

## مقاله پژوهشی

## مقایسه تغییرات پارامترهای آنالیز مایع منی به دنبال تجویز دو داروی ایمونوساپرسیو تاکرولیموس و سیکلوسپورین در مردان تحت پیوند کلیه

علی راموز<sup>۱</sup>، مهدیه حسینی<sup>۱\*</sup>، بدالله احمدی عصر بدر<sup>۲</sup>

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی و دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲- گروه ارولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۱۱/۱۵

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۰۷/۱۲

## چکیده

زمینه و هدف: هدف از این مطالعه، بررسی میزان تغییرات پارامترهای آنالیز مایع منی در بیماران پیوند کلیه تحت درمان با داروهای ایمونوساپرسیو است. مواد و روش‌ها: تمامی بیماران مرد که عمل پیوند کلیه انجام داده و تحت درمان با رژیم تاکرولیموس یا سیکلوسپورین قرار گرفتند، وارد مطالعه شدند. آزمایش‌های منی بیماران، تحت آنالیز از نظر تعداد و حرکت اسپرم‌ها قرار گرفت. نتایج: میانگین شمارش تعداد اسپرم‌ها در هر دو گروه سیکلوسپورین و تاکرولیموس قبل از عمل و شروع درمان به ترتیب  $1/73 \times 10^6$  و  $2/08 \times 10^6$  و بعد از عمل  $1/2 \times 10^6$  و  $1/22 \times 10^6$  بود که مقایسه این مقادیر نشان‌دهنده کاهش معنی‌دار تعداد اسپرم‌ها در این بیماران بود ( $P=0.008$ ) ( $P=0.002$ ). میانگین درصد اسپرم‌های متحرک بیماران تحت درمان با سیکلوسپورین و تاکرولیموس قبل از عمل و شروع درمان به ترتیب  $45/10\%$  و  $46\%$  بود که بعد از عمل این مقادیر به  $40/50\%$  و  $38\%$  کاهش یافته بود که نشان‌دهنده کاهش معنی‌دار تحرک اسپرم‌ها بود ( $P=0.002$ ) ( $P=0.001$ ). میزان تحرک اسپرم‌های بیماران تحت درمان با سیکلوسپورین به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ( $P=0.022$ ). نتیجه‌گیری: تاکرولیموس به‌طور معنی‌داری بیش از داروی سیکلوسپورین سبب کاهش تحرک اسپرم‌ها در افراد تحت درمان می‌شوند.

کلمات کلیدی: ناباروری، سیکلوسپورین، اسپرموگرام، تاکرولیموس

## مقدمه

۲/۳ از بیماران، سطح تستوسترون در حد هیپوگنادیسم داشته باشند (۳-۵).

پیوند کلیه موفقیت‌آمیز می‌تواند باعث برگشت میل جنسی، توانایی نعوظ و در نهایت توانایی باروری شود و همچنین بعد از ۳-۱۲ ماه می‌تواند باعث بازگشت سطح پلاسمایی تستوسترون، اندروژن، FSH و LH به سطح نرمال خود شود؛ اما باین وجود قادر به بازگرداندن کامل هیپوگنادیسم اورمیک به حالت طبیعی و همچنین بهبود کامل عملکرد توبول سمینیر نیست (۴-۷). علی‌رغم تأثیر انکارناپذیر پیوند کلیه در بازگشت باروری بیماران ESRD، تأثیرات نامناسب رژیم‌های دارویی immunosuppressive بر روی کبد، کلیه و از همه مهم‌تر سیستم تناسلی، زمینه توجهات زیادی را به این مقوله فراهم آورده است (۸). رژیم‌های دارویی مورداستفاده در بیماران بعد از پیوند کلیه

باروری و تجدید نسل بشر از اهمیت زیادی جهت رفاه ملی و همچنین احساس خوشبختی و رضایت شخصی برای خود انسان‌ها، برخوردار است. هیپوگنادیسم اورمیک به‌عنوان یکی از عوارض End stage renal diseases (ESRD) و نارسایی‌ها و آسیب‌های کلیه مانند تروما می‌تواند باعث عوارضی همچون اختلالات نعوظ، کاهش میل جنسی و در نهایت ناباروری شوند که در اثر اختلال در اسپرماتوژنز در سلول‌های لایدیگ بیضه‌ها است (۱-۳). هرچند همودیالیز به‌صورت محدود باعث بهبودی‌هایی در زمینه اسپرماتوژنز می‌شود اما اختلال در چرخه hypothalamic-pituitary-gonadal و همچنین کلیرانس هورمون تستوسترون در حین دیالیز، باعث می‌شود که در حدود

\* نویسنده مسئول: مهدیه حسینی، کمیته تحقیقات دانشجویی و دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
Email: mahdiehosseini1991@gmail.com



بیمارانی که در خلال مطالعه نقص یا کمبود در اطلاعات موردنیاز را داشتند از مطالعه خارج شدند.

جهت انجام آزمایش اسپرموگرام، پس از تهیه نمونه موردنیاز توسط بیمار در محل آزمایشگاه یا مکان دیگر، نمونه در زمان کمتر از ۳۰ دقیقه تحویل داده شد و تحت آنالیز از نظر تعداد و حرکت اسپرمها قرار گرفت. با توجه به انجام مطالعه و بستری بیماران در بیمارستان امام رضا تبریز، در هر نوبت تمامی آزمایشها در آزمایشگاه مرکزی بیمارستان مذکور و تمامی آنها توسط فرد واحد انجام شد و نتیجه آزمایش گزارش گردید. معیارهای آزمایشگاهی استاندارد برای آزمایشهای مذکور با استفاده از مقادیر مرجع آزمایشگاهی تعیین شد. بهطوری که محدوده‌ی طبیعی کراتینین بین ۰/۷ تا ۱/۵، میزان طبیعی تعداد اسپرمها بیش از ۲۰ میلیون در هر میلی‌لیتر مایع منی و میزان تحرک طبیعی اسپرمها نیز به صورت مجموع اسپرمهای متحرک پیش‌رونده (A) و متحرک غیر پیش‌رونده (B) بیش از ۵۰٪ در نظر گرفته شد. آزمایش منی بیماران پس از ۳ روز پرهیز از انزال انجام گرفت. در هر نوبت، دو آزمایش منی به فاصله یک ماه از یکدیگر انجام شد که میانگین نتایج دو نوبت به عنوان نتایج قبل از عمل و بعد از عمل مدنظر گرفته شدند. اولین آزمایش منی مورد استفاده بیماران، مربوط به پیش از شروع رژیم‌درمانی ایمونوسپرسیو پروفیلاکتیک قبل از عمل در نظر گرفته شد. آزمایش پس از عمل بیماران نیز، پس از تکمیل رژیم‌های درمانی ایمونوسپرسیو به عمل آمد.

پس از جمع‌آوری اطلاعات موردنیاز، در ابتدا تفاوت‌ها جهت بررسی امکان مقایسه دو گروه دریافت‌کننده درمان‌های متفاوت مطالعه گردید. سپس، مقایسه میزان باروری بیماران تحت پیوند کلیه با بهره‌گیری از یافته‌های حاصل از آزمایش آنالیز اسپرم بیماران در هر دو گروه انجام شد. بهطوری که معیارهای آزمایشگاهی فوق‌الذکر حاصل از آنالیز مایع منی، در هر گروه به‌طور جداگانه قبل و بعد از عمل محاسبه گردید و جهت مشاهده تأثیر داروها بر روند فعالیت غدد جنسی، این مقادیر با یکدیگر مقایسه شدند. پس از آن برای آگاهی از میزان اثر این داروها در کاهش باروری بیماران پس از پیوند کلیه، به مقایسه مقادیر فوق بین دو گروه تحت درمان با رژیم‌های متفاوت پرداخته شد.

جهت بررسی‌های آماری از روش‌های آماری توصیفی (فراوانی، درصد، میانگین  $\pm$  انحراف معیار) استفاده شد. جهت انجام مقایسه یافته‌های کمی در بیماران یک گروه از آزمون

به طرق مختلف باعث تأثیرگذاری در اسپرماتوژنز می‌شود که به‌عنوان مثال رژیم دارویی گلوکوکورتیکوئید از طریق تأثیر روی گیرنده‌های استروئیدی گنادی و همچنین مهار سیستم مرکزی، رژیم دارویی Tacrolimus و cyclosporine از طریق اثر توکسیک روی سلول‌های لایدیگ و رژیم دارویی Target of Rapamycin (Sirolimus) inhibitor TOR-I از طریق بلوک اسپرماتوژنز می‌توانند تأثیر گذاشته و حتی در موارد شدید باعث الیگو و حتی آزو اسپرم شدن بیماران گردد (۹-۱۲).

با توجه به پژوهش‌های اندک در این زمینه و با در نظر گرفتن این مهم که در حال حاضر ۴۰-۳۰٪ مردان تحت پیوند کلیه، زیر ۵۰ سال می‌باشند، این مطالعه به بررسی میزان شیوع ناباروری در بیماران تحت پیوند کلیه دریافت‌کننده داروهای ایمونوسپرسیو و همچنین مقایسه تأثیرات رژیم‌های دارویی TOR-I و سیکلوسپورین بر روی باروری و ناباروری بعد از پیوند پرداخته است.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه آینده‌نگر، تمامی بیماران مرد ۲۰ تا ۵۰ ساله که از انتهای سال ۱۳۹۱ تا پایان ۱۳۹۲ تحت عمل پیوند کلیه در بخش ارولوژی و پیوند کلیه بیمارستان امام رضا تبریز قرار گرفته بودند و متعاقب آن تحت درمان ایمونوسپرسیو با رژیم target of rapamycin inhibitor TOR-I یا Cyclosporin قرار گرفتند، وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج برای بیماران سن بیش از ۵۰ سال و دریافت رژیم‌درمانی به‌جز رژیم‌های مذکور در نظر گرفته شد. در ابتدا، اطلاعات دموگرافیک افراد مورد مطالعه شامل سن و جنس جمع‌آوری گردید. پس از آن کلیه بیماران مورد مطالعه، مورد بررسی و آزمایش‌های لازم اعم از تست‌های عملکردی کلیه (Cr) و آنالیز منی قرار گرفتند که اطلاعات بیماران همراه با نتایج آنان با استفاده از پرونده بالینی و نتایج آزمایش‌ها در ویژگی‌های صورت گرفته به‌طور کامل ثبت گردید. همچنین اطلاعات مربوط به علت زمینه‌ای بیماری و نیاز به پیوند کلیه شامل نارسایی کلیوی حاد یا مزمن و یا تروما به‌طور کامل ثبت شد. هیچ نوع مداخله اضافی از طرف محققین بر روی بیماران صورت نگرفت. همچنین، جزئیات انجام مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز مورد تأیید قرار گرفت. از کلیه بیماران شرکت‌کننده در مطالعه رضایت‌نامه‌ی آگاهانه اخذ گردید و کلیه اطلاعات بیماران به‌صورت محرمانه حفظ شد.

جدول ۱- اطلاعات دموگرافیک بیماران و نتایج آنالیز مایع منی در بیماران هر دو گروه

متغیر	گروه درمان با سیکلوسپورین	گروه درمان با تاکرولیموس
سن	۳۹/۴۵ ± ۹/۰۶	۴۳/۸۳ ± ۱۲/۷۴
علت نیاز به	تروما	تروما
پیوند	نارسایی کلیه	نارسایی کلیه
کراتینین	۲/۷۶ ± ۰/۸۴	۲/۱۳ ± ۰/۶۳
تعداد	قبل از پیوند	قبل از پیوند
اسپرما	بعد از پیوند	بعد از پیوند
میزان	قبل از پیوند	قبل از پیوند
تحرك	بعد از پیوند	بعد از پیوند
اسپرما	بعد از پیوند	بعد از پیوند
(درصد)		

درصد اسپرم‌های متحرک بیماران تحت درمان با سیکلوسپورین قبل از عمل و شروع درمان سرکوب‌کننده ایمنی ۴۵/۱۰٪ بود که بعد از عمل این مقدار به ۴۰/۵۰٪ کاهش یافته بود. مقایسه این دو مقدار نیز نشان‌دهنده‌ی کاهش معنی‌دار تحرک اسپرم‌ها به دنبال درمان سیکلوسپورین در بیماران بود ( $P=0.001$ ).

در بررسی نتایج آزمایش‌های بیماران تحت درمان با تاکرولیموس، میانگین شمارش تعداد اسپرم‌ها قبل از عمل و شروع درمان سرکوب‌کننده ایمنی  $2/08 \times 10^6$  و بعد از عمل  $1/22 \times 10^6$  بود که روش Paired t-test کاهش معنی‌دار تعداد اسپرم‌ها در این بیماران را نشان داد ( $P=0.002$ ). از طرفی، میانگین درصد اسپرم‌های متحرک بیماران تحت درمان با تاکرولیموس، پیش از عمل و شروع درمان سرکوب‌کننده ایمنی ۴۶٪ بود که بعد از پیوند کلیه این مقدار به ۳۸٪ کاهش یافته که مقایسه این دو مقدار نیز حاکی از کاهش معنی‌دار تحرک اسپرم‌ها در بیماران تحت درمان با تاکرولیموس بود ( $P=0.002$ ). در نهایت، برای آگاهی از مقایسه تأثیر هر یک از داروها در کاهش باروری بیماران پس از پیوند کلیه، به مقایسه نتایج حاصل از آزمایش آنالیز اسپرم پس از عمل بیماران مابین دو گروه مورد مطالعه پرداخته شد. در مقایسه تعداد اسپرم‌ها پس از پیوند کلیه و درمان با رژیم سرکوب‌کننده ایمنی، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه دریافت‌کننده رژیم سیکلوسپورین و تاکرولیموس مشاهده نشد ( $P=0.445$ ). اما در مقایسه میزان تحرک اسپرم‌ها در دو گروه، میزان تحرک اسپرم‌های بیماران تحت درمان با

آماری Paired t test و در بین گروه‌ها از آزمون آماری Independent t test استفاده گردید. در نهایت مطالعه با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS.16 مورد تحلیل و آنالیز قرار گرفت. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ در این مطالعه معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## نتایج

در این مطالعه‌ی آینده‌نگر، در هر گروه ۲۰ نفر بیمار مرد تحت پیوند کلیه قرار گرفتند. میانگین سنی مجموع بیماران ۴۱/۰ سال بود که کمترین آنان ۲۷ سال و بیشترین آنان ۴۹ سال سن داشتند. در این مطالعه، ۳۵ نفر (۸۷٪/۵) از بیماران به دنبال بیماری مزمن کلیه یا نارسایی مزمن کلیه و ۵ نفر (۱۲٪/۵) به علت تروما تحت پیوند کلیه قرار گرفته بودند. میانگین سنی گروه دریافت‌کننده مهارکننده‌ی هدف راپامایسین (تاکرولیموس) ۳۹ سال و گروه دریافت‌کننده سیکلوسپورین ۴۳ سال بود، که از این نظر تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ( $P=0.102$ ) (جدول ۱).

در مقایسه معیارهای اولیه مابین دو گروه تحت درمان با داروهای مختلف، میزان کراتینین سرم و نتایج آزمایش آنالیز مایع منی شامل تعداد و میزان تحرک اسپرم‌ها، پیش از عمل پیوند کلیه در دو گروه بیماران با یکدیگر مقایسه شد. در گروه تحت درمان با سیکلوسپورین میانگین کراتینین بیماران  $2/76$  و در گروه تحت درمان با تاکرولیموس این مقدار  $2/13$  بود که از نظر آماری هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری بین این دو گروه از بیماران وجود نداشت ( $P=0.248$ ). در مقایسه نتایج آزمایش آنالیز مایع منی نیز، از نظر تعداد اسپرم‌ها ( $P=0.052$ ) و میزان تحرک اسپرم‌ها ( $P=0.331$ ) تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد (جدول ۱).

سپس، در طی مقایسه میزان باروری بیماران دریافت‌کننده پیوند کلیه با بهره‌گیری از یافته‌های حاصل از آزمایش آنالیز اسپرم بیماران در هر دو گروه، نتایج آزمایش آنالیز اسپرم بیماران تحت درمان با هر دارو به صورت جداگانه تحت بررسی قرار گرفت و نتایج قبل و بعد از پیوند کلیه با یکدیگر مقایسه گردید.

میانگین شمارش تعداد اسپرم‌ها در گروه تحت درمان با سیکلوسپورین قبل از عمل و شروع درمان سرکوب‌کننده ایمنی  $1/73 \times 10^6$  و بعد از عمل  $1/2 \times 10^6$  بود که مقایسه این مقادیر با استفاده از Paired t-test نشان‌دهنده‌ی کاهش معنی‌دار تعداد اسپرم‌ها در این بیماران بود ( $P=0.008$ ). هم‌چنین، میانگین

اثرات زیان‌آور بر روی بیضه‌ها و عملکرد غدد جنسی سبب کاهش قابل توجه باروری مردان تحت درمان می‌شوند (۲). در مطالعه آینده‌نگر حاضر نیز، نتایج مطالعه نشان داد که داروهای TOR-I، بر اساس معیارهای آزمایشگاهی آنالیز مایع منی، به‌طور قابل توجهی سبب کاهش قدرت باروری گروه مطالعه می‌شوند که با تحت تأثیر قرار دادن قدرت تحرکی اسپرم‌ها ایفای اثر می‌کند. همچنین، در مطالعه Tondolo و همکاران که روی سه گروه از افراد پیوند کلیه تحت درمان با ایمونوساپرسیوهای مختلف انجام شده است؛ میزان تستوسترون در گروهی که Sirolimus (از داروهای دسته TOR-I) دریافت کرده بودند (گروه ۱) به‌طور چشمگیری پایین‌تر از گروهی بود که تحت درمان با Calcineurin inhibitor (مانند سیکلوسپورین) بودند (گروه ۲). گروه ۳ که ترکیب Sirolimus و calcineurin inhibitor دریافت کرده بودند سطح تستوسترون بالاتر نسبت به گروه ۱ اما پایین‌تر از گروه ۲ داشتند.

از طرفی در مطالعه‌ی Longgen Xu و همکاران بر روی مردان پیوند کلیه تحت درمان طولانی‌مدت با داروهای ایمونوساپرسیو (سیکلوسپورین، آزاتیوپورین و پردنیزون)، درمان طولانی‌مدت با دوزهای کم داروهای ایمونوساپرسیو اثر قابل توجهی روی باروری مردان تحت پیوند کلیه نداشته است (۱۴). اما در مطالعه‌ی حاضر، در هر دو گروه مورد مطالعه درمان‌های سرکوبگر سیستم ایمنی باعث افت قابل توجه و معنی‌دار معیارهای آزمایشگاهی باروری بیماران شده بودند که متعاقباً کاهش قدرت باروری بیماران را نیز به همراه داشت. لذا، اگرچه شدت ناباروری ناشی از تجویز داروهای سرکوب‌کننده ایمنی دسته TOR-I و سیکلوسپورین برابر به نظر نمی‌رسد، اما هر دودسته داروها قدرت باروری قربانیان را به‌طور قابل توجهی می‌کاهند.

در این مطالعه برای اولین بار در کشور به مقایسه ناباروری ناشی از دو داروی ایمونوساپرسیو در بیماران مذکر تحت پیوند کلیه پرداخته است که از نقاط قوت این مطالعه به حساب می‌آید. همچنین، می‌توان به مقایسه اثرات دارو بر بیماران بر اساس معیارهای آزمایشگاهی و آنالیز مایع منی اشاره کرد که می‌تواند به‌خوبی تأثیرات پاراکلینیکی داروهای موردنظر را نشان داده و مقایسه کند.

مطالعه حاضر با محدودیت‌هایی نیز روبرو بود که می‌توان به موارد زیر اشاره نمود. با توجه به آینده‌نگر بودن مطالعه و عدم

سیکلوسپورین به‌طور معنی‌داری از بیماران تحت درمان با تاکرولیموس بیشتر بود ( $P=0.022$ ).

## بحث و نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد، درمان‌های سرکوب‌کننده ایمنی تجویز شده برای بیماران مرد تحت پیوند کلیه شامل سیکلوسپورین و تاکرولیموس (مهارکننده‌ی هدف راپامایسین) باعث کاهش قابل توجه قدرت باروری این بیماران می‌گردد. از طرفی، بررسی‌ها نشان داد که میزان تحرک اسپرم‌های بیمارانی که تحت درمان با تاکرولیموس قرار گرفته‌اند، در مقایسه با بیماران دریافت‌کننده سیکلوسپورین به‌طور قابل توجهی کمتر است.

تاکنون، مطالعات متعددی جهت بررسی نقش داروهای سرکوب‌کننده ایمنی در قدرت باروری بیماران دریافت‌کننده پیوند کلیه انجام شده است، اما با وجود انبوه مطالعات کماکان اختلاف نظرهای شگرفی در بین صاحب‌نظران باقی است.

در مطالعه‌ی حاضر برای جلوگیری از تأثیر عوامل مخدوش‌کننده، نظیر سابقه‌ی ناباروری یا شدت ناباروری پیش از شروع رژیم درمانی و همچنین سابقه‌ی بیماری مزمن کلیوی (که به‌نوبه‌ی خود می‌تواند باروری قربانیان را تحت تأثیر قرار دهد) (۱۳)، به بررسی تفاوت‌های میان دو گروه مطالعه پرداختیم که مقایسه یافته‌های آزمایشگاهی بیماران شامل کراتینین و نتایج آنالیز مایع منی قبل از شروع رژیم هیچ تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه تحت مطالعه نشان نداد.

در این مطالعه، نتایج بررسی آماری نشان داد که تعداد و میزان تحرک اسپرم‌ها متعاقب درمان با داروهای دسته TOR-1 و داروی سیکلوسپورین به‌طور قابل توجهی نسبت به مقادیر پیش از شروع درمان کاهش می‌یابد. در مطالعه Eid و همکاران نیز که به بررسی تغییرات باروری در بیماران پیوند کلیه می‌پردازد؛ نتایج نشان می‌دهد که کاهش قابل توجه در تعداد اسپرم، درصد تحرک اسپرماتوزوآ و سایر فاکتورهای آزمایشگاهی آنالیز مایع منی بین بیماران پیوند کلیه وجود دارد (۱).

در یک مرور سیستماتیک که توسط Huyghe و همکاران انجام گرفته است، نتایج مطالعه نشان داد با در نظر گرفتن فارماکولوژی داروهای مهارکننده‌ی هدف راپامایسین TOR-I (مانند تاکرولیموس) که سبب مهار مسیر آنزیم‌های سلول‌های بنیادی در فرآیند اسپرماتوژنز می‌شود، این دسته از داروها با

اساس معیارهای آزمایشگاهی می‌شود. هم‌چنین، داروهای دسته مهارکننده‌ی هدف را پامایسین TOR-I نظیر تاکرولیموس به‌طور معنی‌داری بیش از داروی سیکلوسپورین سبب کاهش باروری افراد تحت درمان می‌شود.

### تشکر و قدردانی

با تشکر از زحمات همکاران و متصدیان بخش پیوند کلیه بیمارستان امام رضا تبریز که ما را در انجام این مطالعه و بهره‌گیری از نتایج آن یاری فرمودند. بودجه این طرح توسط کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تامین شده است.

### تعارض منافع

بدین‌وسیله نویسندگان تصریح می‌نمایند که هیچ‌گونه تضاد منافی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

کامل بودن آزمایش‌های بیماران از نظر هورمون‌های جنسی و امکان بررسی تغییرات هورمونی در بیماران قبل از شروع بیماری وجود نداشت. از طرف دیگر، در این مطالعه وجود باروری یا ناباروری در بیماران قبل از دریافت درمان و نیز پس از دریافت درمان و مقایسه پیش از درمان با پس از درمان به دلیل عدم حضور بیماران در زمان مطالعه امکان‌پذیر نبود.

در مطالعات آتی، می‌توان به بررسی ارتباط میان سطح سرمی داروهای تجویز شده در رژیم‌های ایمونوساپرس با میزان و شدت ناباروری در بیماران پرداخت و هم‌چنین، میزان بهبودی باروری بیماران پس از اتمام درمان‌های مذکور را ارزیابی نمود. علاوه بر این، می‌توان نقش فاکتورهای مخدوش‌گر نظیر وجود ناباروری پیش از پیوند و شدت بیماری زمینه‌ای را نیز مورد بررسی قرار داد.

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد، درمان‌های سرکوب‌کننده ایمنی که پس از پیوند کلیه در بیماران مرد بالغ و بارور تجویز می‌شود، سبب کاهش معنی‌دار میزان باروری این بیماران بر

## References

1. Eid M, Abdel-Hamid I, Sobh M, el-Saied M. Assessment of sperm motion characteristics in infertile renal transplant recipients using computerized analysis. *International journal of andrology*. 1996;19(6):338-44.
2. Huyghe E, Zairi A, Nohra J, Kamar N, Plante P, Rostaing L. Gonadal impact of target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) in male patients: an overview. *Transplant International*. 2007;20(4):305-11.
3. Iglesias P, Carrero JJ, Díez JJ. Gonadal dysfunction in men with chronic kidney disease: clinical features, prognostic implications and therapeutic options. *Journal of nephrology*. 2012;25(1):31.
4. Zedan H, Kamal EE, El Shazly A, El Rahman MZA, Shawky A. Impact of renal failure and haemodialysis on semen parameters and reproductive hormones. *Human Andrology*. 2013;3(1):16-20.
5. Bozzini G, Lunelli L, Berlingheri M, Groppali E, Carmignani L. Epididymis microlithiasis and semen abnormalities in young adult kidney transplant recipients. *Andrologia*. 2013;45(5):357-60.
6. Phan A, Schwarz ER. Chronic Diseases and ED After Organ Transplantation. *Erectile Dysfunction*. 2013;27(29):30.
7. Diao D, Wang Z, Cheng Y, Zhang H, Guo Q, Song Y, et al. D-Dimer: Not Just an Indicator of Venous Thrombosis but a Predictor of Asymptomatic Hematogenous Metastasis in Gastric Cancer Patients. *PLOS ONE*. 2014; 9(7): e101125.
8. Tondolo V, Citterio F, Panocchia N, Nanni G, Favi E, Brescia A, et al. Gonadal function and immunosuppressive therapy after renal transplantation. *Transplantation proceedings*. 2005; 37(4):1915-7.
9. Leroy C, Rigot JM, Leroy M, Decanter C, Le Mapihan K, Parent AS, et al. Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet journal of rare diseases*. 2015;10(1):136.



10. Pallet N, Legendre C. Adverse events associated with mTOR inhibitors. *Expert opinion on drug safety*. 2013;12(2):177-86.
11. Cavanaugh TM, Schoenemen H, Goebel J. The impact of sirolimus on sex hormones in male adolescent kidney recipients. *Pediatric transplantation*. 2012;16(3):280-5.
12. Kaczmarek I, Groetzner J, Adamidis I, Landwehr P, Mueller M, Vogeser M, et al. Sirolimus impairs gonadal function in heart transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2004;4(7):1084-8.
13. Gonzales J, Dutt S, Steinberg S, McKay D, Jameson J. Impact of mammalian target of rapamycin inhibition by everolimus on peripheral blood  $\alpha\beta$  and  $\gamma\delta$  T lymphocytes in renal transplant recipients (TRAN1P. 875). *The Journal of Immunology*. 2014;192(1 Supplement):70.3.3.
14. Xu L, Han S, Liu Y, Wang H, Yang Y, Qiu F, et al. The influence of immunosuppressants on the fertility of males who undergo renal transplantation and on the immune function of their offspring. *Transplant immunology*. 2009;22(1):28-31.





## Original Article

## Comparison of Semen Analysis Parameters Changes after Prescription of Two Immunosuppressive Drugs, Tacrolimus and Cyclosporine in Men Undergoing Renal Transplantation

Ramouz A<sup>1</sup>, Hosseini M<sup>1\*</sup>, Ahmadi Asr badr Y<sup>2</sup>

1- Student Research Committee and Medicine Faculty, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2- Urology department, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 04 Oct 2015

Accepted: 04 Feb 2016

### Abstract

**Background & Objective:** The research objective was to investigate the prevalence of infertility in renal transplant patients receiving immunosuppressive agents and compare the impact of tacrolimus (target of Rapamycin inhibitors (TOR-I)) and Cyclosporine on spermogram parameters after the transplantation.

**Material & Methods:** In this prospective study, from March 2013 to March 2014, all male patient who underwent renal transplantation and were treated with Tacrolimus or Cyclosporine, were included. Patients' spermogram was analyzed in terms of sperm count and motility.

**Results:** Average sperm count in patients receiving cyclosporine and tacrolimus before the transplantation was  $1.73 \times 10^6$  and  $2.08 \times 10^6$  and after the transplantation was  $1.2 \times 10^6$  and  $1.22 \times 10^6$ , respectively ( $P=0.008$ )( $P=0.002$ ). Average percentage of the motile sperms of patients treated with Cyclosporine, before the transplantation and start of immunosuppressive course was 45.10%, which decreased to 40.50% at the end of the course. The analysis indicated a significant reduction in sperm motility ( $P=0.001$ ). Average percentage of the motile sperms of patients receiving Tacrolimus, before the transplantation and start of treatment was 46% that decreased to 38% after the transplantation. This finding presents the significantly reduced sperm motility ( $P=0.002$ ). Finally, the effective sperm motility in patients treated with Cyclosporine was significantly higher than patients treated with Tacrolimus.

**Conclusion:** Tacrolimus reduces sperms' motility in renal transplant patients significantly higher than Cyclosporine.

**Keywords:** infertility, cyclosporine, spermogram, tacrolimus

\*Corresponding author: Mahdie Hosseini, Student Research committee and medicine faculty, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran  
E-mail: mahdiehosseini1991@gmail.com