



Effect of isotretinoin consumption on spermatogenesis and semen quality

Efecto del consumo de isotretinoína sobre la espermatogénesis y la calidad seminal

Sofía Alzate Aristizábal,¹ Walter D. Cardona Maya.^{1*}

Abstract

Introduction: the use of isotretinoin, a derivative of vitamin A, to treat severe acne has been reported to have contradictory effects on spermatogenesis and semen quality. This literature review evaluates the impact of isotretinoin on semen quality.

Relevance & discussion: in humans, administration of isotretinoin at therapeutic doses has consistently shown improvement in semen parameters, increasing sperm concentration, motility, and viability. In contrast, studies in other animal models, mainly rats, show reproductive toxicity. Higher doses result in testicular degeneration, increased apoptosis, and reduced Sertoli and Leydig cell populations. Although the concentrations of isotretinoin detected in human semen are low, the known teratogenic potential of the drug highlights the importance of continuing to take strict precautions to prevent fetal exposure, given the severity of the associated congenital malformations.

Conclusion: in conclusion, isotretinoin has specific effects on semen quality, and although better results are observed in humans using low therapeutic doses, data obtained in animal models with high doses suggest possible adverse effects on the reproductive system.

Keywords:

Isotretinoin, Spermatogenesis, Semen, Spermatozoa, Fertility

*Autor de correspondencia:

Walter D. Cardona Maya.
Dirección: Cl. 67 #53-108, Aranjuez, Medellín, Aranjuez, Medellín, Antioquia, Colombia.
Correo electrónico: wdario.cardona@udea.edu.co

Citación: Alzate Aristizábal S. & Cardona Maya W. D. *Efecto del consumo de isotretinoína sobre la espermatogénesis y la calidad seminal. Rev Mex Urol. 2024;85(5) 1-11.*

¹ Universidad de Antioquia, Antioquia, Colombia.

Recepción: 31 de julio de 2025.

Aceptación: 5 de noviembre de 2025.



Resumen

Introducción: el consumo de la isotretinoína, un derivado de la vitamina A, para tratar el acné severo, ha reportado efectos contradictorios sobre la espermatogénesis y la calidad seminal. Esta revisión de la literatura evalúa el impacto de la isotretinoína sobre la calidad seminal.

Relevancia y discusión: en humanos, la administración de isotretinoína en dosis terapéuticas ha demostrado consistentemente una mejoría en los parámetros seminales, incrementando la concentración, la movilidad y la viabilidad espermática. En contraste, los estudios en otros modelos animales, principalmente en ratas, muestran una toxicidad reproductiva. Dosis altas resultan en degeneración testicular, aumento de la apoptosis, reducción de las poblaciones de células de Sertoli y de Leydig. A pesar de que las concentraciones de isotretinoína detectadas en el semen humano son bajas, el conocido potencial teratogénico del fármaco remarca la importancia de continuar con precauciones estrictas para prevenir la exposición fetal.

Conclusión: en conclusión, la isotretinoína tiene efectos específicos sobre la calidad del semen, y aunque mejores resultados se observan en humanos usando dosis terapéuticas bajas, los datos obtenidos en modelos animales con dosis altas sugieren posibles efectos adversos en el sistema reproductivo.

Palabras clave:

Isotretinoína,
Espermatogénesis,
Semen,
Espermatozoides,
Fertilidad

Introducción

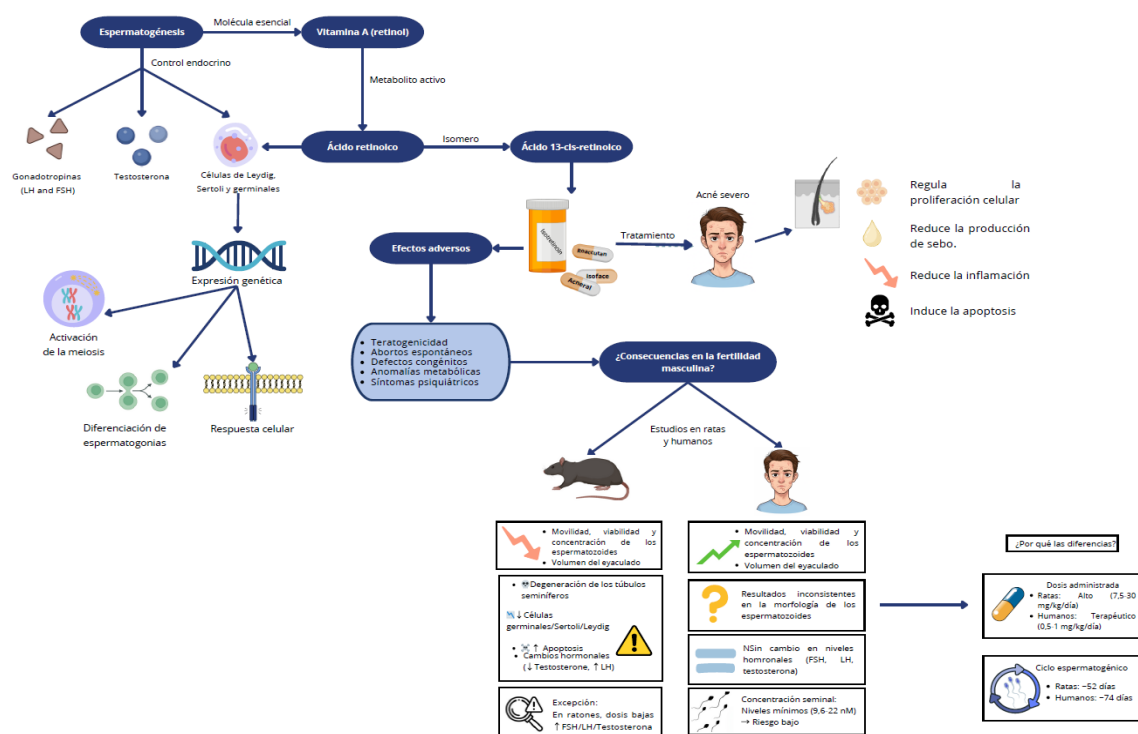
La espermatogénesis, evento en el cual los espermatozoides se forman a partir de la diferenciación de las espermatogonias como resultado de los procesos de meiosis, mitosis y diferenciación celular en los túbulos seminíferos,⁽¹⁾ es un proceso sensible a factores ambientales, agentes químicos, tóxicos y farmacológicos.⁽²⁾

El control endocrino de la espermatogénesis se lleva a cabo a través de la interacción entre las gonadotropinas (hormona luteinizante -LH- y hormona foliculo estimulante -FSH-), los esteroides (testosterona) y las células somáticas del testículo (células de Leydig y células de Sertoli).⁽³⁾

Las células de Sertoli tienen un papel importante en la regulación de la espermatogénesis debido a que mantienen contacto estructural y de señalización con las células germinales.⁽⁴⁾ Específicamente, una de las moléculas indispensable para la gametogénesis es la vitamina A (retinol), debido a que su metabolito activo, el ácido retinoico, actúa en las células germinales y en las células de Sertoli induciendo la expresión de genes que impulsan la diferenciación de las espermatogonias.^(3,5) Tanto la vitamina A, como el ácido retinoico participan en la reproducción, la embriogénesis, la diferenciación, la proliferación y el crecimiento celular.^(6,7)

El ácido retinoico tiene al menos cinco isómeros entre los que se incluye el ácido 13-cis-retinoico el cual ha sido usado comúnmente vía oral como tratamiento para el acné severo,⁽⁸⁾ resistente, nodular y que no responde a la terapia convencional,⁽⁹⁾ es conocido genéricamente como isotretinoína y comercialmente como Roacután, Isoface, Neotrex o Acnoral.⁽¹⁰⁾

Figura 1. Efecto de la isotretinoína sobre la calidad seminal



La figura fue creada con Canva, BioRender y Powerpoint.

La isotretinoína es eficaz para el tratamiento de las enfermedades dermatológicas debido a que reduce el tamaño de las glándulas sebáceas, disminuyendo la excreción de sebo, regulando la proliferación celular, disminuyendo la queratinización y minimizando la respuesta inflamatoria de las citocinas.⁽¹¹⁾ Diversos estudios han demostrado que el mecanismo de acción de este fármaco es inducir la apoptosis en las células de las glándulas sebáceas,⁽¹²⁻¹⁴⁾ provocando reacciones citotóxicas que pueden afectar negativamente el ciclo celular a través de mecanismos apoptóticos y necróticos celulares.^(15,16)

Sin embargo, la isotretinoína está asociada con efectos adversos que incluyen síntomas psiquiátricos y anormalidades metabólicas y específicamente en el ámbito reproductivo,⁽⁹⁾ las investigaciones generalmente están enfocadas en los efectos teratogénicos durante el embarazo.⁽¹³⁾ Existen resultados contradictorios sobre la relación de la isotretinoína sobre la calidad seminal, algunos proponen un efecto negativo sobre la calidad seminal,^(2,17) mientras que en otros se observa un efecto positivo.^(18,19) Incluso en la práctica médica se recomienda que los pacientes bajo esta terapia utilicen protección en sus relaciones sexuales mientras que la mujer está en gestación,⁽²⁰⁾ aunque en otras ocasiones se recomienda a los hombres que planean fecundar que no es necesario interrumpir la terapia pues el volumen de medicamento que es transferido a la mujer por medio de las relaciones sexuales es muy bajo (aproximadamente un millón de veces más bajo que la dosis de 40 mg vía oral), pues su eliminación es predominante en orina y en heces fecales.⁽²¹⁾

Por lo tanto, el objetivo de esta revisión narrativa de la literatura es evaluar el impacto de la isotretinoína sobre la calidad seminal.

Efectos de la isotretinoína sobre la calidad seminal: evidencia en humanos

Una de las principales razones por las que se propone que la isotretinoína produce infertilidad en los hombres, es que su administración en altas dosis ocasiona degeneración testicular e inhibición del espermatogénesis en otros modelos animales.^(22,23) Sin embargo, los estudios realizados en humanos generalmente sugieren que la isotretinoína tiene un efecto positivo en la calidad seminal (ver Tabla 1).^(18,24-28)

Tabla 1. Estudios en humanos y otros modelos animales

Población de estudio	Dosis	Efecto sobre la calidad seminal	Otros resultados	Referencia
46 hombres	0,5 - 1,0 mg/kg por 6 meses (dosis acumulada 120 mg/kg).	Cambios positivos en concentración, movilidad, viabilidad y volumen del eyaculado. Cambios negativos en morfología.	Cambios más pronunciados en pacientes con varicocele.	(27)
81 hombres	0,5 - 1,0 mg/kg por 6 meses (dosis acumulada 120 mg/kg).	Cambios positivos en movilidad, concentración y viabilidad.	Sin cambios en los niveles hormonales.	(24)
16 hombres	20 mg 2 veces/día por 20 semanas.	Cambios positivos en concentración y morfología.	Sin cambio en la movilidad.	(18)
40 hombres	dosis acumulada 120mg en 6 meses.	Cambios positivos en concentración, movilidad y morfología.	Sin cambio en la viabilidad.	(25)
30 hombres	20 mg dos veces al día entre 6 y 9 meses.	Aumento en la producción de espermatozoides.	Sin cambios en la concentración de testosterona y FSH.	(28)
9 hombres	20 mg dos veces al día por 32 semanas.	Aumento en la producción de espermatozoides.	Sin cambios en la concentración de testosterona, LH y FSH.	(26)
24 ratas	7,5 y 30 mg/kg/día por 8 semanas.	Cambios negativos en movilidad y concentración.	Afecta los diámetros de los túbulos seminíferos, grosor del epitelio germinal y aumenta el índice apoptótico. Sin efecto en los niveles de testosterona.	(2)
30 ratas	1mg/kg/día por 46 días.	Cambios negativos en morfología.	Afecta los órganos reproductivos, la espermatogénesis y la porción endocrina de los testículos, disminución en las células de Sertoli, Leydig, germinales y testosterona.	(17)
12 ratas	1mg/kg/día por 21 días.	Cambios negativos en concentración y morfología.	Disminución en niveles de testosterona y aumento en la LH sérica, afecta los túbulos seminíferos, presencia de células apoptóticas.	(29)
90 ratones	40mg por 6 semanas	Induce la espermatogénesis.	Aumento en niveles de testosterona, FSH y LH	(19)
20 ratas	5 - 20 mg/kg/día por 7 días	Cambios negativos en viabilidad, movilidad, concentración y morfología.	Sin cambio sobre la testosterona, FSH y LH.	(30)

Específicamente, algunos estudios han determinado un efecto positivo de la terapia sistémica con isotretinoína: aumento de la concentración espermática,^(18,24-28) de la viabilidad,^(24,27) de la movilidad espermática,^(24,25,27) e incremento en el volumen de eyaculado,⁽²⁷⁾ sin embargo con relación a la morfología existen resultados contradictorios, en unos estudios se observa un incremento en el número de espermatozoides normales,^(18, 25) mientras que en otros se observa una disminución.^(18,24,25,27)

Al tratar hombres infértiles oligozoospermicos con 20 mg de isotretinoína dos veces al día durante veinte semanas se aumentó la concentración espermática ($p = 0,006$) y la morfología normal de los espermatozoides ($p = 0,056$), produciéndose incluso durante el estudio embarazos y nacimientos,⁽¹⁸⁾ resultados similares fueron reportados por otros investigadores en hombres con azoospermia.^(26,28) Basados en estos resultados se postuló la hipótesis que la biosíntesis de ácido retinoico a partir de vitamina A es disminuida en los hombres con infertilidad, lo que impediría la acumulación de las concentraciones necesarias para la espermatogénesis.⁽¹⁸⁾ Incluso, se ha determinado que los hombres infértiles presentan concentraciones inferiores de aldehído deshidrogenasa-1A2, enzima responsable de la biosíntesis de ácido retinoico en las células germinales mediante la oxidación de la vitamina A.⁽²⁹⁾

De otro lado, al evaluar el efecto de la isotretinoína sobre los niveles hormonas esenciales en la espermatogénesis (FSH, la LH y la testosterona),⁽³⁾ se evidenció que en hombres que eran tratados con 0,5 - 1mg/kg de isotretinoína durante seis meses no variaron los niveles hormonales (testosterona $p = 0,79$, LH $p = 0,69$ y FSH $p = 0,78$) aunque los parámetros

del espermograma cambiaron positivamente ($p < 0,05$), lo que permitió postular que no es un efecto sobre el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, sino que posiblemente se debe a efectos regenerativos y proliferativos de la isotretinoína sobre los testículos.⁽²⁴⁾

Incluso, el uso de la isotretinoína (20 mg dos veces al día durante mínimo seis meses) como tratamiento para la azoospermia no obstructiva y la criptoospermia induce la producción y la eyaculación de espermatozoides en estos pacientes, eliminando la necesidad de procedimientos complejos e invasivos para la recuperación de espermatozoides.^(27,29)

De otro lado, evidencia reciente, demostró que después del tratamiento durante tres meses con isotretinoína, los niveles plasmáticos de fósforo, magnesio y zinc aumentaron mientras que las concentraciones plasmáticas de potasio disminuyeron.⁽³⁰⁾ Los autores proponen que es necesario evaluar continuamente la seguridad y la eficacia del tratamiento con isotretinoína con el propósito de mitigar los efectos secundarios asociados a la homeostasis de estos oligoelementos y el consumo prolongado de isotretinoína (diarrea, piel seca, pérdida de cabello, fatiga), además de posibles trastornos de la función renal.

Calidad seminal: isotretinoína en otros modelos animales

La mayoría de los estudios realizados en otros modelos animales han demostrado que la isotretinoína tiene un efecto negativo sobre los parámetros seminales,^(2,17,31,32) afecciones en los túbulos seminíferos,^(2,17,31) aumento en el índice de células apoptóticas,^(2,31) disminución en las células de Sertoli, en las células de Leydig y en

las células germinales,⁽¹⁷⁾ además de alteraciones en los niveles hormonales.^(17,19,31)

La administración de isotretinoína (7,5 y 30 mg/kg/día) inducen una alteración, dosis dependiente, del espermatogénesis, afectando la movilidad y la viabilidad espermática en ambas concentraciones respecto al grupo control ($p < 0,001$) y alteración en la concentración espermática a la dosis más alta ($p < 0,05$).⁽²⁾ Adicionalmente, se observó alteración en los diámetros de los túbulos seminíferos, cambios en el grosor del epitelio germinal y aumento del índice apoptótico respecto al grupo control ($p < 0,001$), posiblemente debido a la activación de mecanismos de regulación natural del organismo para prevenir la teratogenicidad del medicamento.⁽²⁾ Postulado que contradice lo sugerido por estudios en humanos que argumentan que los efectos causados por la isotretinoína sobre la calidad seminal,⁽²⁴⁾ se deben a un aumento en la proliferación y regeneración celular, remarcando las discrepancias existentes en los hallazgos de estudios entre ratas y hombres.

De otro lado, un estudio realizado en ratas demostró que la exposición paterna durante 45 días a isotretinoína (1mg/kg/día) demostró disminución en las células de Sertoli y en las células Leydig, disminución en la producción de testosterona, alteración de la morfología espermática y malformaciones congénitas en la descendencia.⁽¹⁷⁾ Resultados similares se han observado al tratar ratas con una dosis de 1mg/kg/día de isotretinoína durante 21 días, se observó una disminución de la testosterona ($p < 0,001$) y un aumento de la LH ($p = 0,001$), lo que podría desencadenar un proceso anormal de espermatogénesis.⁽³¹⁾ Incluso, se ha reportado en ratas, una disminución en los parámetros seminales a los siete días de tratamiento con isotretinoína.⁽³²⁾

En contraste, en una investigación realizada en ratones, tratados durante 6 semanas con una dosis de 40 mg/kg, propuso que la isotretinoína induce la espermatogénesis debido a que se evidenció que los niveles de FSH ($p = 0,002$), LH ($p = 0,002$) y testosterona ($p = 0,004$) aumentaron en comparación al grupo control, por lo que los autores sugieren que las dosis no tóxicas de isotretinoína pueden ser beneficiosas para los pacientes que tienen un recuento bajo de espermatozoides causado por alteraciones en la espermatogénesis.⁽¹⁹⁾

Isotretinoína y los parámetros seminales ¿por qué las discrepancias entre humanos y otros animales?

El proceso general de la espermatogénesis es altamente conservado en algunos aspectos entre especies, sin embargo, muchas características son únicas y específicas de cada especie, incluyendo el momento del proceso de diferenciación y la morfología de los espermatozoides.^(33,34)

En ratas el proceso completo de desarrollo desde la célula madre hasta convertirse en espermatozoide toma alrededor de 52 días, mientras que en humanos, el desarrollo espermático toma más de veinte días adicionales para completarse,⁽³⁵⁾ lo que implica que los efectos causados por agentes externos, como la isotretinoína, se manifiesten con mayor rapidez y sean significativos en ratas con dosis del medicamento que podrían no ser tan evidentes en los humanos en un periodo de tiempo similar al usado en los ensayos con ratas, los efectos que tardan semanas en manifestarse en estos animales podrían tardar meses en aparecer en humanos por la diferencia de duración

del ciclo espermatogénico.⁽³⁵⁾ Adicionalmente, otro factor importante al comparar los estudios en ratas y humanos es la dosis de isotretinoína administrada durante el tratamiento, la dosis acumulada es mayor en ratas que en humanos. Los estudios en humanos utilizan dosis terapéuticas típicas (0,5 a 1,0 mg/kg/día) que resultan en dosis acumuladas de aproximadamente 120 mg en 6 meses,^(24, 25, 27) mientras que en ratas se utilizaron dosis más altas cuando se considera el ajuste por peso corporal, empleando dosis hasta de 7,5 a 30 mg/kg/día durante 8 semanas, alcanzando dosis acumuladas de 420 a 1680 mg/kg.⁽²⁾ Finalmente, el tiempo de exposición podría generar estas variaciones, mientras que en ratas la exposición al fármaco se limita, generalmente, a pocas semanas,^(2,17,19,31) en humanos suele extenderse por seis meses.^(24,25,27)

Isotretinoína en semen

Se ha reportado la presencia de isotretinoína en el semen de individuos bajo tratamiento, con concentraciones de alrededor de $9,6 \pm 2,4$ nM, aunque con máximas de 22 nM.^(18,36) Este semen con isotretinoína, durante las relaciones sexuales, llega al tracto reproductivo femenino llevando el medicamento a la vagina, la cual podría desencadenar efectos adversos relacionados con el embarazo debido a la exposición fetal a la isotretinoína, la cual independiente de la dosis, en cualquier época de la gestación puede ser teratogénica.⁽³⁷⁾

Existe alto riesgo que ocurran abortos espontáneos cuando se producen embarazos durante el tratamiento en mujeres y en caso de que el embarazo continúe el feto podría presentar malformaciones graves como alteraciones

craneofaciales, cardiovasculares, del sistema nervioso central, espina bífida y acortamiento de las extremidades,⁽³⁸⁾ incluso los hijos sin malformaciones aparentes en su mayoría presentan función neuropsicológica deteriorada y retraso mental.⁽³⁹⁾

Conclusión

La isotretinoína sistémica muestra efectos controversiales según la especie y la dosis empleada en los estudios. En humanos, la dosis terapéutica mejora parámetros seminales como la concentración, la movilidad y la viabilidad espermática, especialmente en pacientes con alteraciones como oligozoospermia o varicocele, sin afectar significativamente los niveles hormonales. Mientras que, en modelos animales, dosis más altas provocan daño testicular, apoptosis celular y desequilibrios hormonales. Finalmente, aunque la concentración de isotretinoína presente en semen es baja, su potencial teratogénico justifica precauciones durante el tratamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Referencias

1. Bassas L. Espermatogénesis e infertilidad. *Revista Iberoamericana de fertilidad*. 2001;18(4): 11–17.
2. Cirakoglu A, Onder S, Hancı H, Benli E, Yüce A, Kasko Arici Y, et al. Does isotretinoin affect spermatogenesis in the long term? A rat model. *Archivio Italiano Di Urologia, Andrologia: Organo Ufficiale [di] Societa Italiana Di Ecografia Urologica E Nefrologica*. 2023;95(3): 11502. <https://doi.org/10.4081/aiua.2023.11502>.
3. Hogarth CA, Griswold MD. The key role of vitamin A in spermatogenesis. *The Journal of Clinical Investigation*. 2010;120(4): 956–962. <https://doi.org/10.1172/JCI41303>.
4. Sharpe RM, McKinnell C, McLaren T, Millar M, West TP, Maguire S, et al. Interactions Between Androgens, Sertoli Cells and Germ Cells in the Control of Spermatogenesis. In: Verhoeven G, Habenicht UF (eds) *Molecular and Cellular Endocrinology of the Testis*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1994. p. 115–142. https://doi.org/10.1007/978-3-662-22189-1_6.
5. Zhao Y, Deng S, Li C, Cao J, Wu A, Chen M, et al. The Role of Retinoic Acid in Spermatogenesis and Its Application in Male Reproduction. *Cells*. 2024;13(13). <https://doi.org/10.3390/cells13131092>.
6. Gudas LJ. Retinoids induce stem cell differentiation via epigenetic changes. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2013;24(10–12): 701–705. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2013.08.002>.
7. Blomhoff R, Blomhoff HK. Overview of retinoid metabolism and function. *Journal of Neurobiology*. 2006;66(7): 606–630. <https://doi.org/10.1002/neu.20242>.
8. Kunchala SR, Suzuki T, Murayama A. Photoisomerization of retinoic acid and its influence on regulation of human keratinocyte growth and differentiation. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*. 2000;37(2): 71–76.
9. Kapała J, Lewandowska J, Placek W, Owczarczyk-Saczonek A. Adverse Events in Isotretinoin Therapy: A Single-Arm Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(11): 6463. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116463>.
10. Khalil NY, Darwish IA, Al-Qahtani AA. Isotretinoin. *Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology*. 2020;45: 119–157. <https://doi.org/10.1016/b.s.podrm.2019.10.005>.
11. Paichitrojjana A, Paichitrojjana A. Oral Isotretinoin and Its Uses in Dermatology: A Review. *Drug Design, Development and Therapy*. 2023;17: 2573–2591. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S427530>.
12. Melnik BC. Apoptosis May Explain the Pharmacological Mode of Action and Adverse Effects of Isotretinoin, Including Teratogenicity. *Acta Dermato-Venereologica*. 2017;97(2): 173–181. <https://doi.org/10.2340/00015555-2535>.
13. Draghici CC, Miulescu RG, Petca RC, Petca A, Dumitrașcu MC, Șandru F. Teratogenic effect of isotretinoin in both fertile females and males (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021;21(5): 534. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9966>.
14. Reigada C, Valera-Vera EA, Sayé M, Errasti AE, Avila CC, Miranda MR, et al. Trypanocidal Effect of Isotretinoin through the Inhibition of Polyamine and Amino Acid Transporters in *Trypanosoma cruzi*. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2017;11(3): e0005472. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005472>.
15. Silva FSG, Oliveira H, Moreiras A, Fernandes JC, Bronze-da-Rocha E, Figueiredo A, et al. The in vitro and in vivo genotoxicity of isotretinoin

- assessed by cytokinesis blocked micronucleus assay and comet assay. *Toxicology in vitro: an international journal published in association with BIBRA*. 2013;27(2): 900–907. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2013.01.002>.
16. Al-Othman SI, Bin-Jumah MN, Alkosome RA. Deleterious Effects of Perinatal Exposure to Isotretinoin Drug on the Offspring of Pregnant Mice. *International Journal of Pharmacology*. Invalid date;15(6): 706–715. <https://doi.org/10.3923/ijp.2019.706.715>.
17. Bispo ACC, Galvão TC, Tamoyese VM, Costa GA, Ramos SP, Salles MJS. Effects of Isotretinoin on the Reproduction of Pubertal Male Mice and Malformations in the Offspring. *American Journal of Biomedical Sciences*. 2017; 225–236. <https://doi.org/10.5099/aj170400225>.
18. Amory JK, Ostrowski KA, Gannon JR, Berkseth K, Stevison F, Isoherranen N, et al. Isotretinoin administration improves sperm production in men with infertility from oligoasthenozoospermia: a pilot study. *Andrology*. 2017;5(6): 1115–1123. <https://doi.org/10.1111/andr.12420>.
19. Kumaş M, Eşrefoğlu M, Kumaş M, Eşrefoğlu M. Investigation of the Effects of Isotretinoin on Spermatogenesis in Balb/c Mice. *Bezmialem Science*. 2020; <https://doi.org/10.14235/bas.galenos.2019.2542>.
20. Millsop JW, Heller MM, Eliason MJ, Murase JE. Dermatological medication effects on male fertility. *Dermatologic Therapy*. 2013;26(4): 337–346. <https://doi.org/10.1111/dth.12069>.
21. Khoo KC, Reik D, Colburn WA. Pharmacokinetics of isotretinoin following a single oral dose. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1982;22(8–9): 395–402. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1982.tb02692.x>.
22. Kamm JJ. Toxicology, carcinogenicity, and teratogenicity of some orally administered retinoids. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1982;6(4 Pt 2 Suppl): 652–659. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(82\)70054-4](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(82)70054-4).
23. Stinson SF, Reznik-Schüller H, Reznik G, Donahoe R. Atrophy induced in the tubules of the testes of Syrian hamsters by two retinoids. *Toxicology*. 1980;17(3): 343–353. [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(80\)90015-3](https://doi.org/10.1016/0300-483x(80)90015-3).
24. Çınar L, Kartal D, Ergin C, Aksoy H, Karadag MA, Aydın T, et al. The effect of systemic isotretinoin on male fertility. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2016;35(4): 296–299. <https://doi.org/10.3109/15569527.2015.1119839>.
25. Eyada MMK, Mostafa RM, Mahgoub SR, Azab M. Effect of systemic isotretinoin on semen parameters and sperm ultrastructure in male patients treated for acne vulgaris : An electron microscope study. *Human Andrology*. 2020;10(Published Articles): 1–9. <https://doi.org/10.21608/ha.2020.37010.1066>.
26. Amory JK, Muller CH, Walsh TJ. Isotretinoin for the treatment of nonobstructive azoospermia: a pilot study. *Asian Journal of Andrology*. 2021;23(5): 537. https://doi.org/10.4103/aja.aja_18_21.
27. Gurel A, Gurel G, Fırat F, Özgül E, Türkoglu IND, Aladag T, et al. Effect of systemic isotretinoin therapy on semen parameters. *Annals of Medicine*. 2023;55(1): 2207038. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2207038>.
28. Jessup CM, Amory JK, Turek PJ. Treatment with isotretinoin can improve de novo sperm production in nonobstructive azoospermia or cryptozoospermia. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2025;42(8): 2793–2799. <https://doi.org/10.1007/s10815-025-03567-6>.
29. Al-Shahed FAZN, Shoeb HH, El-Shawwa MM. Effect of isotretinoin (Netlook) on the

- testis of adult male albino rats and the role of omega 3 supplementation: A histological and biochemical study. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2022;26(20): 5213–5221. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17546>.
30. Khalil A, Daradkeh M, Alrabie A, Abo Siam H. Assessment of the In Vivo Reprotoxicity of Isotretinoin in Sprague-Dawley Male Rat. *Current Drug Discovery Technologies*. 2024;21(1): e160823219865. <https://doi.org/10.2174/1570163820666230816155855>.
31. Arnold SL, Kent T, Hogarth CA, Schlatt S, Prasad B, Haenisch M, et al. Importance of ALDH1A enzymes in determining human testicular retinoic acid concentrations. *Journal of Lipid Research*. 2015;56(2): 342–357. <https://doi.org/10.1194/jlr.M054718>.
32. Akman TC, Yazici M, Atila A, Mertoglu C. Analysis of Isotretinoin-Induced Alterations in the Levels of Plasma Trace Elements: Investigation of the Relationship Between Magnesium, Phosphorus, Potassium, Zinc, and Treatment-Related Side Effects. *Biological Trace Element Research*. 2024;202(11): 4858–4868. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-04053-9>.
33. Clouthier DE, Avarbock MR, Maika SD, Hammer RE, Brinster RL. Rat spermatogenesis in mouse testis. *Nature*. 1996;381(6581): 418–421. <https://doi.org/10.1038/381418a0>.
34. Jan SZ, Hamer G, Repping S, de Rooij DG, van Pelt AMM, Vormer TL. Molecular control of rodent spermatogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2012;1822(12): 1838–1850. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.02.008>.
35. Gilbert SF, Gilbert SF. *Biología del desarrollo*. 6.^a. Sinauer Associates; 2000.
36. Schmitt-Hoffmann AH, Roos B, Sauer J, Brown T, Weidekamm E, Meyer I, et al. Low levels of alitretinoin in seminal fluids after repeated oral doses in healthy men. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2011;36 Suppl 2: 12–17. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2011.04032.x>.
37. Choi JS, Koren G, Nulman I. Pregnancy and isotretinoin therapy. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2013;185(5): 411–413. <https://doi.org/10.1503/cmaj.120729>.
38. Dai WS, LaBraico JM, Stern RS. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1992;26(4): 599–606. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(92\)70088-w](https://doi.org/10.1016/0190-9622(92)70088-w).
39. Sladden MJ, Harman KE. What Is the Chance of a Normal Pregnancy in a Woman Whose Fetus Has Been Exposed to Isotretinoin? *Archives of Dermatology*. 2007;143(9): 1187–1188. <https://doi.org/10.1001/archderm.143.9.1187>.