



## Spermaonderzoek en mannelijke subfertiliteit

Ongeveer één op zes koppels consulteert ooit tijdens de reproductieve leeftijd de huisarts ivm een vruchtbaarheidsprobleem. In het oriënterend onderzoek naar de mogelijke oorzaken van infertiliteit en de verdere begeleiding van vruchtbaarheidsproblemen speelt de huisarts een belangrijke rol. Hierbij kan hij, naast een uitgebreide (persoonlijke, seksuele, beroeps, en familiale) anamnese en een klinisch onderzoek op indicatie, terugvallen op het spermaonderzoek als hoeksteen in de evaluatie van de mannelijke component van het fertiliteitprobleem. Zelfs al vindt men bij de vrouw bepaalde elementen terug die een mogelijke verklaring zouden kunnen vormen voor het fertiliteitprobleem, dan nog is het aangewezen een spermaonderzoek bij de man te laten uitvoeren: in ongeveer 50% van de subfertiele koppels zijn er immers één of meerdere semenafwijkingen bij de man terug te vinden.

Afhankelijk van de resultaten van het spermaonderzoek (en uiteraard afhankelijk van mogelijke factoren bij de vrouw) kan de huisarts beslissen tot een voorlopig afwachtend beleid (spermaonderzoek zonder afwijkingen) of tot een herhalingsonderzoek en pas in tweede instantie door te verwijzen (licht of matig afwijkende parameters). Indien belangrijke afwijkingen aan het licht komen, bijvoorbeeld de afwezigheid van zaadcellen in het ejaculaat, kan de huisarts al onmiddellijk doorverwijzen naar de tweede lijn voor verder onderzoek en/of voor verdere begeleiding naar geassisteerde reproductieve technieken.

### **IN- en SUB-FERTILITEIT**

#### 1. Definitie

De WHO definieert “infertiliteit” als *“het uitblijven van een zwangerschap na 12 maanden van onbeschermd, op conceptie gerichte coïtus in de fertiele periode”*

Infertiliteit slaat niet op de vruchtbaarheidstatus van één enkel individu maar op die van een koppel. Infertiliteit komt voor bij 15% van de koppels met kinderwens.

Nochtans is de term “infertiliteit” wat ongelukkig gekozen. Het is beter te spreken van “subfertiliteit”. Zo is de semenkwaliteit van de man slechts één aspect in het infertiliteitprobleem. Het is immers niet onmogelijk dat de man van het infertiele koppel zonder problemen een kind zou kunnen verwekken bij een andere partner. Bij de kans op een geslaagde conceptie spelen – naast de semenkwaliteit – nog andere prognostisch belangrijke en interagerende factoren mee: de leeftijd en fertiliteitstatus van de vrouw, de duur van de vruchtbaarheidsproblemen en of het om een primaire dan wel een secundaire subfertiliteit gaat.

Daarnaast geeft de term “subfertiliteit” beter weer dat de kans op conceptie bij het specifieke koppel verminderd is, maar daarom nog niet onbestaande. Pas indien er na drie jaar nog geen spontane zwangerschap is opgetreden, is de kans op vervulling van de kinderwens zonder medische interventie wél klein te noemen.

“Mannelijke subfertiliteit” is dan deze situatie waarbij het aannemelijk is dat de oorzaak van een verminderde vruchtbaarheid van een koppel, bij de man ligt.

Men spreekt van “primaire mannelijke subfertiliteit” als de man nooit eerder – in de huidige of voorgaande relatie - en ondanks pogingen daartoe, een zwangerschap heeft kunnen bewerkstelligen.

## 2. Oorzaken van mannelijke subfertiliteit

Subfertiliteit van een koppel kan grosso modo in 20% van de gevallen worden toegeschreven aan een mannelijke factor, in ongeveer 38% aan een vrouwelijke factor en in 27% aan een combinatie van beiden. In 15% van de gevallen kan noch bij de man, noch bij de vrouw een duidelijke oorzakelijke factor worden teruggevonden.

Mannelijke fertiliteit impliceert een normaal functionerende hypothalame-hypofysaire-testiculaire as. Oorzaken van subfertiliteit en/of afwijkingen van het sperma kunnen zijn:

1. Seksuele problemen/ejaculatiestoornissen
2. Omgeving- en lifestylefactoren  
roken, overmatig alcoholgebruik, stress, medicatie, blootstelling aan toxische stoffen zoals lood, ...
3. Testiculaire insufficiëntie  
genetisch (syndroom van Klinefelter, Y-chromosoomdeleties, ...), verworven bijvoorbeeld na infectieuze orchitis, na chemo- of radiotherapie, ...
4. Obstructies van de tractus genitalis  
congenitaal (bijvoorbeeld in geval van congenitale bilaterale afwezigheid van de vasa deferentia, ...), verworven na bijvoorbeeld lieschirurgie, na infectie, ...
5. Varicocele
6. Sperma-antilichamen
7. Endocriene oorzaak (eerder zeldzaam)  
voorbeelden zijn het syndroom van Kallman (congenitaal) of verworven als onderdeel van een hypofysaire of hypothalame aandoening.

Bij ongeveer 40% van de mannen met subfertiliteit kan er geen onderliggende oorzaak gevonden worden voor de abnormale resultaten van het spermaonderzoek.

## **SPERMAONDERZOEK**

Nog niet zo lang geleden was het spermaonderzoek een weinig gestandaardiseerd onderzoek met veel inter-laboratorium en zelfs inter- en intra-observer variabiliteit. Een zelfde spermastaal in twee verschillende laboratoria of zelfs binnen éénzelfde laboratorium maar door twee verschillende laboranten geëvalueerd, kon tot heel andere resultaten leiden. De laatste jaren zijn door de overheid en de laboratoria belangrijke inspanningen geleverd om het spermaonderzoek te standaardiseren en bijgevolg de kwaliteit van de analyse drastisch te verbeteren. Het uitbrengen van ondermeer een standaardwerk onder auspiciën van de Wereld Gezondheids Organisatie (WHO), waarvan de eerste editie dateert van begin jaren '80, heeft hier zeker toe bijgedragen. Ook in ons laboratorium wordt de gestandaardiseerde WHO methodologie gevolgd.

### 1. Sperma

Normaal sperma is een mengsel van spermatozoa gesuspendeerd in secreties afkomstig van de testes en epididymes, die op het moment van ejaculatie vermengd worden met secreties van de prostaat, de vesiculae seminales en de bulbo-urethrale klieren. Het resultaat is een viskeus vocht dat het "ejaculaat" wordt genoemd.

Het proces van de zaadcelproductie – de spermatogenese - neemt ongeveer 70 dagen in beslag. In de tubuli seminiferi van de testes worden uit de spermatogene stamcellen door opeenvolgende delingen primaire spermatocyten met diploïde kern gevormd. Hieruit ontstaan na twee meïotische delingen haploïde spermatiden, die zich in de epididymes tijdens de spermio-genese verder ontwikkelen tot rijpe spermatozoa.

## 2. Afname

Een essentiële voorwaarde om betrouwbare conclusies te kunnen trekken uit de resultaten van een spermaonderzoek, is dat het staal op een gestandaardiseerde manier wordt afgenomen en getransporteerd.

Om hieraan tegemoet te komen, stellen wij vanaf heden op onze website een schriftelijke procedure ter beschikking die u kunt downloaden en meegeven met uw patiënt. Afname- en transportinstructies zijn ook steeds te raadplegen op de toelichtingen bij het aanvraagformulier.

Belangrijk is een abstinentieperiode van minimum 48 uur en zeker niet langer dan 7 dagen te respecteren, optimaal tussen 3 en 4 dagen, en - in geval van opeenvolgende afnamen – deze zo constant mogelijk te houden om de variabiliteit van de resultaten te reduceren.

Na wassen van de handen en ledigen van de blaas dient het staal vervolgens door masturbatie te worden opgewekt.

Het is belangrijk dat het staal volledig en rechtstreeks wordt opgevangen in een steriel polypropyleen recipiënt (bij voorkeur het klassieke urinepotje (“Sarstedt”). In geen geval mag een andere methode (condoom, ...) worden toegepast.

Gelieve de patiënt te vragen het recipiënt duidelijk te identificeren en afnametijdstip en aantal dagen onthouding mee te delen of zelf op de daarvoor voorziene plaatsen op het afnameformulier in te vullen. Vraag de patiënt ook te vermelden indien een deel van het staal verloren is gegaan.

Bij voorkeur wordt het staal afgenomen in het laboratorium (afnamemogelijkheid is voorzien in Herentals, Hasselt en Antwerpen). Indien niet mogelijk, is het ten zeerste aangeraden het staal binnen het uur na afname op het labo te (laten) bezorgen. Indien de patiënt of zijn partner het staal zelf naar het labo brengt, is het belangrijk er op te drukken dat het staal tijdens het transport niet mag afkoelen, dus op lichaamstemperatuur gehouden moet worden (oksel, onder arm, in broekzak, ...)!

De afnamecondities bepalen in belangrijke mate de betrouwbaarheid van het resultaat.

Gelieve deze daarom dan ook strikt te respecteren.

Zie begeleitend schrijven en [www.cma.be](http://www.cma.be) > patiënt > fertiliteitonderzoek.

## 3. Laboratoriumprocedure

Zodra het spermastaal in het laboratorium toekomt en zodra de liquefactie (het natuurlijke proces van “vervloeiing”) volledig is, wordt het staal beoordeeld op uitzicht en worden volume, viscositeit en pH gemeten. Bij het beoordelen van de motiliteit of beweeglijkheid worden de snel progressief bewegende spermatozoa, de traag progressief bewegende, de ter plaatse bewegende en de onbeweeglijke spermatozoa procentueel geteld. Vervolgens wordt de concentratie van de spermatozoa, van de voorlopers van de spermatozoa en van de leukocyten (de som van beide laatste zijn de “ronde cellen”) bepaald. Het beoordelen van de morfologie houdt in dat het aantal spermatozoa dat in niets afwijkt van de ideale vorm, geteld wordt.

In bepaalde gevallen van mannelijke subfertiliteit kunnen meer gespecialiseerde testen aangewezen zijn om de juiste oorzaak te achterhalen, zoals bijvoorbeeld het opsporen van sperma-antilichamen. Sperma-antilichamen komen voor in ongeveer 4 tot 8 % van de subfertiele mannen. De aanwezigheid van agglutinatie in het sperma kan de aanwezigheid van sperma-antilichamen suggereren, doch dit dient bevestigd te worden door middel van een MAR-test (Mixed-Antiglobulin Reactie).

#### 4. Interpretatie en follow-up

Bij afwijkingen in het ejaculaat is het van belang eerst naar de voor de handliggende verklaringen te zoeken zoals een recente ziekte of koortsepisode, te lange of te korte abstinentieperiode, e.d., of te denken aan artefacten bij het opvangen of transporteren van het staal (te veel tijd tussen afnametijdstip en tijdstip van beoordeling, onvolledige staalname, te koud getransporteerd, ...).

Indien er géén afwijkingen worden vastgesteld, is een controlestaal op een later tijdstip weinig zinvol. Indien er afwijkingen worden vastgesteld, is het aangewezen ten minste één controle uit te voeren alvorens enige conclusie te trekken. Het is namelijk bekend dat er een grote variabiliteit van de spermakwaliteit bestaat, ook bij normaal fertiele mannen, waarbij de concentratie spermatozoa sterk kan wisselen in functie van de tijd (zie fig.1.).

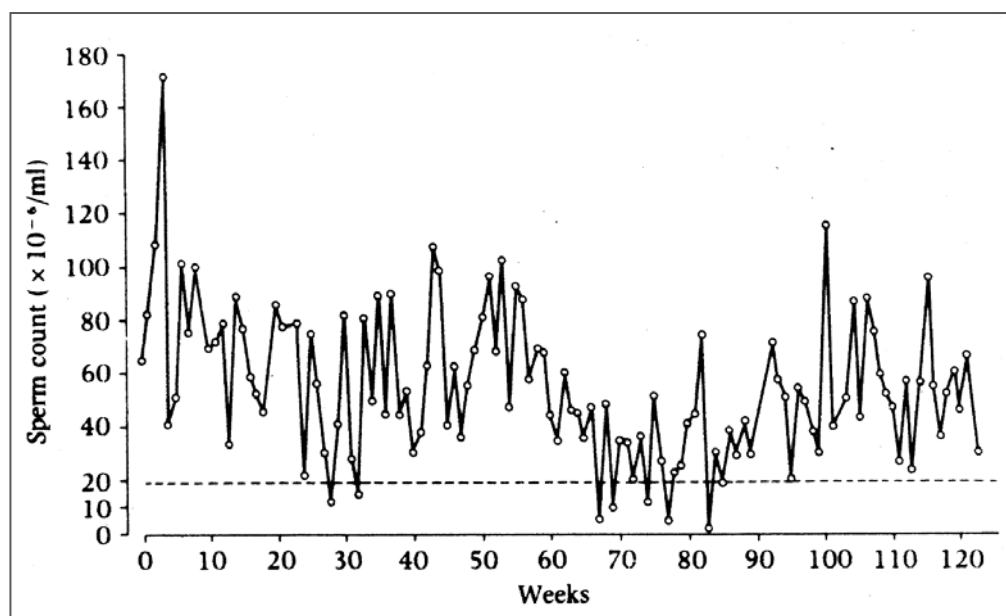


Fig. 1. Concentratie spermatozoa in het sperma van één man wekelijks geïncubeerd over een periode van 120 weken (WHO 1999).

Een controlestaal wordt bij voorkeur ten vroegste 1 tot 2 weken na het eerste staal afgenomen, tenzij bij een koortsepisode waar deze periode dient vermeerderd te worden met de duur van een volledige cyclus van spermatogenese en zaadceltransport, d.i. 3 maanden.

Indien bij controle opnieuw lichte afwijkingen worden vastgesteld, kan het zinvol zijn aandacht te besteden aan arbeidsomstandigheden of aan bepaalde lifestyle factoren waarvan bekend is dat ze een invloed kunnen hebben op de vruchtbaarheid, met name roken, overmatig alcoholgebruik, het nemen van hete baden, ...

Indien belangrijke afwijkingen worden vastgesteld (bijv. afwezigheid van spermatozoa), is doorverwijzing naar de tweede lijn aangewezen.

## 5. Resultaten

Om de resultaten van het spermaonderzoek, uitgevoerd volgens de WHO procedure, te beoordelen dient men beroep te doen op de door de WHO opgestelde referentiewaarden:

Kleur	Melkachtig grijs
Volume	≥ 2 mL
pH	7.2 - 8
Viscositeit	< 2 cm
Concentratie spermatozoa	≥ 20 × 10 <sup>6</sup> /ml
Aantal spermatozoa	≥ 40 × 10 <sup>6</sup> /ejaculaat
Motiliteit	≥ 25 % snel progressieve spermatozoa ≥ 50 % progressieve spermatozoa
Morfologie	≥ 14 % normale vormen
Ronde cellen	< 5 × 10 <sup>6</sup> /ml
Leukocyten	< 1 × 10 <sup>6</sup> /ml

### a. Kleur

Normaal sperma is melkachtig grijs. Te helder sperma kan wijzen op een verlaagde concentratie spermatozoa, een roodbruine kleur op hematospermie, een gele kleur op urine of bilirubine.

### b. Volume

Een laag volume (dat niet te wijten is aan problemen tijdens de afname) kan naast een productieprobleem of een obstructie, ook wijzen op retrograde ejaculatie. In dat geval kunnen spermatozoa worden aangetoond in de post-ejaculoire urine.

Een verhoogd volume komt voor bij langdurige abstinentie en varicocele.

### c. pH

Een pH <7 in combinatie met een laag volume en azoospermie is suggestief voor een volledige (bilaterale) obstructie of afwezigheid van de vasa deferentia.

### d. Viscositeit

Een verhoogde viscositeit kan de beweeglijkheid “in vitro” belemmeren, “in vivo” zal slechts een sterk verhoogde viscositeit (> 5 cm) een invloed hebben op de beweeglijkheid van de spermatozoa.

### e. Aantal en concentratie

Normaal komen er bij een ejaculatie 100 tot 200 miljoen spermatozoa vrij, 20 tot 50 miljoen per milliliter. Zijn het er minder dan 20 miljoen per milliliter, dan spreekt men van oligozoospermie. Er is sprake van ernstige of extreme oligozoospermie wanneer er minder dan 5 respectievelijk 1 miljoen zaadcellen per milliliter aanwezig zijn. Wanneer er (na centrifugatie) herhaaldelijk geen spermatozoa in het ejaculaat worden aangetroffen spreekt men van “azoospermie”. Azoospermie of ernstige oligozoospermie kan van obstructieve of niet-obstructieve aard zijn en dient nader onderzocht te worden.

### f. Beweeglijkheid

Een belangrijk percentage spermatozoa dient goed beweeglijk te zijn om naar de eicel in de eileider te kunnen zwemmen. Men spreekt van asthenozoospermie wanneer de motiliteit van de zaadcellen verminderd is.

*g. Morfologie*

Bij elke man komen zaadcellen voor met afwijkende vorm. Wanneer er echter te veel abnormale vormen in het ejaculaat worden aangetroffen spreekt men van teratozoöpermie. Vaak komen drie afwijkingen - verlaagde concentratie, verminderde beweeglijkheid en te veel afwijkende vormen - samen voor onder de vorm van het "OAT" syndroom (het oligoasthenoteratozoöpermie syndroom). In extreme gevallen van OAT (<1 miljoen spermatozoa/mL) is er evenals bij azoöpermie een verhoogde incidentie van obstructie van de mannelijke genitale tractus en worden er genetische afwijkingen teruggevonden.

*h. Ronde cellen en leukocyten*

Een normaal ejaculaat bevat niet meer dan 5 miljoen ronde cellen/mL, waaronder leukocyten, epitheliale cellen van de genito-urinaire tractus en voorstadia van spermatozoa. Leukocytospermie wordt gedefinieerd als aanwezigheid van meer dan 1 miljoen leukocyten/mL. In dit geval dient een infectie aan de hand van een microbiologisch onderzoek te worden uitgesloten. Een verhoogd aantal leukocyten zou een invloed kunnen hebben op de spermakwaliteit doch of het op zich een oorzaak is van subfertiliteit, is niet helemaal duidelijk.

Een verhoogd aantal voorstadia van spermatozoa komt o.m. voor bij varicocoele.

Gelieve bij de interpretatie van de resultaten rekening te houden met de preanalytische elementen: aantal dagen abstinentie, afnameomstandigheden, transport, bewaring, etc.

*6. Voorspellende waarde van het spermaonderzoek*

Hoewel het spermaonderzoek in de evaluatie van een fertiliteitsprobleem onontbeerlijk is, blijkt uit studies dat de waarde ervan als voorspellende factor voor een natuurlijke zwangerschap, uiterst miniem is. Het is bovendien bekend dat er een grote overlap bestaat van de spermakwaliteit tussen vruchtbare en onvruchtbare mannen. Met andere woorden, het spermaonderzoek leent zich niet tot het "klasseren" van een man als fertiel of subfertiel. Dit heeft vooral te maken met de door de WHO voorgestelde referentiewaarden, die gebaseerd zijn op consensus en betrekking hebben op vruchtbare mannen. Geen enkele parameter, noch een combinatie van parameters - tenzij azoöpermie - is "diagnostisch" voor infertiliteit. Zoals hoger aangehaald bestaan er ook verschillende andere factoren die de conceptiekans van een koppel beïnvloeden en waarbij in de voorspelling van een zwangerschap in belangrijke mate mee rekening dient gehouden te worden.

**REFERENTIES**

WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Fourth edition (1999).

Richtlijn Nederlandse Vereniging voor Urologie: Onderzoek en behandeling mannelijke subfertiliteit (1998).

Richtlijn Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie: Onderzoek en behandeling van mannelijke subfertiliteit (1999).

Syllabus Vlaamse Vereniging voor Reproductieve Geneeskunde: Diagnostiek en behandelingskeuze van fertiliteitstoornissen in de dagelijkse gynaecologische praktijk (2002).