratestiküler testosteron düzeyi düşük olduğu için bu olgularda spermatogenez bozulur. Ayrıca, spermelerin baş ve gövde bölümünde defektler, amorf spermatozoa'lar veya morfolojik olarak anormal spermiler görülür (21-23).

Eksojen testosteron /AAS kullanımının testiste yaratmış olduğu histolojik hasarlar ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda, bu ilaçların kullanımına bağlı olarak Leydig hücrelerinde morfolojik bozulma ve sayılarında azalma olduğu gösterilmiştir. İlaç bıraktıktan sonra ise Leydig hücrelerinde proliferasyon olduğu, fakat sayıca eski hale gelemedikleri de gösterilmiştir (24, 25). Ayrıca son dönem spermatidlerin oluşumunda yetersizlik olduğu da saptanmıştır (26). Ayrıca, başka bir çalışmada yüksek dozda nandrolone kullanımına bağlı intratestiküler apoptozis hızının arttığı ve egzersiz ile apoptozisin amplifiye olduğu deneysel bir hayvan modelinde gözlenmiştir. Yine

aynı çalışmada, semen kalitesinde bozulma olduğu da gösterilmiştir (27). Floresan in situ hibridizasyon tekniği kullanılarak spermelerin ultrastrüktürel yapısını inceleyen bir başka klinik çalışmada ise, AAS kullanan olguların spermelerinin XY, 1. ve 9. kromozomlarında disomilerin olduğu ve AAS kullanımının mayotik bölünme esnasında genetik hasara neden olduğu saptanmıştır (28). Tüm bu deneysel ve klinik çalışmalar, eskiden düşünülenin aksine AAS kullanımına bağlı meydana gelen testiküler hasarın tamamen geri dönüşümlü olmadığını, kısmen de olsa erkek üreme sistemi ve spermatogenez üzerine kalıcı bir olumsuz etki bırakabileceğini düşündürmektedir.

Bu olguların tedavisinde eksojen testosteron/AAS kullanımının kesilmesi, tek başına spermatogenezin tekrar başlaması ve fertilizasyon için yeterli olabilmektedir (20). Bu şekilde olguların çoğunda ilacı bıraktıktan 4 – 12 ay sonra sperm parametreleri düzelmektedir (29). Fakat bunun yetersiz kaldığı durumlarda hipogonadotropik hipogonadizmin tedavisinde kullanılan hCG, insan menopozal gonadotropin (hMG) ve hatta rekombinant FSH gibi gonadotropin veya analoglarının tek başına ya da kombine olarak kullanılması ile spermatogenez başarılı bir şekilde başlatılabilmektedir (30, 31). Östrojen reseptör blokörü olan tamoksifen'in hCG ile kombine edilerek kullanılması sonucu endojen testosteron seviyesinin arttığı ve spermatogenezin düzeldiği gösterilmiştir (32). Bir nonsteroidal

anti-östrojen olan klomifen sitrat'ın bu olgularda kullanılması ile de normal seks hormonlarının salınımının uyarılabildiği ve spermatogenezin başlatılabildiği gösterilmiştir (33). Ayrıca, son yıllarda anastazol, letrozol gibi aromataz inhibitörlerinin testosteronun periferde aromatazasyonla östradiole dönüşümünü engelleyerek hipogonadotropik hipogonadizmi veya testosteron/östradiol oranı <10 olan olgularda kan testosteron düzeyindeki azalmayı ve buna bağlı meydana gelecek sperm parametrelerindeki bozulmayı önleyeceğine dair çalışmalar da vardır (34, 35).

Sonuç

AAS kullanımı erkeğin genel beden sağlığı ile birlikte fertilitate yeteneğini de olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Erkeklerde HHT yolağını negatif feedback etki ile olumsuz

etkileyerek testiste ve dolayısı ile sperm parametrelerinde geçici veya bir miktar kalıcı hasara neden olabilmektedir. Her ne kadar kalıcı hasarlanmalar ağır ve uzun süre AAS kullanan olgularda görülse de, olguların çoğunda ilacı bıraktıktan sonraki ilk bir yıl içinde AAS kullanmadan önceki serum hormon ve sperm parametrelerine ve hatta testis hacimlerine ulaşılabilir. Ayrıca, yaygın bilinenin aksine erkek fertilitesi üzerine olan bu olumsuz etkisinin geçici değil, kullanılan AAS'in dozu ve kullanım süresine bağlı olarak kalıcı olabileceği de bu olgulara detaylı bir şekilde anlatılmalı ve ilacı kontrollü bir şekilde bırakması sağlanmalıdır. Bu amaçla bu duruma multidisipliner yaklaşılmalı ve üroloji ve endokrinoloji uzmanları birlikte hareket ederek ve gerekli destekleyici/hormonal tedaviler başlanarak olguların tedavisini ve takibini yapmalıdır.

Kaynaklar

1. de Souza GL, Hallak J. Anabolic steroids and male infertility: a comprehensive review. *BJU international*. 2011;108(11):1860-5.
2. Fronczak CM, Kim ED, Barqawi AB. The insults of illicit drug use on male fertility. *Journal of andrology*. 2012;33(4):515-28.
3. Moss JL, Crosnoe LE, Kim ED. Effect of rejuvenation hormones on spermatogenesis. *Fertility and sterility*. 2013;99(7):1814-20.
4. Maravelias C, Dona A, Stefanidou M, Spiliopoulou C. Adverse effects of anabolic steroids in athletes. A constant threat. *Toxicology letters*. 2005;158(3):167-75.
5. Parr MK, Flenker U, Schanzer W. Sports-related issues and biochemistry of natural and synthetic anabolic substances. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2010;39(1):45-57, viii.
6. Kicman AT. Pharmacology of anabolic steroids. *British journal of pharmacology*. 2008;154(3):502-21.
7. Sjoqvist F, Garle M, Rane A. Use of doping agents, particularly anabolic steroids, in sports and society. *Lancet*. 2008;371(9627):1872-82.
8. Shahidi NT. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. *Clinical therapeutics*. 2001;23(9):1355-90.
9. Nigro N, Christ-Crain M. Testosterone treatment in the aging male: myth or reality? *Swiss medical weekly*. 2012;142:w13539.
10. Parrott AC, Choi PY, Davies M. Anabolic steroid use by amateur athletes: effects upon psychological mood states. *The Journal of sports medicine and physical fitness*. 1994;34(3):292-8.
11. Pope HG, Jr., Katz DL. Psychiatric and medical effects of anabolic-androgenic steroid use. A controlled study of 160 athletes. *Archives of general psychiatry*. 1994;51(5):375-82.
12. Fudala PJ, Weinrieb RM, Calarco JS, Kampman KM, Boardman C. An evaluation of anabolic-androgenic steroid abusers over a period of 1 year: seven case studies. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*. 2003;15(2):121-30.
13. Parkinson AB, Evans NA. Anabolic androgenic steroids: a survey of 500 users. *Medicine and science in sports and exercise*. 2006;38(4):644-51.
14. Graham MR, Davies B, Grace FM, Kicman A, Baker JS. Anabolic steroid use: patterns of use and detection of doping. *Sports Med*. 2008;38(6):505-25.
15. Ko EY, Siddiqi K, Brannigan RE, Sabanegh ES, Jr. Empirical medical therapy for idiopathic male infertility: a survey of the American Urological Association. *The Journal of urology*. 2012;187(3):973-8.
16. Kashkin KB, Kleber HD. Hooked on hormones? An anabolic steroid addiction hypothesis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1989;262(22):3166-70.
17. Tennant F, Black DL, Voy RO. Anabolic steroid dependence with opioid-type features. *The New England journal of medicine*. 1988;319(9):578.
18. Kanayama G, Brower KJ, Wood RI, Hudson JI, Pope HG, Jr. Anabolic-androgenic steroid dependence: an emerging disorder. *Addiction*. 2009;104(12):1966-78.
19. Dohle GR, Smit M, Weber RF. Androgens and male fertility. *World journal of urology*. 2003;21(5):341-5.
20. Gazvani MR, Buckett W, Luckas MJ, Aird IA, Hipkin LJ, Lewis-Jones DI. Conservative management of azoospermia following steroid abuse. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1997;12(8):1706-8.
21. Schurmeyer T, Knuth UA, Belkien L, Nieschlag E. Reversible azoospermia induced by the anabolic steroid 19-nortestosterone. *Lancet*. 1984;1(8374):417-20.
22. Torres-Calleja J, Gonzalez-Unzaga M, DeCelis-Carrillo R, Calzada-Sanchez L, Pedron N. Effect of androgenic anabolic steroids on sperm quality and serum hormone levels in adult male bodybuilders. *Life sciences*. 2001;68(15):1769-74.
23. Bonetti A, Tirelli F, Catapano A, Dazzi D, Dei Cas A, Solito F, et al. Side effects of anabolic androgenic steroids abuse. *International journal of sports medicine*. 2008;29(8):679-87.
24. Feinberg MJ, Lumia AR, McGinnis MY. The effect of anabolic-androgenic steroids on sexual behavior and reproductive tissues in male rats. *Physiology & behavior*. 1997;62(1):23-30.
25. Nagata S, Kurosawa M, Mima K, Nambo Y, Fujii Y, Watanabe G, et al. Effects of anabolic steroid (19-nortestosterone) on the secretion of testicular hormones in the stallion. *Journal of reproduction and fertility*. 1999;115(2):373-9.
26. Grockett BH, Ahmad N, Warren DW. The effects of an anabolic steroid (oxandrolone) on reproductive development in the male rat. *Acta endocrinologica*. 1992;126(2):173-8.
27. Shokri S, Aitken RJ, Abdolvahabi M, Abolhasani F, Ghasemi FM, Kashani I, et al. Exercise and supraphysiological dose of nandrolone decanoate increase apoptosis in spermatogenic cells. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2010;106(4):324-30.
28. Moretti E, Collodel G, La Marca A, Piomboni P, Scapigliati G, Baccetti B. Structural sperm and aneuploidies studies in a case of spermatogenesis recovery after the use of androgenic anabolic steroids. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2007;24(5):195-8.
29. Turek PJ, Williams RH, Gilbaugh JH, 3rd, Lipshultz LI. The reversibility of anabolic steroid-induced azoospermia. *The Journal of urology*. 1995;153(5):1628-30.
30. Gill GV. Anabolic steroid induced hypogonadism treated with human chorionic gonadotropin. *Postgraduate medical journal*. 1998;74(867):45-6.
31. Menon DK. Successful treatment of anabolic steroid-induced azoospermia with human chorionic gonadotropin and human

- menopausal gonadotropin. *Fertility and sterility*. 2003;79 Suppl 3:1659-61.
32. Damber JE, Abramsson L, Ducheck M. Tamoxifen treatment of idiopathic oligozoospermia: effect on hCG-induced testicular steroidogenesis and semen variables. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1989;23(4):241-6.
33. Tan RS, Vasudevan D. Use of clomiphene citrate to reverse premature andropause secondary to steroid abuse. *Fertility and sterility*. 2003;79(1):203-5.
34. Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *The Journal of urology*. 2002;167(2 Pt 1):624-9.
35. Saylam B, Efesoy O, Cayan S. The effect of aromatase inhibitor letrozole on body mass index, serum hormones, and sperm parameters in infertile men. *Fertility and sterility*. 2011;95(2):809-11.