

A meddőség másik oldala: változások az andrológiai diagnosztikában

Rövid cím: Változások az andrológiában

Pásztor Norbert dr., Szöllősi János dr., Pál Attila dr.

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai  
Központ, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Szeged

Intézetvezető: Pál Attila dr, egyetemi tanár

Összefoglalás: A gyermektelenség kivizsgálását gyakran a pár női tagja kezdeményezi, így ezek a páciensek elsőként nőgyógyászhoz fordulnak. Ugyanakkor a pár férfi tagjának vizsgálata is elengedhetetlen. Az Egészségügyi Világszervezet 2010-ben megjelentetett kiadványában áttekintette és részben átdolgozta az ejaculatum vizsgálatának és értékelésének alapelveit. A korábbi határértékek helyett úgynevezett referenciértékeket állapítottak meg közel 2000, biztosan fertilis férfi ondójának vizsgálata alapján. Alsó referencia határértéknek az 5 percentilishoz tartozó eredményeket tekintették, amely azt jelenti, hogy a spermium koncentráció legalább 15 millió/ml, az ejaculatumban lévő spermiumok száma legalább 49 millió. Ezen túlmenően megváltozott a spermiumok motilitásának és morfológiájának értékelése is, így a progresszív motilitás alsó referenciaértéke 32% lett, és a normál morfológiájú spermiumok aránya minimum 4% kell legyen. Közleményünkben szeretnénk ezeket a változásokat összefoglalni, elsősorban a nőgyógyászoknak szükséges és elégséges módon.

Kulcsszavak: andrológia, meddőség, spermioqram

## Bevezetés

Az Európai Andrológiai Akadémia (European Academy of Andrology) definíciója szerint az andrológia olyan tudományok összessége, amely a férfiak egészségével, különösen a reprodukív egészséggel, úgymint a férfi meddőséggel és a férfi szexuális zavaaraival foglalkozik [1]. Mondhatjuk, hogy az andrológia a nőgyógyászat „férfi” párja. Bár az andrológia a nőgyógyászathoz képest fiatalabb szakterületnek tekinthető, mégis mára az

andrológus szakorvos obligát szereplőjévé vált a meddő pár kivizsgálásának és kezelésének. Az Európai Urológus Társaság (European Association of Urology) és az Egészségügyi Világszervezet (WHO) a legújabb kutatási eredmények tükrében rendszeresen frissíti és aktualizálja az andrológiai irányelveket, melyek a Társaság [2], illetve a Világszervezet honlapján ingyenesen hozzáférhetők [3]. Ennek megfelelően az andrológiai tevékenység Magyarországon is szorosan követi a nemzetközi trendeket [4], és elmondható, hogy a magyar andrológia megalakulása óta az európai élvonalba tartozik.

#### Változások a referenciaértékekben

2010-ben a WHO kiadta a humán ejakulátum vizsgálatának és feldolgozásának 5. változatát [5], mely olyan alapvető változásokat hozott, amely a meddőség kivizsgálásával és kezelésével foglalkozó nőgyógyászokat és más szakembereket is érint [6]. A változtatások alapját Cooper és munkatársainak tanulmánya adja [7]. Ebben a vizsgálatban összegezték korábbi 5 publikáció 8 országból származó eredményeit. Többek között olyan férfiak ondóját elemezték, akiknek a partnerük 12 hónapon belül terhes lett, így definíció szerint meddőség nem állt fenn. Összesen 1953 páciens sikerült ebbe a csoportba beválogatniuk, mely alapján a spermamparamétereknek az eloszlása vizsgálhatóvá vált, így percentilis táblázat megalkotására nyílt lehetőség. A spermaanalízis eredményeinek eloszlását Cooper és munkatársainak munkája alapján az 1. táblázat foglalja össze. Az 5 percentilhez tartozó adatoknál állapították meg azt a referenciahatárt, mely felett egy ondóminta eredménye megfelelőnek tekinthető. Amennyiben ezeknek a biztosan nem infertilis férfiaknak az eredményeit nem válogatott, tehát az infertilis pácienseket is tartalmazó férfipopuláció eredményeihez hasonlították, a spermamparaméterek eloszlása szignifikáns eltérést mutatott [7]. A Cooper-féle vizsgálat

következménye, hogy a WHO által korábban meghatározott alsó küszöbértékek [8], melyek MacLeod és munkatársainak munkáin alapultak [9,10,11] megváltoztak és a klinikai gyakorlatban az új referenciaértékek kerültek használatba. A változást a 2. táblázat szemlélteti. Fontos, hogy bár egyes adatok szerint a férfipopuláció ondómintájának paraméterei csökkenést mutatnak az elmúlt évtizedekben [12], az új referenciaértékek bevezetésének okát nem ez, hanem a Cooper-féle tanulmány eredménye szolgáltatta. Az alsó referenciaértékeknél rosszabb eredmények esetén javasolt a férfi további vizsgálata, illetve a terápiás lépések megtétele. Ajánlott azonban figyelembe venni, hogy az alsó érték sem jelent konkrét választóvonalat a fertilis és az infertilis férfiak csoportja között. A spermiumtermelés jelentős változékonyságot mutat egy adott férfi esetében is, így előfordul, hogy a spermavizsgálat eredményei egyik időpontban 5 percentil alattiak, míg másik alkalommal pedig meghaladják azt [13]. Fontos, hogy az általánosan vizsgált jellemzők közül a hímivarsejtek koncentrációja mutatja a legkifejezettebb variabilitást [13]. Mindezek tudatában érdemes a páciensét tájékoztatni, hogy határérték alatti eredmény esetén is marad esély spontán terhességre. Igazolt, hogy amennyiben az ejakulátumban legalább 3 millió spermium található, a védekezés nélküli szexuális élet során a terhesség esélye nagyobb lesz, mint óvszerrel történő védekezés esetén [14].

#### Változások a spermium motilitás megítélésében

Az ondóban lévő hímivarsejtek a mozgás tekintetében három csoportra oszthatóak: progresszíven mozgó (előrehaladó mozgást végző), nem progresszíven mozgó (helyben mozgó) és immotilis spermiumok. Érthető, hogy a megtermékenyítés szempontjából a

progresszív mozgású hímivarsejtek a legfontosabbak. Mivel a jó mozgás alapvető fontosságú a zona pellucida penetrációjában, összefüggés igazolódott a progresszívan mozgó spermiumok aránya (progresszív motilitás) és a terhesség létrejöttének esélye között mind spontán [15], mind intrauterin inszeminációs ciklusok [16,17], mind pedig hagyományos in vitro fertilizáció [18,19,20] alkalmazása során. A WHO 1999-ben megjelent kiadványában [8] még megkülönböztetésre került az úgynevezett „a” kategóriájú, azaz gyorsan haladó progresszív hímivarsejt (sebessége  $\geq 25 \mu\text{m}/\text{sec}$   $37\text{C}^\circ$ -on) és „b” kategóriájú, azaz lassan haladó progresszív spermium (sebessége  $<25 \mu\text{m}/\text{sec}$   $37\text{C}^\circ$ -on). A két típus megkülönböztetése az új ajánlás szerint nem szükséges, mivel a gyakorlatban a hímivarsejt sebességének ilyen pontosságú megítélése számítógépes asszisztencia nélkül megbízhatóan egyébként sem lehetséges [21]. Ettől függetlenül a gyakorló nőgyógyász találkozhat ezekkel az adatokkal, hiszen a jelenleg használatban lévő számítógéppel asszisztált spermaanalizáló rendszerek (computer-aided sperm analysis, CASA) leletei általában feltüntetik külön az „a” és a „b” kategóriájú spermiumok arányát.

#### Változások a hímivarsejt morfológiájának megítélésében

A spermaanalízis adatai közül az egyik legnagyobb mértékű változás a normál morfológiájú hímivarsejtek megítélésében történt. Mivel a spermiumsejtek alakja rendkívül változatos, így eleve nehéz annak az objektív megítélése, hogy mely spermium számít normálisnak és melyik nem. Az 1999-ben megjelent WHO kiadvány nem is foglalt állást, hogy milyen határérték tekinthető elfogadhatónak, mindösszesen azt jegyezték meg, hogy ha a normális morfológiát mutató sejtek aránya 15% alatt van, az asszisztált reprodukciós eljárások sikeressége csökkenést mutat [8]. A klinikai gyakorlatban használt 30%-os

referenciaérték egy korábbi kiadványukban jelent meg [22]. A témával foglalkozó kutatások célja azoknak a hímivarsejteknek az azonosítása és morfológiai jegyeinek megfigyelése volt, amely sejtek a megtermékenyítésben jó eséllyel vesznek részt. Ilyen spermiumokat vagy postcoitálisan az endocervikális csatorna felső szakaszának nyákjából [23], vagy a zona pellucida felszínéről [24] nyertek. Igazolták az összefüggést a normál morfológiájú spermiumsejtek aránya és a terhesség esélye között mind in vivo [25], mind in vitro [26] vizsgálatokban. A szigorított morfológiai kritériumok használatával a férfipopuláció döntő többségénél a normál morfológiájú hímivarsejtek aránya 0-30% közé esik [25,27], melyet alátámaszt a Cooper és munkatársai által végzett felmérés is [7]. Ezek alapján a korábbi kiadványokhoz képest a normál morfológia alsó referencia értéke 30%-ról [22] mindösszesen 4%-ra csökkent [5].

#### Változások a nomenklatúrában

A spermigram eredményének nomenklatúrája az ondó minőségének egyszerű kifejezésére szolgál, kiemeli a normáltól való esetleges eltérés jellegét, de semmiképpen nem ad információt az abnormalitás okára vonatkozóan. A korábbi megnevezések közül eltűnt az oligozoospermia maximalis kifejezés, melyet általában 5 millió/ml alatti spermium koncentráció esetén használtak. Ugyanakkor előtérbe került a cryptozoospermia kifejezés, mely során a natív mintában nem látható hímivarsejt, csak az ondó centrifugálását követően nyert üledékben. A jelenleg ajánlott nomenklatúrát a 3. táblázat foglalja össze.

#### Összegzés

Az infertilitás kivizsgálásánál és a terápia megtervezésénél több szakmának kell szorosan együtt működni. A hatékony, magas szintű ellátás során a szülész-nőgyógyász, illetve az andrológus lényegében egy pácienset kezel: a meddő párt. A gyermektelenség kezelése bizonyos esetekben nőgyógyász feladata, bizonyos esetekben andrológiai feladat, míg más esetekben az asszisztált reprodukcióval foglalkozó szakemberek hatáskörébe tartozik, de ebből az együttműködésből az andrológus soha nem maradhat ki. A közös szakmai sikerek érdekében ugyanakkor fontos a spermaanalízis eredményeinek egységes értelmezése és interpretációja. A számos terápiás eljárás közül kell megtalálni a pár számára a legmegfelelőbbet, így rendkívül fontos, hogy a kezelésben résztvevő orvosoknak rálátása legyen a másik szakma diagnosztikus és terápiás lehetőségeire.

Érdekeltségek, támogatások:

*A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.*

#### Irodalomjegyzék

1. [www.andrologyacademy.net](http://www.andrologyacademy.net)
2. [www.uroweb.org/guidelines](http://www.uroweb.org/guidelines)
3. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789_eng.pdf)
4. Berényi M, Kopa Zs. A WHO legújabb, 2010-es andrológiai referenciaértékei. Magyar Andrológia 2010;15(2):23-26.
5. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen – Fifth edition Geneva, WHO Press, 2010.

6. Fancsovits P, Lehner Á, Murber Á és mtsai. Az ondóminták minőségének megítélése a WHO-referenciaértékek változásának tükrében. *Magyar Andrológia* 2013;18(2):29-34.
7. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010;16(3): 231–245.
8. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction – Fourth edition, Cambridge University Press, Cambridge 1999.
9. MacLeod J. The male factor in fertility and infertility; an analysis of ejaculate volume in 800 fertile men and in 600 men in infertile marriage. *Fertil Steril* 1950;1:347–361.
10. MacLeod J, Gold RZ. The male factor in fertility and infertility. II. Spermatozoon counts in 1000 men of known fertility and in 1000 cases of infertile marriage. *J Urol* 1951;66:439–449.
11. MacLeod J, Gold RZ. The male factor in fertility and infertility. III. An analysis of motile activity in the spermatozoa of 1000 fertile men and 1000 men in infertile marriage. *Fertil Steril* 1951;2:187–204.
12. Romero-Otero J, Medina-Polo J, García-Gómez B et al. Semen quality assessment in fertile men in Madrid during the last 3 decades. *Urology* 2015;85(6):1333-1338.
13. Álvarez C, Castilla JA, Molina R et al. Biological variation in seminal parameters in healthy subjects. *Hum Reprod* 2003;18:2082–2088.
14. WHO Task Force on Methods for the regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril* 1996;65:821-829.



15. Larsen L, Scheike T, Jensen TK et al. (The Danish First Pregnancy Planner Study Team). Computer-assisted semen analysis parameters as predictors for fertility of men from the general population. *Hum Reprod* 2000;15(7):1562-1567.
16. Berker B, Şükür YE, Kahraman K et al. Absence of rapid and linear progressive motile spermatozoa "grade A" in semen specimens: does it change intrauterine insemination outcomes? *Urology* 2012;80(6):1262-1266.
17. Shulman A, Hauser R, Lipitz S et al. Sperm motility is a major determinant of pregnancy outcome following intrauterine insemination. *J Assist Reprod Genet* 1998;15(6):381-385.
18. Turner RM. Moving to the beat: a review of mammalian sperm motility regulation. *Reprod Fertil Dev* 2006;18:25–38.
19. Mátyás Sz, Kovács P, Molnár K és mtsai. A spermium-DNS-fragmentáció jelentősége in vitro fertilizációs beavatkozásoknál. *Magyar Andrológia* 2011;16(2):23-26.
20. Simon L, Lewis SE. Sperm DNA damage or progressive motility: which one is the better predictor of fertilization in vitro? *Syst Biol Reprod Med* 2011;57(3):133-138.
21. Cooper TG, Yeung CH. Computer-aided evaluation of assessment of "grade a" spermatozoa by experienced technicians. *Fertil Steril* 2006;85(1):220-224.
22. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction – Third edition, Cambridge University Press, Cambridge 1992.

23. Menkveld R, Stander FS, Kotze TJ et al. The evaluation of morphological characteristics of human spermatozoa according to stricter criteria. *Hum Reprod* 1990;5(5):586-592.
24. Menkveld R, Franken DR, Kruger TF et al. Sperm selection capacity of the human zona pellucida. *Mol Reprod Dev* 1991;30(4):346-352.
25. Menkveld R, Wong WY, Lombard CJ et al. Semen parameters, including WHO and strict criteria morphology, in a fertile and subfertile population: an effort towards standardization of in-vivo thresholds. *Hum Reprod*. 2001;16(6):1165-1171.
26. Coetzee K, Kruger TF, Lombard CJ. Predictive value of normal sperm morphology: a structured literature review. *Hum Reprod Update* 1998;4(1):73-82.
27. Mortimer D, Menkveld R. Sperm morphology assessment--historical perspectives and current opinions. *J Androl* 2001;22(2):192-205.

Pásztor N, Szöllősi J, Pál A

The other side of infertility: recent changes in andrology evaluation

Since the investigation of childlessness is often initiated by the female partner of the couple, these patients usually turn to the gynecologist at first. However, it is important to investigate the male partner, too. In 2010, the World Health Organization revised its laboratory manual for the examination of human semen and the interpretation of results was updated as well. Based on raw data from semen samples of almost 2000 fertile men reference ranges were generated. The 5<sup>th</sup> centile was given as the lower reference limit, which refers to 15 million/ml for the sperm concentration and 49 million for the number of ejaculated sperm. Moreover, the evaluation of motility and sperm morphology has been revised, so the lower reference values are 32% for the progressive motility and 4% for the sperm cells with normal morphology. In this paper, the authors summarize these changes in andrology, relevant to the daily gynecological practice.

Key words: andrology, infertility, semen parameters

1.táblázat Azon férfiak spermáparamétereinek eloszlása, akiknek a partnerük a fogamzásgátlás elhagyását követően 12 hónapon belül terhes lett. Cooper és munkatársainak eredménye [7] és a WHO 2010-es ajánlása alapján [5].

Paraméter	Percentilis								
	2,5	5	10	25	50	75	90	95	97,5
Ejakulátum volumen (ml)	1,2	1,5	2	2,7	3,7	4,8	6	6,8	7,6
Teljes spermiumszám (millió/ ejakulátum)	23	39	69	142	255	422	647	802	928
Spermium koncentráció (millió/ml)	9	15	22	41	73	116	169	213	259
Teljes motilitás (%)	34	40	45	53	61	69	75	78	81
Progresszív motilitás (%)	28	32	39	47	55	62	69	72	75
Non-progresszív motilitás (%)	1	1	2	3	5	9	15	18	22
Immotilis spermium (%)	19	22	25	31	39	46	54	59	65
Vitalitás (%)	53	58	64	72	79	84	88	91	92
Normál morfológia (%)	3	4	5,5	9	15	24,5	36	44	48

2.táblázat A spermaparaméterek alsó referenciaértékeinek változása az 1999-ben (4. kiadás) [8] és a 2010-ben (5. kiadás) kiadott WHO ajánlás szerint [5].

WHO 1999	Paraméter	WHO 2010
2,0	Ejakulátum volumen (ml)	1,5
20	Spermium koncentráció (millió/ml)	15
40	Teljes spermiumszám (millió/ ejakulátum)	39
- <sup>1</sup>	Teljes motilitás (%)	40
50 <sup>2</sup>	Progresszív motilitás (%)	32
50	Vitalitás (%)	58
30 <sup>3</sup>	Normál morfológia (%)	4

<sup>1</sup>: A WHO 1999-es (4. kiadás) ajánlása nem tartalmazza [8].

<sup>2</sup>: A WHO 1999-es (4. kiadás) ajánlásában az „a” kategóriájú (gyors progresszív) és a „b” kategóriájú (lassú progresszív) spermiumok összegezve. Az „a” kategóriájú spermiumok aránya az összes spermiumot tekintve legalább 25% [8].

<sup>3</sup>: A WHO 1992-es (3. kiadás) alapján [22]. Az 1999-es változat (4. kiadás) konkrét alsó referenciaértéket nem tartalmaz [8].

3.táblázat A spermaanalízis nomenklatúrájának leggyakrabban használt kifejezései a WHO 2010-ben megjelent (5.kiadás) ajánlása alapján [4].

aspermia	nem távozik ejakulátum
haemospermia (haemospermia)	vörösvértestek az ejakulátumban
leukospermia (leukocytospermia, pyospermia)	normálértéknél több fehérvérsejt az ejakulátumban
normozoospermia	MIND a spermiumkoncentráció (vagy teljes spermiumszám), a progresszív motilitás és a normál morfológiájú spermiumok aránya az alsó referenciaértéket eléri, vagy meghaladja
oligozoospermia	a spermiumkoncentráció (vagy teljes spermiumszám) az alsó referenciaérték alatti
asthenozoospermia	a progresszív motilitás az alsó referenciaérték alatti
teratozoospermia	a normál morfológiájú spermiumok aránya az alsó referenciaérték alatti
oligoasthenozoospermia	a spermiumkoncentráció (vagy teljes spermiumszám) ÉS a progresszív motilitás az alsó referenciaérték alatti
oligoasthenoteratozoospermia	a spermiumkoncentráció (vagy teljes spermiumszám) ÉS a progresszív motilitás ÉS a normál morfológiájú spermiumok aránya az alsó referenciaérték alatti
cryptozoospermia	natív mintában nem, csak centrifugálás után látható spermium az ejakulátumban
azoospermia	nincs spermium az ejakulátumban