



YAŞLI ERKEKLERDE SPERMATOGENEZ VE FERTİLİZASYON

Öz

Yaşlılık, hem erkek hem de kadın organizmasında bir dizi değişikliğe yol açarken, ilerleyen erkek yaşının spermatogenez ve fertilizasyonu da etkileyebileceği düşünülmektedir. Günümüzde babalık yaşının ileri yaşlara kayması, ileri erkek yaşının etkileri konusundaki araştırmaları hızlandırmıştır. Çoğu çalışma erkek yaşının ilerlemesiyle semen parametrelerinden özellikle sperm hareketliliği, semen hacmi ve normal morfolojideki sperm sayısının olumsuz etkilendiğini savunurken, sperm konsantrasyonunun ise değişmeden kaldığını bildirmektedir. Ancak bu yaşa bağlı değişikliklerin ılımlı düzeyde olduğu ve bu durumun geciken fertilitede etkisi olup olmadığı henüz açıklık kazanmamıştır. İleri erkek yaşı ile sperm kromozomlarında kalitatif ve kantitatif değişikliklerin ilişkisi tartışmalı bir konu olarak güncelliğini korumaktadır. Sonuç olarak maternal yaşın ekarte edildiği ve sistemik veya üreme sağlığı açısından sorunu olmayan yaşlı erkeklerde yapılacak daha fazla çalışmanın daha somut bilgiler verebilir.

Anahtar sözcükler: İleri erkek yaşı, Spermatogenez, Fertilizasyon.

Elvan OK



SPERMATOGENESIS AND FERTILIZATION IN ELDERLY MEN

ABSTRACT

Old age leads to a series of changes both in male and female organisms and increasing male age is considered to affect spermatogenesis and fertilization as well. Recently, the upward shift in paternal age has accelerated research on the effects of advanced male age. Most studies maintain that semen parameters; in particular, sperm mobility, semen volume, and the number of sperms with normal morphology are adversely affected by the increase in male age, while sperm concentration remains unchanged. However, these age-dependent changes are at a moderate level and it is still uncertain whether this phenomenon has an impact on delayed fertility. The relationship between advanced male age and the qualitative and quantitative changes in sperm chromosomes is a controversial subject of current interest. Consequently, further studies to be conducted on elderly men with no systemic or reproductive health-related problems in which maternal age will be eliminated could provide more tangible information.

Key words: Advanced male age, Spermatogenesis, Fertilization.

İletişim (Correspondance)

Elvan OK
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
ZONGULDAK
Tlf: 0372 261 32 29
e-posta: elvanok@karaelmas.edu.tr

Geliş Tarihi: 16/06/2008
(Received)

Kabul Tarihi: 15/08/2008
(Accepted)

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
ZONGULDAK



Yaşlılık, hem erkek hem de kadın organizmasında bir dizi değişikliğe yol açan bir süreçtir. Anne yaşının fertilitte üzerine etkisi iyi bilinirken, baba yaşı üzerindeki araştırmalar henüz bir netlik kazanmamıştır. Günümüzde babalık yaşının giderek ileriye kayması araştırmacıları yaşlı erkeklerde üreme ve spermatogenetik sorunları yakından anlamaya yöneltmiştir. Bu derlemenin amacı da bu konuda yapılan araştırmalar eşliğinde ileri erkek yaşının sperm hücresi ve fertilizasyon üzerine etkilerini gözden geçirmektir.

İleri Erkek Yaşı ve Semen

Semen analizi, sıklıkla fertilizasyonu değerlendirmek için ilk başvuru olan non-invaziv bir testtir. Semen analizi değerlendirilirken Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerinden yararlanılmaktadır. Sperm morfolojisi bakısında ise günümüzde özellikle Kruger kriterleri önem kazanmıştır (1).

Çoğu çalışma yaşlı erkeklerde semen ve sperm parametrelerinin daha düşük olduğunu göstermektedir. 1980-1999 yıllarına arasında yayınlanan makalelere bakıldığında ileri erkek yaşı ile semen hacmi, sperm hareketliliği ve morfolojik olarak normal sperm sayısında azalma olduğu bildirilmiştir. Ancak çalışma kapsamına alınan erkeklerin çoğu infertilite kliniğini ziyaret eden erkek hastalardır (2-6). Böylece limitli bir erkek grubu ile çalışmanın sonucu olarak genel populasyon hakkında kesin bilgiler elde edilememiştir. Geniş populasyonlu çalışmalar da daha büyük örnekleme sağlarken hipogonadizm veya prostat hiperplazisi gibi semen kalitesini etkileyen sağlık sorunlarını göz ardı edebilmektedir (7,8). Diyabet, kanser gibi sistemik hastalıklar da semen örneğini olumsuz etkileyebilmektedir (4). Hellstrom ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı bir çalışmada üreme sağlığı ile ilgili belirgin sorunları olmayan ve sistemik hastalığı ekarte edilen 45-80 yaşları arasında 1174 erkeğin semen örnekleri incelenmiş ve yaşla beraber median semen hacmi, sperm hareketliliği ve sperm morfolojisinde anlamlı azalma gözlenmiştir (4). Bu veriler, yaşlı erkeklerde gençlere göre spermatogenezin azaldığını kanıtlamaktadır (4). Ancak spermatogenezin azalması fertilitte azalmasını gerektirmemektedir (4,9,10).

İleri Erkek Yaşı ve Fertilitte

Yaşla beraber çiftlerin fertilitte düzeylerinin azalması bilinen bir gerçektir (11-14). Kadın infertilitesinden bağımsız olarak ileri yaş erkeklerde fertilitenin etkisini araştıran çok az çalışma mevcuttur (14,15).

Yüksek follikül stimulan hormon (FSH) düzeyleri; sperm konsantrasyonunda, sperm hareketliliğinde ve normal morfolojili sperm sayısında azalma ile ilişkilidir (4). Yaşlı erkeklerde azalan spermatogenezle ilişkili olarak gonodotropin sekresyonu artışı da gösterilmiştir (4,16).

Leydig hücre sayı ve fonksiyonunda azalma, azalan testiküler perfüzyon, azalan sertoli hücre fonksiyonu ve testiküler bağ dokusunda artış, yaşla ilişkili değişiklikler olup spermatogenez bozabilir ve luteinizan hormon (LH), FSH artışına yol açabilir (16-19). Ancak Hellstrom ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sperm parametreleri ile serum total testosteron düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu da spermatogenez ve gonadotropin sekresyon değişikliklerinin testislerde steroid potansiyelinde kayıpla ilişkili olmadığını göstermiştir (4). Aynı çalışmada yaşla erkeklerin semen hacmi, sperm motilitesi ve sperm morfoloji parametrelerinde azalma saptanırken, sperm konsantrasyonunun değişmediği gözlenmiştir (4,14). Ancak bu yaşa bağlı değişikliklerin ılımlı düzeyde olduğu ve bu durumun geciken fertilitte etkisi olup olmadığı henüz açıklık kazanmamıştır (14).

Rolf ve Nieschlag 2001 yılında yayınladıkları makalelerinde yaşlı erkeklerde testis morfolojisi ve semen üretiminin tamamen normal olabileceğini belirtmişlerdir. Testlerin bazılarında germ hücrelerinin dejeneratif formlarına rastlamak mümkündür. Ancak fertilitte potansiyeli çok ileri yaşlara kadar korunmaktadır (20).

Johnson ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da seminifer tübül bazal membranının yaşla kalınlaştığı, ancak her erkeğin tübül bazal membran doku hacminde yaşla ilişkili anlamlı bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (21).

Sperm DNA Hasarı ve Erkek Yaşı

İleri erkek yaşı ile sperm kromozomlarında kalitatif ve kantitatif değişikliklerin varlığı tartışmalı bir konudur (22). Spontan mutasyon oranının yaşla ilişkili olduğu düşünülerek yaşlı erkeklerde gelişimsel defektlerin daha fazla olabileceği ileri sürülebilir. Düşük yüzdelerindeki artış, ileri yaş babaları ile ilişkili olabilir ve birkaç çalışma yeni doğandaki bazı hastalıkların yine ileri erkek yaşından kaynaklanabileceğini göstermiştir (20,22).

Yaşlı erkeklerde üretilen spermin genetik kalitesinin; yaşa bağlı artan germ hücre mutasyonları, DNA onarım mekanizması bozuklukları ve apoptotik süreç nedeniyle olumsuz etkilenebileceği düşünülmektedir. Bazı otozomal dominant hastalıklardaki (akondroplazi, polipozis koli gibi) artışın pa-



ternal yaşla ilgili olabileceği düşünülmüşse de paternal yaşın yapısal ve sayısal kromozomal anomalilere ne derece etki ettiği tam olarak bilinmemektedir (20).

2001 yılında 59-74 yaş arası 7 ileri yaş erkeklerle, 23-39 yaş arası kontrol grubunu oluşturan 5 erkeklerle yapılan bir çalışmada ileri yaş erkek grubunda hem sayısal hem de yapısal kromozom anomali sıklığı daha yüksek bulunmuştur (23).

Leutjens ve arkadaşları seks kromozomları ile 9 ve 18. otozomal kromozomlarda anomali açısından yaptıkları incelemelerde ileri yaş erkeklerde genç erkeklerle kıyasla anlamlı bir fark bulmamışlardır (24). Bir diğer çalışmada ise Mayoz I'de paternal seks kromozomlarında ayrılmama insidansı idiyomatik infertilitesi olan yaşlı erkeklerde daha yüksektir. Bu çalışma, XXY fetüs oluşma riskinin idiyomatik infertilitesi olan 39 yaş üstü erkeklerde daha yüksek olduğu sonucuna da varmıştır (25).

Toplumda evlilik yaşının giderek ileri yaşlara kayması sonucu ileri yaşlarda baba olmak isteyenler için daha çok çalışmaya gereksinim vardır. Yapılan çalışmalarının sadece infertilite kliniklerinde sınırlı kalmayıp toplum bazında fertil ileri yaş erkekler üzerinde de yapılması gerekmektedir. Maternal yaşın ekarte edildiği ve sistemik veya üreme sağlığı açısından sorunu olmayan yaşlı erkeklerde yapılacak daha fazla çalışmanın daha somut bilgiler verebileceği ifade edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 4th. Ed. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 1999.
2. Schwartz D, Mayaux MJ, Spira A, Moscato ML, Jouannet P, Czyglik F, David G. Semen characteristics in couples as a function of age in 833 fertile men. *Fertil Steril.* 1983;39:530-535.
3. Kidd SA, Eskenazi B, Wyrobek AJ. Effects of male age on semen quality and fertility: a review of literature. *Fertil Steril.* 2001; 75:237-248.
4. Hellstrom WJG, Overstreet JW, Sika SC, et al. Semen and sperm reference ranges for men 45 years of age and older. *Journal of Andrology.* 2006; 27(3): 421-428.
5. Zavos PM, Kaskar K, Correa JR, Sika SC. Seminal characteristics and sexual behaviour in men of different age groups: is there an aging effect? 2006;8(3): 337-341.
6. Jung A, Schuppe HC, Schill WB. Comparison of semen quality in older and younger men attending an andrology clinic. *Andrologia.* 2002; 34(2): 116-122.
7. Wu FC. Male hypogonadism-current concepts and trends. *Clin Obstet Gynaecol.* 1985; 12: 531-555.
8. Ablin RJ, Kulikauskas V, Gonder MJ. Antibodies to sperm in benign and malignant diseases of the prostate in man: incidence, disease-associated specificity and implications. *Am J Reprod Immunol Microbiol.* 1988; 16: 42-45.
9. Spandorfer SD, Avrech OM, Colombero LT, Palermo GD, Rosenwaks Z. Effect of parental age on fertilization and pregnancy characteristics in couples treated by intracytoplasmic sperm injection. *Hum Rep.* 1998; 13: 334-338.
10. Paulson RJ, Milligan RC, Sokol RZ. The lack of influence of age on male fertility. *Am Obstet Gynecol.* 2001; 184: 818-822.
11. Leridon H. Human Fertility: The Basic Components. University of Chicago Press, Chicago, IL, USA; 1977.
12. Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azospermic husbands. *Federation CECOS. N Engl J Med.* 1982; 306: 404-406.
13. Menken J, Trussell J, Larsen U. Age and fertility. *Science.* 1986; 233: 1389-1394.
14. Ng KK, Donat R, Chan L, Lalak A, Di Pierro L, Handelsman DJ. Sperm output of older men. *Hum Rep.* 2004; 19(8): 1811-1815.
15. Anderson AG, Jensen TK, Carlsen E, Jorgensen N, Anderson AM, Krarup T, Keiding N, Skakkebaek NS. High frequency of sub-optimal semen quality in an unselected population of young men. *Hum Rep.* 2000;15: 366-372.
16. Hermann M, Untergasser G, Rumpold H, Berger P. Aging of the male reproductive system. *Exp Gerontol.* 2000; 35: 1276-1279.
17. Neaves WB, Johnson L, Parker CR, Petty CS. Leydig cell numbers, daily sperm production and serum gonadotropin levels in aging men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 59: 756-763.
18. Suoranta H. Changes in the small blood vessels of the adult human testis in relation to age and to some pathological conditions. *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat.* 1971; 352: 165-181.
19. Tenover JS, McLachlan RI, Dahl KD, Burger HG, de Kretser DM, Bremner WJ. Decreased serum inhibin levels in normal elderly men: evidence for a decline in Sertoli cell function with aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67: 455-459.
20. Rolf C, Nieschlag. Reproductive functions, fertility and genetic risks of ageing men. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001; 109(2): 68-74.
21. Johnson L, Abdo JG, Petty CS, Neaves WB. Effect of age on the composition of seminiferous tubular boundary tissue and on the volume of each component in humans. *Fertil Steril.* 1988; 49(6): 1045-1051.



22. Auger J, Jouannet P. Age and male fertility: biological factors. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2005; 2525-2535.
23. Sartorelli EM, Mazzucatto LF, de Pina-Neto JM. Effect of paternal age on human sperm chromosomes. *Fertil Steril*. 2001; 76(6): 1119-1123.
24. Leutjens CM, Rolf C, Gassner P, Werny JE, Nieschlag E. Sperm aneuploidy rates in younger and older men. 2002; 17: 1826-1832.
25. Asada H, Sueoka K, Hashiba T, Kuroshima M, Kobayashi N, Yoshimura Y. The effects of age and abnormal sperm count on the nondisjunction of spermatozoa. *J Assis Reprod Genet*. 2000; 17(2): 51-59.