

Stroomlijning van semenonderzoek door middel van voorscreening met TFSC, gemeten op de Sperm Quality Analyser

P.M.W. JANSSENS en L.L.M. ENGELS

Met het apparaat Sperm Quality Analyser wordt aan de hand van de lichtdoorlaatbaarheid en -verstrooiing door spermamonsters een enkelvoudig getal gemeten, genaamd TFSC (Total Functional Sperm Concentration, soms ook wel gerapporteerd als "SMI", Sperm Motility Index). In een onderzoek van 100 spermamonsters zagen wij een grof, positief lineair verband van de TFSC met de motiele spermatozoënconcentratie. Bij classificatie van de semens door een vijftal beoordelaars in de categorieën infertiel/zeer matig fertiel, subfertiel en fertiel, op basis van de resultaten van de spermatozoënconcentratie, -motiliteit en -morfologie en eventueel aanvullende onderzoeken ('klassiek semenonderzoek') bleken semens die als infertiel/zeer matig fertiel werden beoordeeld veruit de laagste TFSC-scores te hebben, subfertiele intermediaire scores en fertiele de hoogste. Onze bevindingen suggereren dat het aan de hand van een TFSC-meting mogelijk is onderscheid te maken tussen spermamonsters die volgens het uitgebreide klassieke semenonderzoek mogelijk fertiel en verminderd fertiel zouden zijn, oftewel tussen mannen waarvoor het wel en niet raadzaam is een aanvullende vruchtbaarheidsbevorderende behandeling te overwegen. De beste toepassing van een TFSC-meting bij het fertiliteitsonderzoek van sperma is ons inziens het gebruik als voorscreening om fertiel te achten en mogelijk verminderd fertiele monsters van elkaar te onderscheiden. Alleen met de laatsten wordt aansluitend dan uitgebreid 'klassiek' semenonderzoek verricht.

Trefwoorden: Sperm Quality Analyser; SQA; semenanalyse; TFSC; SMI; efficiëntie; screening

Om het bevruchtend vermogen van semen in te kunnen schatten worden in het algemeen onderzocht de totale hoeveelheid semen, de pH, de concentratie, beweeglijkheid en morfologie van de spermatozoën. Minder frequent en/of afhankelijk van de initiële onderzoeken wordt gekeken naar kenmerken als het percentage vitale cellen en rondcellen, de fructoseconcentratie in de semenvloeistof, spermatozoënpe-

netratie in cervicaal mucus, de steriliteit en andere, zoals aangegeven diverse WHO-richtlijnen (1). Aan de hand van de resultaten van de deelonderzoeken van dit standaard 'klassieke semenonderzoek' dient tot een oordeel over de vruchtbaarheid gekomen te worden. Hierbij mag duidelijk zijn, dat zolang er geen bevruchting, in vivo of in vitro, is opgetreden alle prognostische uitspraken over de vruchtbaarheid van sperma feitelijk een inschatting zijn (2,3).

Sinds enkele jaren is op de markt gebracht de Sperm Quality Analyser, een eenvoudig apparaat waarmee in een enkelvoudige meting een zogenaamd TFSC -resultaat van semen kan worden verkregen (TFSC: Total Functional Sperm Concentration, voorheen ook wel aangeduid als SMI, Sperm Motility Index) (7,8). Dit apparaat registreert de lichtverstrooiing van spermamonsters op een dusdanige wijze dat er een verband bestaat met de concentratie en de beweeglijkheid van spermatozoën, zonder echter precies informatie over deze kenmerken te kunnen geven. In verschillende onderzoeken is gebleken dat de TFSC gecorreleerd is met de motiele spermatozoënconcentratie (7,8,9,10), de mate van succesvolle bevruchting van humane oöcyten in vitro (11,12) en de snelheid waarmee in relaties zwangerschappen werden verkregen (13). In het onderhavige onderzoek hebben wij onderzocht op welke wijze de score van het 'klassieke semenonderzoek' en het TFSC-resultaat in relatie staan tot elkaar en tot het oordeel infertiel/zeer matig fertiel, subfertiel en fertiel. Aan de hand hiervan komen we met een voorstel om tot een rationeler, economischer aanpak van het semenonderzoek te komen.

MATERIAAL en METHODEN

Monstername

Het onderzoek werd verricht met semen afkomstig uit onze normale poliklinische populatie mannen. Al deze mannen dienden zich met hun partners aan bij het ziekenhuis in verband met voortplantingsproblematiek. Semen werd, volgens instructies uit een meegegeven informatiebrochure, geproduceerd in de thuissituatie na 2-7 dagen onthouding, verzameld in speciale steriele hardplastic opvangbakjes met dop, op (ongeveer) lichaamstemperatuur vervoerd en binnen 1 uur na productie afgegeven op het laboratorium voor onderzoek. Het semenonderzoek vond plaats nadat de spermamonsters waren vervloeid, binnen 2 uur na het opgegeven tijdstip van de zaadlozing.

Klinisch Chemisch Laboratorium, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem

Correspondentie: Dr. P.M.W. Janssens, Klinisch Chemisch Laboratorium, Ziekenhuis Rijnstate, Postbus 9555, 6800 TA Arnhem. e-mail: pjanssens@Rijnstate.nl

Laboratoriumonderzoek

In het laboratorium werd gestart met een meting van de TFSC (deze neemt in z'n geheel ca. 5 min. in beslag). Daaropvolgend werd het semen onderzocht volgens WHO'92-normen (ref. 1; hier verder aan te duiden als: 'klassiek semenonderzoek'), inhoudende: meting van het ejaculaatvolume, de pH, beoordeling van het macroscopische voorkomen en de viscositeit van het monster, manuele telling van de spermatozoënconcentratie in een telkamer (Improved Neubauer), visuele microscopische beoordeling van de spermatozoënmotiliteit en differentiatie van de spermatozoën (tenzij het monster te weinig spermatozoën bevatte). De aanvullende onderzoeken die werden uitgevoerd afhankelijk van bepaalde waarnemingen in de microscopische beoordeling van het directe preparaat waren: een MAR-test om spermatozoën-adherente antilichamen aan te tonen die de beweging hinderen, indien er agglutinatie van spermatozoën werd gezien; een vitale kleuring indien er meer dan 50% niet-motiele spermatozoën (motiliteitscategorie D) werden gezien; een peroxidasekleuring indien er meer dan 10^6 rondcellen per ml werden waargenomen. Alle IgG- en IgA-MAR-testen op semens waarin aggregaten van spermatozoën werden gezien vielen overigens negatief uit. De referentiewaarden die wij voor bovengenoemd klassiek semenonderzoek in ons laboratorium hanteerden waren: volume 1,6 - 6 ml; pH 7,2 - 8,0; spermatozoënconcentratie $> 20 \times 10^6$ /ml; totaal aantal spermatozoën per ejaculaat $> 40 \times 10^6$; motiliteit spermatozoën klasse A $> 25\%$, of (alternatief) klasse A+B $> 50\%$; aantal morfologisch normale vormen spermatozoën $> 30\%$; vitaliteit levende spermatozoën $> 75\%$; leukocyten $< 1 \times 10^6$ /ml; MAR-test adherente spermatozoën $< 40\%$.

De TFSC werd gemeten op een Sperm Quality Analyzer type IIB, gekocht van de firma Orange Medical, Tilburg. Meting vond steeds plaats in duplo, door van elk semen twee monsters op te zuigen in voor dit apparaat speciaal beschikbare rechthoekige glazen capillairen, en het capillair te plaatsen in het apparaat, volgens de gebruiksaanwijzingen van de fabrikant (inmiddels is er een wat aangepast type capillair op de markt gebracht, dat van plastic is). Wanneer het apparaat niet gebruikt werd stond het op stand-by, zodat de temperatuur van het meetblok gehandhaafd werd. Bij verschil van meer dan 20% van de beide aparte TFSC-metingen werd een derde meting uitgevoerd. Volgens de productinformatie van de fabrikant verhoudt de verkregen TFSC-uitslag zich tot de (door sommigen ook wel gebruikte) SMI als:

$$\text{TFSC} = (5 \times \text{SMI}^2 + 6 \times \text{SMI}) \times 1000.$$

Separaat stelden wij de karakteristieken van de TFSC-meting in semens vast. De intra-assay variatie voor de meting op een drietal TFSC-niveau's, vastgesteld door een herhaalde meting met verschillende capillairen in tienvoud, kwam als volgt uit: TFSC = $8,3 \pm 1,25$ (15,1 %), TFSC $22,7 \pm 3,0$ (13,1%) en TFSC = $141,8 \pm 22,5$ (15,9 %), (gemiddelden \pm sd, cv in %). De motiliteitsbeoordeling vond plaats in duplo, aan preparaten op een glazen objectglas onder een dekglasje, op een bij 37 °C verwarmde microscoop-tafel, gebruik makend van een oculair met raster. Er

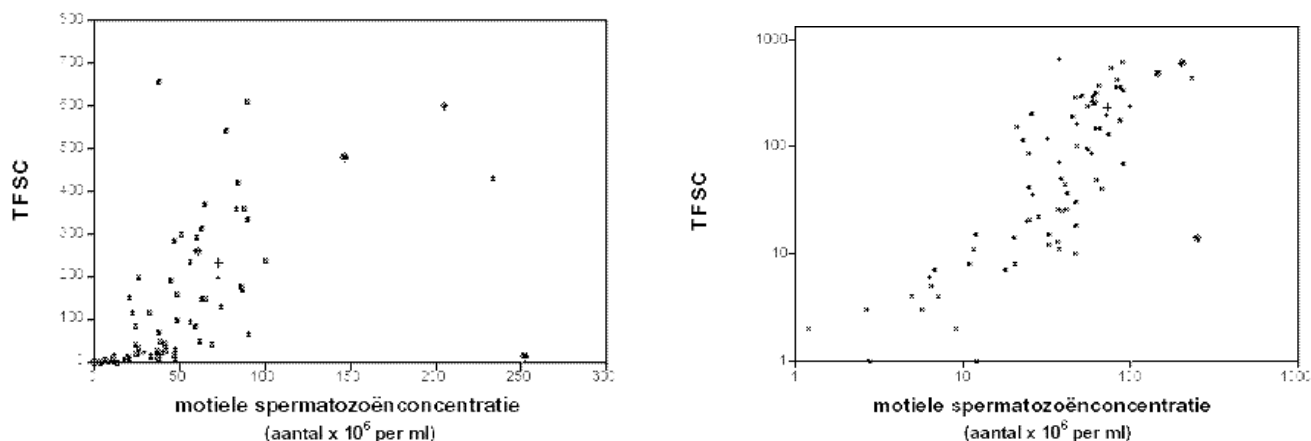
werden 100 spermatozoën visueel beoordeeld, waarbij de spermatozoën werden ondergebracht in de categorieën A (snelheid $> 25 \mu\text{m}/\text{sec}$), B ($5-25 \mu\text{m}/\text{sec}$), C ($0-5 \mu\text{m}/\text{sec}$) en D ($0 \mu\text{m}/\text{sec}$). De uitslagen van de afzonderlijke motiliteitsbeoordeling dienden daarbij niet meer dan 10% van elkaar te verschillen, anders werd er een derde telling uitgevoerd. De spermatozoënconcentratie werd gemeten na verdunning van semenmonsters in 5% natriumbicarbonaat, door middel van telling in een Improved Neubauer telkamer. Differentiatie van spermatozoa werd gedaan na wassen en uitstrijken van het monster op objectglasjes, en fixatie en kleuring van het preparaat met een Papanicolaou-kleuring. Minimaal 200 spermatozoa werden beoordeeld met een fasecontrastmicroscop.

Evaluatie van de semenonderzoeksresultaten

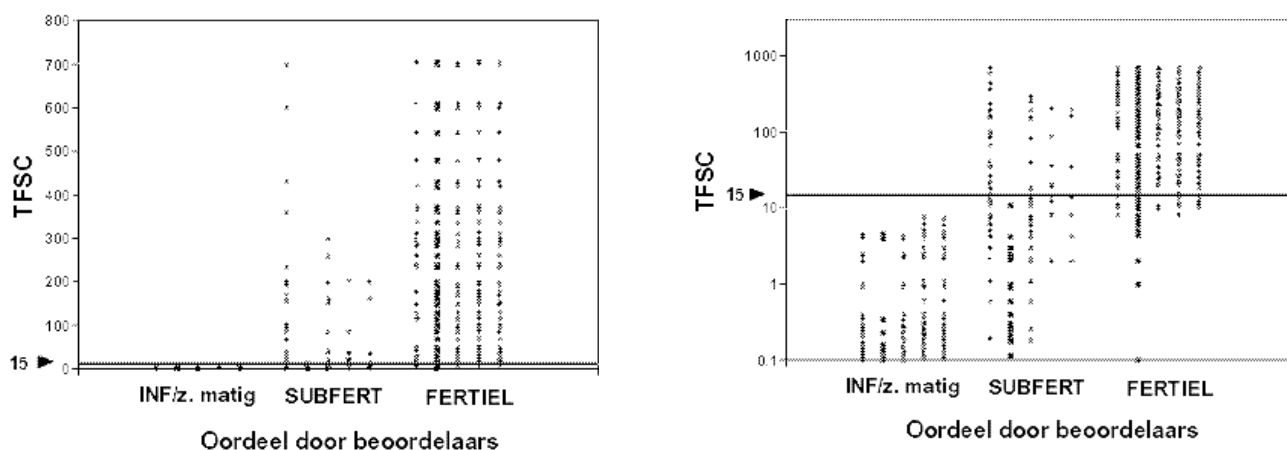
Ter evaluatie de resultaten van het semenonderzoek werden in de periode januari-mei 2000 van honderd semenonderzoeken de resultaten beoordeeld. De beoordelaars kregen hierbij de resultaten voorgelegd van het ejaculaatvolume, de spermatozoënconcentratie, -motiliteit en -morfologie, plus eventuele additionele onderzoeken (klassiek semenonderzoek). Bij deze beoordeling hadden de beoordelaars geen kennis van de TFSC-uitslagen. Beoordeling werd onafhankelijk van elkaar gedaan door vijf beoordelaars, drie ervaren behandelaars (2 gynaecologen, één uroloog) en twee laboratoriummedewerkers (klinisch chemicus en coördinator andrologie, beide ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology)-gecertificeerd en werkend volgens WHO-normen, 1992)

RESULTATEN

Zoals weergegeven in figuur 1 was er een duidelijk, doch niet zeer strikt, verband tussen de TFSC en de motiele spermatozoënconcentratie. Dit is het beste zichtbaar is wanneer beide getallenverzamelingen over een breed traject tegen elkaar worden uitgezet in een log-log-plot (figuur 1b). Het matig-redelijke verband tussen de TFSC en de motiele spermatozoënconcentratie werd gekenmerkt door een relatief lage correlatiecoëfficiënt van 0,63, ($n=100$). Wanneer twee aanwezige uitbijters uit de groep verwijderd worden, wordt de correlatiecoëfficiënt 0,80 ($n=98$). Bij een van deze twee uitbijters waren aggregaten van spermatozoa in het semenmonster aanwezig (MAR-test negatief). De aanwezigheid van aggregaten op zich bleek echter niet systematisch te resulteren in een matige relatie tussen de motiele spermatozoënconcentratie en de TFSC, want in drie andere monsters waarin ook aggregaten van spermatozoën aanwezig waren (alle negatief in de MAR-test) correspondeerde de motiele spermatozoënconcentratie goed met de TFSC-waarde (fig. 1). Betrouwbare vaststelling van de motiliteit van spermatozoën kan verder ook gehinderd worden door een verhoogde viscositeit van het semenmonster. In de drie monsters in onze serie waarin het semenplasma een verhoogde viscositeit had bleek de TFSC-waarde echter goed te corresponderen met de motiele spermatozoënconcentratie (figuur 1). Weglating uit de regressie-analyse



Figuur 1. Verband van de TFSC met de manueel bepaalde motiele spermatozoëncentratie in 100 spermamonsters. (a): lineair uitgezet, b: (om het verband over een breed traject inzichtelijk te maken) dubbel-logaritmisch uitgezet. Apart aangegeven zijn (*) monsters met aggregaten van spermatozoën en (+) spermamonsters met een verhoogde viscositeit. N.B.: Twee van de drie monsters met verhoogde viscositeit hadden een zeer lage motiele spermatozoëncentratie (0,03 en 0,49) en TFSC (0 resp. 4) en zijn daardoor in de figuur niet als zodanig te vinden.



Figuur 2. Overzicht van de TFSC in monsters die aan de hand van de resultaten van het klassieke semenonderzoek geplaatst zijn in de categorieën infertiel/zeer matig fertiel, subfertiel en fertiel. In (a) is de TFSC lineair uitgezet, in (b) logaritmisch.

van alle semenmonsters waarin spermatozoë aggregaten voorkwamen, waarvan de viscositeit verhoogd was, en van de (resterende) uitbijter (zonder aggregaten of verhoogde viscositeit) resulteerde nog steeds in een vrij matig verband tussen motiele spermatozoëncentratie en TFSC (correlatiecoëfficiënt 0,74; n=92). De aanwezigheid van aggregaten van spermatozoa of een hogere viscositeit van het semenplasma heeft blijkbaar eenzelfde effect op de motiele spermatozoëncentratie als op de TFSC. In figuur 2 is weergegeven het verband tussen de TFSC-meetresultaten en de beoordeling van de resultaten van het 'klassieke semenonderzoek' door vijf onafhankelijke beoordelaars in termen van 'infertiel/zeer matig fertiel, subfertiel en fertiel'. Bij hun beoordeling betrokken zij de kenmerken die bij een regulier klassiek semenonderzoek in ons ziekenhuis gebruikelijk zijn. De resultaten verkregen door deze beoordelaars zijn in tabel 1 samengevat. Semens die als infertiel/zeer matig fertiel werden beoordeeld hadden significant lagere TFSC-scores dan semens die als subfertiel of fertiel werden beoordeeld. De spreiding in TFSC-

waarden per categorie is vrij aanzienlijk, wat niet verwonderlijk is daar het om een grove indeling gaat. De TFSC-waarden van de als subfertiel beoordeelde groep waren intermediair en overlappend met de TFSC-waarden van de als infertiel/zeer matig infertiel en fertiel beoordeelde groepen. Tussen de TFSC's van als infertiel/zeer matig fertiel en fertiel beoordeelde semens was de overlap gering. De hoogst gemeten TFSC-waarde in de groep die volgens het klassieke semenonderzoek als infertiel/zeer matig fertiel werd aangemerkt was 7. De ranges van de TFSC-waarden die wij noteerden voor de als subfertiel en fertiel aangemerkte groepen bleken identiek te zijn, niettegenstaande het feit dat de TFSC-waarden voor de eerste groep duidelijk lager waren (gemiddelde zowel als mediaan) dan van de tweede (zie tabel 1).

DISCUSSIE

De TFSC staat voor het resultaat van een meting van lichtdoorlaatbaarheid en verstrooiing door semenmonsters. Dit meetresultaat is gerelateerd aan ken-

Tabel 1. Samenvatting van de resultaten van de beoordeling van 100 spermamonsters door vijf beoordelaars

	infertiel/ zeer matig fertiel	subfertiel	fertiel
aantal monsters \pm s.d.	25,0 \pm 10,2	21,8 \pm 14,4	53,2 \pm 13,5
TFSC ¹⁾ (\pm s.d.)	1,05 \pm 0,48	48,9 \pm 35,5	191,9 \pm 21,3
gemiddelde spreiding TFSC ¹⁾	1,8	92,4	189,0
mediaan ¹⁾	0,0	12,2	133
range TFSC	0 - 7	0 - 700	0 - 700
deel van monsters met TFSC < 15 ¹⁾	100 %	62,4 %	12,8 %
deel van monsters met TFSC > 15 ¹⁾	0 %	37,6 %	87,2 %

¹⁾ Gemiddelden berekend uit de resultaten van de vijf beoordelaars

merken die in het 'klassieke semenonderzoek' worden geassocieerd met het bevruchtend vermogen van het sperma: de spermatozoënconcentratie, -bewegelijkheid en -morfologie (7,8,9,10). Evenals eerdere onderzoekers zagen wij een grof, lineair verband van de TFSC met de motiele spermatozoënconcentratie. Vergeleken met de resultaten van de recente studie van Makler et al. (14) daarentegen, vinden wij de TFSC veel beter in overeenstemming met resultaten van het klassieke semenonderzoek, mogelijk omdat deze onderzoekers de TFSC onderzochten met deels bewerkte semenmonsters en wij met verse. Bij een classificatie van de semens op basis van de resultaten van het klassieke semenonderzoek in de categorieën infertiel/zeer matig fertiel, subfertiel en fertiel door verschillende beoordelaars bleken bij ons semens die als infertiel werden beoordeeld veruit de laagste TFSC-scores te hebben. Subfertiële semens hadden intermediaire scores en fertiele de hoogste. Met name de overlap in de TFSC-waarden van de als infertiel/zeer matig fertiel beoordeelde groep en de fertiele groep was zeer gering. De als subfertiel beoordeelde groep was duidelijk een tussengroep wat betreft TFSC-meetwaarden. Van deze categorie is ook klinisch niet duidelijk hoe bij natuurlijke conceptie daadwerkelijk de voortplantingskansen zijn. Onze bevindingen suggereren dat het aan de hand van TFSC-metingen mogelijk is onderscheid te maken tussen spermamonsters die volgens het uitgebreide klassieke semenonderzoek mogelijk fertiel en verminderd fertiel zouden zijn, oftewel tussen mannen waarvoor geen aanvullende vruchtbaarheidsbevorderende behandeling hoeft te worden overwogen en hen waarvoor dit wel raadzaam is.

Wanneer men de TFSC zou willen gaan gebruiken om fertiel te achten spermamonsters te onderscheiden van minder fertiel geachte monsters zou, gezien onze resultaten, een TFSC-beslisgrens ergens tussen 7 en ca. 20 kunnen worden genomen. Semens met een TFSC boven deze grenswaarde zou men dan als (potentieel) fertiel kunnen beschouwen, semens met een TFSC onder deze grenswaarde daarentegen zijn mogelijk verminderd fertiel. Om niet al te veel (volgens het klassieke semenonderzoek) subfertiel geachte semens als fertiel aan te willen merken kan men het

beste de grenswaarde niet al te laag nemen, bijvoorbeeld 15. Uitgaande van een grenswaarde van 15 voor de TFSC kan van onze resultaten dan het volgende worden gezegd. Alle volgens het klassieke semenonderzoek infertiel/zeer matig fertiel geachte semens hadden een TFSC lager dan 15 (tabel 1). Van de volgens zo'n onderzoek subfertiel geachte semens had gemiddeld bij de vijf beoordelaars één derde een TFSC boven de 15. Ruim 10% van de fertiel geachte semens had een TFSC onder de 15.

In de dagelijkse praktijk betekent een beoordeling van een semen als subfertiel of infertiel/zeer matig fertiel dat bij kindervens additionele behandelings-technieken dienen te worden overwogen. De als subfertiel of infertiel/zeer matig fertiel beoordeelde semens zou men zodoende ook wel als één grote groep kunnen beschouwen. Een TFSC < 15 zou men dan kunnen definiëren als een positief testresultaat, leidend tot verdere actie. Een TFSC > 15 zou in die optiek dan een negatief testresultaat zijn. Wanneer wij voor de gelegenheid de beoordeling van het klassieke semenonderzoek als gouden standaard nemen zou men aldus kunnen zeggen dat de subfertiel beoordeelde monsters met een TFSC > 15 vals-positief zijn, en de fertiel beoordeelde monsters met een TFSC < 15 vals-negatief. Uitgaande van deze aanname zou bij een TFSC-grenswaarde van 15, rekenend met de gemiddelde scores van alle vijf beoordelaars, de TFSC dan uitkomen op een 'sensitiviteit' van 82,5% en een 'specificiteit' van 87,2 %. Deze getallen weerspiegelen feitelijk de concordantie/dyscordantie van de TFSC-meting met het klassieke semenonderzoek en representeren zeker niet de echte sensitiviteit en specificiteit van de TFSC-meting. Om die vast te stellen is een 'harde' uitkomst nodig om de fertiliteit van de semens vast te stellen, met andere woorden het bevruchtend vermogen van het sperma in vivo. De beoordeling van het klassieke semenonderzoek is dat zeker niet. Dit, los nog van het gegeven dat de interpretatie van het klassieke semenonderzoek tussen verschillende beoordelaars onderling kan verschillen, zoals ook in onze studie bleek (gezien de algemeen bekende matige relatie tussen de resultaten van het klassieke semenonderzoek en gebleken vruchtbaarheid (3,4,5,6) is dat overigens niet

verbazingwekkend). Het moge verder duidelijk zijn dat de interpretatie van de fertiliteitskenmerken van semen in recente tijd drastisch gewijzigd is onder invloed van de moderne artificiële voortplantingstechnieken. Het is heden ten dage nauwelijks nog verdedigbaar een spermamonster 'infertiel' te noemen zolang er zaadcellen in voorkomen, want met een techniek als Intra Cytoplasmatische Sperm Injection (ICSI) is het in principe mogelijk om zelfs met één enkele zaadcel in een spermamonster een nakomeling te verwekken.

Wat zou de plaats van een TFSC-meting kunnen zijn in het fertiliteitsonderzoek? In theorie valt te denken aan vervanging van -of toevoeging aan- het klassieke semenonderzoek of aan een voorafgaande voorscreening. Ontegengesteld is een potentieel voordeel van de TFSC dat aan de hand van een enkel, objectief getal vast te stellen is of het semen als meer of minder fertiel mag worden beschouwd. Niet alleen wordt hiermee de variatie in persoonsgebonden beoordeling van monsters door de verschillende onderzoekers (en waarschijnlijk ook laboratoria, cf. 15) sterk vermindert. Ook maakt dit voor een uitspraak over het sperma in termen van infertiel, subfertiel of fertiel overbodig de subjectieve integratie, of weging van de verschillende uitkomsten zoals verkregen bij het klassieke semenonderzoek (hoeveelheid sperma, concentratie, motiliteit en morfologie van spermatozoën, en additionele onderzoeken). Een ander voordeel is dat de TFSC-meting aanzienlijk minder tijd kost dan een klassiek semenonderzoek. Het belangrijkste nadeel van de TFSC-meting is zonder twijfel dat niet helder is door welke eigenschap van de spermatozoën het TFSC-meetresultaat precies wordt bepaald. Men kan zich echter afvragen of het wel noodzakelijk is altijd te beschikken over een compleet onderzoek van de spermatozoënc concentratie, -motiliteit en -morfologie. Hoe dan ook is de relatie van de waarneembare kenmerken van een semenmonster met de geconstateerde fertiliteit vrij matig (3,4,5,6). In onze ogen is daarom de beste plaats voor toepassing van de TFSC in het fertiliteitsonderzoek gebruik van de TFSC als voorscreening. Een screenende TFSC-meting kan bij spermamonsters die binnenkomen voor fertiliteitsonderzoek gebruikt worden om fertiel te achten semenmonsters 'eruit te zeven'. De TFSC-grens kan daarbij zodanig worden gekozen dat met een grote mate van zekerheid kan worden gesteld dat semenmonsters met een TFSC-uitslag boven die grens bij het klassieke semenonderzoek als fertiel zouden zijn beschouwd. Voor dergelijke monsters zou verder onderzoek achterwege gelaten kunnen worden. Semenmonsters met een TFSC-uitslag lager dan het grensgetal zouden nader kunnen worden onderzocht met een 'klassiek semenonderzoek', waarmee dan wordt vastgesteld welke de defecten/deficiënties er precies zijn. Volgens deze werkwijze gaat men voor mogelijk verminderd fertiele spermamonsters dan niet uitsluitend af op het qua semenkarakteristieken weinig inzichtelijke TFSC-getal -een bezwaar dat o.i. terecht gemaakt is tegen het gebruik van de TFSC (14). Een onderzoeksresultaat dat duidt op een mogelijk verminderd fertiel semenmonster dient te worden gespecificeerd, want

het heeft diagnostische betekenis waaraan voor de behandeling praktische consequenties verbonden kunnen worden. Dat, afhankelijk van de gehanteerde TFSC-grens, een klein deel van de vermoedelijk fertiele semens ook een uitgebreid klassiek semenonderzoek ondergaan (z.g. 'vals positieven') is niet bezwaarlijk, hooguit wat inefficiënt. Als meer bezwaarlijk zou kunnen worden gezien dat ook een deel van de mogelijk subfertiele semens bij voorscreening met louter een TFSC-meting niet nader worden onderzocht en voor 'fertiel' doorgaan (z.g. 'vals negatieven'). Dit bekende klinisch-chemische gegeven is naar onze mening echter geen al te groot bezwaar, aangezien subfertiel beoordeelde semens hoe dan ook een 'randgeval' zijn, waarvan de feitelijke verminderde vruchtbaarheid allerminst vaststaat.

Onmiskenbaar blijft het geboden bij blijvende onvruchtbaarheid van een paar de mogelijkheid van een mannelijke factor hierin te (her)overwegen, ook wanneer de TFSC in het semen van de man hoog blijkt te zijn. Een uitgebreid klassiek semenonderzoek kan dan altijd gericht worden aangevraagd. Voorscreening door middel van TFSC-meting is in ons laboratorium nu sinds ruim een jaar bij het fertiliteitsonderzoek van semen ingevoerd. Uitgebreid semenonderzoek wordt bij ons alleen nog gedaan voor monsters met een $TFSC < 15$. Monsters met een $TFSC > 15$ worden niet nader onderzocht, en als fertiel beschouwd. Dit heeft geresulteerd in een reductie van het aantal uitgebreide semenonderzoeken tot de helft. Behandelars blijken tevreden; voor het laboratorium is deze werkwijze economisch, efficiënt en rationeel.

Dankbetuiging

Wij danken Dr. J.J.M.L. Hofman, klinisch chemicus in het Catharina Ziekenhuis, Eindhoven, voor advies en inzicht in zijn ervaringen met de semenanalyse. E. Blokzijl en M.D. Kloosterman, gynaecologen, en E.A. Rodrigues Pereira, uroloog, danken wij hartelijk voor hun beoordelingen van semenonderzoeken en kritisch doornemen van het manuscript. De analisten danken wij voor de bekwame uitvoering van de metingen.

Literatuur

1. World Health Organisation. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction, 3 ed. Cambridge Univ. Press 1995.
2. World Health Organisation. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge Univ. Press, Cambridge 1993.
3. Van Roijen JH, Vreeburg JTM, Kluit MW, Pierik F, Dohle GR, Weber RFA. Standaardisatie van semenanalyse. Ned Tijdschr Klin Chem 1995; 20: 209-212.
4. Polansky FF, Lamb, MD. Do the results of semen analysis predict future fertility? A survival analysis study. Fert Ster 1988; 49: 1059-1065.
5. Bartoov CLR, Eltes F, Pansky M, Ledrman H, Caspi E, Soffer, Y. Estimating fertility potential via semen analysis data. Hum Reprod 1993; 8: 65-70.
6. Johnston RC, Kovacs GT, Lording, DH, Baker HWG. Correlation of semen variables and pregnancy rates for donor insemination: a 5 year retrospective. Fertil Steril 1994; 61: 355-359.
7. Bartoov B, Ben-Barak J, Mayevsky A, Sneider M, Yogev L, Lightman A. Sperm motility index: a new parameter for human sperm evaluation. Fertil Steril 1991; 56: 108-112.

8. Johnston RC, Clarke, Liu, DY, Gordon Baker, HW. Assessment of the sperm quality analyser. *Fertil Steril* 1995; 63: 1071-1076.
9. Schieferstein G, Hook-Vervier B, Schwarz M. Sperm motility index. *Arch Androl* 1998; 40: 43-48.
10. Martinez C, Mar C, Azcarate M, Pascual P, Aritzeta JM, Lopez-Urrutia A. Sperm motility index: a quick screening parameter from sperm quality analyser-IIB to rule out oligo- and asthenozoospermia in male fertility study. *Hum Reprod* 2000; 15: 1727-1733.
11. Shibahara H, Naito S, Hasegawa A, Mitsuo M, Shigeta M, Koyama K. Evaluation of sperm fertilizing ability using the Sperm Quality Analyzer. *Int J Androl* 1997; 20: 112-117.
12. Mahmoud AMA, Gordts S, Vereecken A, Serneels A, Campo R, Rombauts L, Comhaire FH. Performance of the sperm quality analyser in predicting the outcome of assisted reproduction. *Int J Androl* 1998; 21: 41-46.
13. Horst FAL van der, Seidl-Prech BH, Kerst W. Analytische en klinische evaluatie van de Sperm Quality Analyzer, in vergelijking tot de conventionele semenanalyse conform de WHO-criteria, ten behoeve van eerstelijns andrologisch laboratoriumonderzoek. *Ned Tijdschr Klin Chem* 2001; 26: 288-292.
14. Makler A, Shiran E, Geva H, Mashiah T. Evaluation of the SQA IIB: a new version of a sperm quality analyzer. *Fertil Steril*. 1999; 71: 761-764.
15. Matson PL. External quality assessment for semen analysis and sperm antibody detection: results of a pilot scheme. *Hum Reprod* 1995; 10: 620-625.

Summary

Rationalising semen investigation by means of measurement of TFSC (Total Functional Sperm Concentration) on the Sperm Quality Analyser. Janssens PMW and Engels LLM. Ned Tijdschr Klin Chem 2001; 26: 283-288.

The Sperm Quality Analyser, by measuring the transmission and light scatter of semen samples, produces a result called Total Functional Sperm Concentration (TFSC; the results are sometimes also expressed as SMI, sperm motility index). Investigating 100 human semen samples, we observed that the TFSC was positively correlated with the motile sperm concentration. Classifying semen samples on the basis of the sperm concentration, motility and morphology, plus eventual additional investigations by experienced interpreters in one of three categories, infertile/very little fertile, subfertile and fertile, semens classified as infertile/very little fertile had the lowest TFSC scores, subfertile semens intermediate TFSC scores and fertile semens the highest scores. This suggests that by means of the TFSC it is possible to discriminate fertile semens from semens probably less fertile, or in other words, to distinguish men for whom it is wise to consider additional fertility treatment or not. We propose that the best place for TFSC measurement in the inspection of semen fertility is the use as screening test to discriminate between samples that should have a complete assessment of semen parameters and samples not requiring such extensive investigation.

Key-words: Sperm Quality Analyser; SQA; semen analysis; TFSC; SMI; efficiency; screening

Ned Tijdschr Klin Chem 2001; 26: 288-292

Analytische en klinische evaluatie van de Sperm Quality Analyzer in vergelijking met de conventionele semenanalyse conform de WHO-criteria t.b.v. eerstelijns andrologisch laboratoriumonderzoek

F.A.L. van der HORST, B.H. SEIDL-PRECH en W. KERST

Met de "Sperm Quality Analyser (SQA)" kan de zogenaamde "Sperm Motility Index (SMI; soms ook wel gerapporteerd in de vorm van 'TFSC', total functional sperm concentration)" worden bepaald, die gerelateerd is aan de concentratie en motiliteit van spermatozoa in semen. Aangezien onvoldoende informatie beschikbaar was om de SQA rationeel te kunnen gebruiken bij eerstelijns diagnostiek van een andrologische factor in het geval van ongewenste kinderloosheid, is in ons laboratorium onderzoek gedaan naar verschillende analytische en klinische aspecten van de SQA. De reproduceerbaarheid van de SMI in het klinisch relevante gebied ($60 < \text{SMI} < 180$) is goed ($\text{CV} < 10\%$), terwijl de functionele detectie-

limiet ($\text{CV} < 20\%$) bij een $\text{SMI} = 35$ ligt. De bepaling van de SMI kent, in vergelijking tot een conventionele semenanalyse, nauwelijks artefacten door factoren in semen onder fysiologische omstandigheden. Bij 77 echtparen, waarbij geen andere factoren konden worden vastgesteld die tot subfertiliteit leiden is, in vergelijking met een conventionele semenanalyse conform de WHO-richtlijnen, de relatie tussen de SMI en de tijd tot conceptie onderzocht. Wanneer een $\text{SMI} = 80$ voor de SQA en een concentratie motiele zaadellen ($\text{MSC} = 10 \times 10^6/\text{ml}$) voor de conventionele semenanalyse conform de WHO-criteria als afkapwaarden worden gehanteerd, dan zijn zowel positief en negatief voorspellende waarden als de sensitiviteit voor een conceptie binnen 24 maanden van beide methoden vergelijkbaar, respectievelijk circa 90%, 50% en 85%. De sensitiviteit voor subfertiliteit van de SMI en MSC zijn respectievelijk 85% en 49%. Op grond van dit onderzoek kan worden geconcludeerd dat zowel de analytische als de klinische aspecten het rechtvaardigen om de SQA te gebruiken binnen eerstelijns andrologisch laboratoriumonderzoek.

Klinisch Chemisch Laboratorium, Ziekenhuis Eemland, Amersfoort

Correspondentie: Dr. F.A.L. van der Horst, Klinisch Chemisch Laboratorium, St. Antonius Ziekenhuis, Koekoekslaan 1, 3435 CM Nieuwegein
e-mail: F.vanderhorst@kcl-azn.demon.nl