

DOI: 10.5281/zenodo.12745200

Geliş Tarihi/Received: 18.06.2024

Kabul Tarihi/Accepted: 10.07.2024

Derleme/Review

Yaşlanmanın Kadın ve Erkek Üreme Sistemi Üzerine Etkisi: Literatüre Güncel Bir Bakış

The Effect of Ageing on the Female and Male Reproductive Systems: A Current Perspective on the Literature

Oya Korkmaz¹, Damla Gündüz¹

¹ Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

ÖZ

Günümüzde, ileri anne yaşı ve baba yaşı önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Evliliğin ertelenmesi, yaşam beklentisinin artması ve yardımcı üreme teknolojileriyle artan başarı gibi çeşitli değişkenler gelişmiş ülkelerde son on yılda önemli ölçüde hem annelik hem de babalık yaşının artmasına katkıda bulunmaktadır. Ayrıca anne ve baba yaşının, in vitro fertilizasyon (IVF), intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) başarı oranı ve erken doğum oranı gibi üreme ve doğurganlık sonuçlarını etkilediği gösterilmiştir. Yaşlanma, fizyolojik değişikliklerde ilerleme ve yetişkinlik döneminde organizmaların işlevlerinde azalma ile karakterize bir dönemdir. Üreme sisteminin yaşlanması fertilitiyi tehlikeye atmaktadır. Kadın üreme sisteminin yaşlanması bir kadının ergenlik, doğurganlık, menopoza geçiş ve menopoz aşamalarında ilerledikçe doğurganlığının azaldığı doğal bir süreçtir. Araştırmalar 35 yaşın üzerindeki kadınlarda infertilite, gebelik sorunları, kendiliğinden düşük, doğumsal malformasyonlar ve doğum sonrası sorunların görülme riskinde artış olduğunu ortaya koymaktadır. Erkek üreme sistemi kadın üreme sistemine göre daha yavaş yaşlanmaktadır ve erkek fertilitesinde yaşa bağlı azalma da erkek üreme yaşlanmasının önemli ayırt edici bir özelliğidir. Testis fonksiyonu, üreme hormonları, sperm parametreleri, sperm DNA bütünlüğü, telomer uzunluğu, kromozom yapısı ve epigenetik faktörler dahil olmak üzere birçok faktör erkek üreme sisteminin yaşlanmasından olumsuz olarak etkilenmektedir. Bu nedenle, infertil çiftleri yaş ile üreme organlarının yaşlanmasındaki artış arasındaki endişe verici korelasyonlar hakkında bilgilendirmek, üreme yıllarında etkili bir şekilde yönlendirilebilmeleri için çok önemlidir. Bu derlemede kadın ve erkekte üreme sisteminde yaşlanmanın ovaryum ve testis üzerindeki fizyolojik, histolojik, hücresel ve moleküler değişikliklerine odaklanılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Yardımcı üreme teknolojisi, fertilitite, infertilite, yaşlanma.

ABSTRACT

Today, advanced maternal age and paternal age have become major public health problems. Several variables, such as delayed marriage, increased life expectancy, and increased success with assisted reproductive technologies, have contributed to a significant increase in both maternal and paternal age in developed countries over the last decade. In addition, maternal and paternal age have been shown to influence reproductive and fertility outcomes such as the success rate of in vitro fertilisation (IVF), intracytoplasmic sperm injection (ICSI), and the rate of preterm birth. Ageing is a period characterised by a progression in physiological changes and a decline in the function of organisms during adulthood. Ageing of the reproductive system jeopardises fertility. Ageing of the female reproductive system is a natural process in which a woman's fertility declines as she progresses through the stages of puberty, fertility, and the transition to menopause. Research shows that women over the age of 35 are at increased risk of infertility, pregnancy problems, spontaneous abortion, congenital malformations, and postpartum problems. The male reproductive system ages more slowly than the female reproductive system, and the age-related decline in male fertility is an important hallmark of male reproductive ageing. Many factors, including testicular function, reproductive hormones, sperm parameters, sperm DNA integrity, telomere length, chromosome structure, and epigenetic factors, are negatively affected by male reproductive ageing. Therefore, it is crucial to inform infertile couples about the alarming correlations between age and the increased ageing of reproductive organs so that they can be effectively guided through their reproductive years. This review will focus on the physiologic, histologic, cellular, and molecular changes of ageing in the reproductive system of the ovary and testis in men and women.

Keywords: Assisted reproductive technology, fertility, infertility, ageing.

Giriş

Evliliğin ertelenmesi, yaşam beklentisinin artması ve yardımcı üreme teknolojileriyle artan başarı gibi birçok faktör gelişmiş ülkelerde hem annelik hem de babalık yaşının artmasına katkıda bulunmaktadır.^{1,2} Bu yüzden günümüzde ileri anne yaşı ve ileri baba yaşı önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu'na göre ileri anne yaşı, doğum sırasında 35 yaş ve üzeri olarak tanımlanmaktadır.³ Çocuk sahibi olmayı 30'lu yaşların sonlarına ve 40'lı yaşların başlarına kadar erteleyen kadınların oranı dünya çapında büyük oranda artış göstermektedir. Kadınların doğurganlığı 32 yaşından itibaren kademeli olarak azalır ve 37 yaşından sonra daha hızlı bir şekilde düşüş göstermeye başlar. Bu düşüş oosit miktarı ve kalitesinde azalma, folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyesinde artış ve anti müllerian hormon (AMH) seviyesinde azalma ile ilişkilendirilmiştir.^{4,5} Ayrıca anne yaşı arttıkça düşük ve kromozomal anormallik oranının artış gösterdiği, tubal hastalık, leiomyom ve endometriozis gibi doğurganlığı bozabilecek bozukluklarda artış olduğu da bildirilmiştir (Şekil 1).^{6,7}

Azospermik (semende sperm bulunmaması) erkekler ve inseminasyon uygulanan kadınlar üzerinde yapılan bir çalışma, artan yaşla birlikte gebelik oranlarında düşüş olduğunu ortaya koymuştur. Kümülatif gebelik oranları 31 yaşından küçük kadınlarda %74, 31-35 yaş arası kadınlarda %62 ve 35 yaşından büyük kadınlarda %54 olarak bildirilmiştir.⁸ Bir başka çalışmada hem cinsel ilişki sıklığının hem de doğurganlığın yaşla birlikte azaldığı rapor edilmiştir.⁹ Bu bulgulardan yola çıkarak cinsel davranıştaki azalmanın artan yaşla birlikte doğurganlıkta azalmaya katkıda bulunabileceğini söyleyebilmek mümkündür.

Kadın üreme sisteminin yaşlanması bir kadının ergenlik, doğurganlık, menopoza geçiş ve menopoz aşamalarında ilerledikçe doğurganlığının azaldığı doğal bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Bir kadının bu aşamalardan geçme hızı her bireye göre değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle, aynı üreme çağındaki kadınlar üreme yaşamlarında farklı aşamalarda olabilirler. Doğurganlıktaki bu yaşa bağlı düşüş nedeniyle, yaşamının ileri yaşlarında gebe kalmayı planlayan kadınlara önem gösterilmelidir. 35 yaşın üzerindeki bir kadında gebe kalma girişiminden 6 ay sonra infertilite için bir değerlendirme yapılması önerilebilir.

IVF/ICSI uygulanan kadınların yaşının olumsuz etkisi, yaş arttıkça daha belirgin hale gelmektedir. İlerleyen anne yaşıyla birlikte kromozomal anormalliklerin ve düşük oranının arttığı gösterilmiştir.¹⁰⁻¹² Çalışmalar, 40 yaşın üzerindeki kadınlardan alınan oositlerin çoğunun kromozomal olarak anormal olduğunu göstermektedir. Artan yaşla birlikte görülen en yaygın kromozomal anormallik trizomidir.¹² Yaşlı oositlerdeki anöploidi artışı mayotik bozulmalardan kaynaklanmaktadır. Doğal siklus yapan genç kadınlardan (20-25 yaş) ve yaşlı kadınlardan (40-45 yaş) alınan oositlerin değerlendirildiği bir çalışmada, yaşlı oositlerin %79'unda mayotik iğ anormallikleri görülürken, genç grupta bu oran %17'dir.¹³ Ayrıca, canlı doğumlarda önemli kromozomal anormalliklerin oranı 30 yaşın altındaki kadınlarda 1:500'de, 35 yaşta 1:80'de ve 45 yaşta 1:20'dir.¹⁴ Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre, ileri anne yaşı gestasyonel diyabet, preeklampsi, sezaryen doğum ve plasenta dekolmanı gibi gebelik sorunları ile de ilişkilendirilmiştir. Gebeliğin ileri yaşlara ertelenmesi, fetal büyüme kısıtlılığı, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, doğum asfiksisi, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde uzun süre kalma ve perinatal mortalite gibi olumsuz perinatal sonuç risklerini artırmaktadır.¹⁵⁻²¹

Erkek üreme sistemi kadın üreme sistemine göre daha yavaş yaşlanmaktadır ve erkek fertilitesinde yaşa bağlı azalma da erkek üreme yaşlanmasının önemli bir ayırt edici bir özelliğidir.²² Testis fonksiyonu, üreme hormonları, sperm parametreleri, sperm DNA bütünlüğü, telomer uzunluğu, de novo mutasyon oranı, kromozom yapısı ve epigenetik faktörler dahil olmak üzere birçok faktör baba yaşından olumsuz olarak etkilenmektedir.²³⁻³⁰ Eşlik eden diğer semptomlar arasında libido kaybı, erektil disfonksiyonun yanı sıra seks hormonu dishomeostazının neden olduğu ve geç başlangıçlı hipogonadizm (LOH) olarak bilinen kas kütlesi ve kemik yoğunluğunda azalma yer almaktadır. Ayrıca, iyi huylu prostat hiperplazisi ve prostat kanseri insidansı da yaşla birlikte artmakta ve yaşlı erkeklerde yaşam kalitesini düşürmektedir.³¹ Orta yaşlı ve yaşlı çiftlerde fertiliteye ve üreme

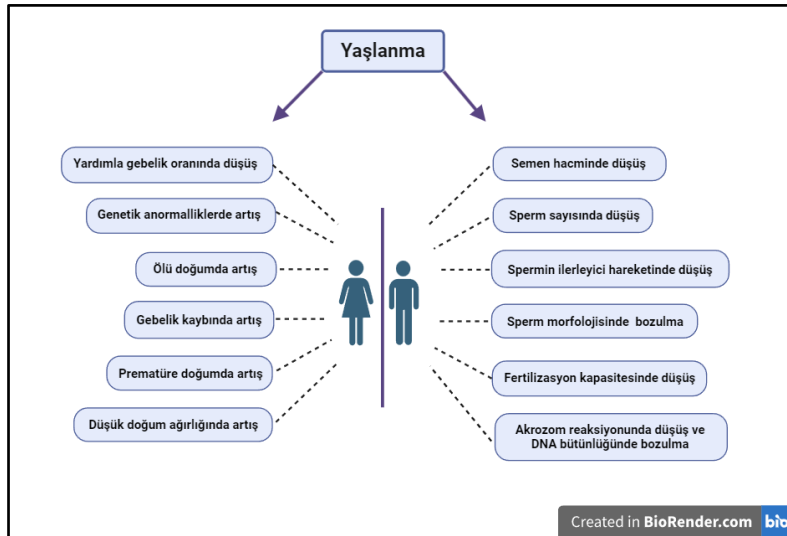
sonuçlarına zarar veren bu değişiklikler nedeniyle gebelik sırasında anomalilerde ve fetal ölümlerde artış görülmektedir.³² Buna ek olarak, ileri baba yaşı, iskelet displazisi (akondroplazi, thanatoforik displazi, osteogenezis imperfekta)³³ ve psikiyatrik morbidite (otizm, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, psikoz, bipolar bozukluk, intihar girişimi ve madde kullanım sorunu)³⁴ dahil olmak üzere dünyaya gelen çocuklarda çok çeşitli sağlık sorunları ile ilişkilendirilmiştir. Bu derleme kadın ve erkekte üreme sisteminde yaşlanmanın ovaryum ve testis üzerindeki fizyolojik, histolojik, hücrel ve moleküler değişikliklerine odaklanmaktadır.

Ovaryum ve Testis Yaşlanması

Fizyolojik özellikleri

Yaşlanma, fizyolojik değişikliklerde ilerleme ve yetişkinlik döneminde organizmaların işlevlerinde azalma ile karakterize bir dönemdir. Kadın ve erkekte üreme sisteminin yaşlanması sadece fertilitiyi tehlikeye atmakla kalmaz, aynı zamanda diğer organların işlevlerini de azaltarak yaşla ilişkili birçok hastalığın ortaya çıkmasına yol açmaktadır.

Ovaryum, dişi üreme sistemine ait bir üreme organıdır. Kadın üreme sisteminde önemli rol oynadığından kadın doğurganlığının zamanla azalması ovaryum yaşlanması bir sonucu olarak kabul edilmektedir.³⁵ Ovaryum yaşlanması, endokrin fonksiyonlarda bozulma ve menstrüel siklus döngüsünde düzensizliklerin eşlik ettiği menopoza kadar üremenin azalması şeklinde kendini göstermektedir. Bu yaşlanma sürecinde, oositlerin veya folikül rezerv miktarında ve kalitesinde düşüş hakimdir (Şekil 1).^{36,37}



Şekil 1. Yaşlanmanın kadın ve erkek üremesi üzerine etkileri

Ovaryum yaşlanması kadınlardaki infertilitenin ana nedenlerinden biridir. Kadınlardaki üreme sürecinde, primordiyal folikül stoğunda önemli derecede azalma; 30'lu yaşların ortalarında doğurganlığın azalması, 40'lı yaşların ortalarından itibaren düzensiz menstrüel siklus ve ovulasyonun durması ve 50'li yaşların başlarında da menopoz görülmektedir. Ovaryumdaki fonksiyonel azalmanın dinlenme halindeki foliküllerin kademeli kaybı, dölleme ve embriyo gelişimi için yeterli oosit üretme yeteneğinin azalmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir.³⁸ Bununla birlikte, oositin yanı sıra diğer hücrel ve çevresel faktörlerin, ovaryum yaşlanmasında karmaşık ve çok yönlü olan bu sürece katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Genetik faktörler, oosit kalitesinin bozulması, oositte ve granüloza hücrelerinde apoptoz, hücre dışı matriks moleküllerinde değişiklikler ve hem doğal hem de adaptif immünitadaki değişimlerin ovaryum yaşlanmasında rol aldığı belirtilmektedir (Şekil 2).³⁹⁻⁴² Ayrıca mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stresin önemli olduğu da bildirilmiştir.⁴³

Ovaryum yaşlanması östrojen ve inhibin-B salgılanmasının azalmasına ve FSH seviyesinin yükselmesine yol açar, ancak bu değişiklikler menopoza kadar belirgin hale gelmez. Over rezervinin belirlenmesinde Anti-Müllerian hormon (AMH) seviyesi ve antral folikül sayısı ölçümleri kullanılmaktadır.^{44,45} AMH küçük antral foliküllerin granüloza hücreleri tarafından üretilir, hipotalamus veya gonadotropinler tarafından kontrol edilmez ve menstrual döngüden bağımsızdır.

Yaşlanmayla birlikte oositlerin ve granüloza hücrelerinin, hücre hasarın en önemli fizyolojik indükleyicileri arasında yer alan reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı koyma yeteneğinin azaldığı gösterilmiştir. Primordiyal foliküllerde bulunan oositler, fetal hayatta 1. mayozun diploten aşamasından puberteye kadar arreste uğramaktadır. Kadınlarda 30-45 yıl sürebilen bu hareketsiz dönem boyunca, oositlerde veya çevredeki foliküler hücrelerde oksidatif stres oluşabilmektedir. Oksidatif stres folikülogenezi, mayoz bölünmeyi ve ovulasyonu ciddi şekilde etkilemekte ve sonunda ovaryum yaşlanmasında rol oynayan lipid peroksidasyonuna ve antioksidanlarla ilişkili genlerde düşüşe sebep olmaktadır.⁴⁶ Başta aşırı ROS üretimi olmak üzere oksidatif strese yol açan dış ve iç faktörler çeşitli olabilir ve oluşan hasarın ciddiyeti genetik olarak programlanmış savunma mekanizmalarına bağlıdır. Bu mekanizmalardaki değişiklikler hem nükleer hem de mitokondriyal genlerdeki mutasyonlardan kaynaklı olabilir. Böylece oositteki mitokondriyal DNA'da (mtDNA) meydana gelebilecek mutasyonların, indüklenmiş pluripotent kök hücre (İPSC) kaynaklı mitokondriyal replasman tedavisi vasıtasıyla çözebileceği ancak bu tedavinin etkinliği ve güvenilirliğinin tartışmalı olduğu belirtilmektedir. Bu konuda yapılan bir çalışma İPCS'den türetilmiş mitokondriyal döllenen oositlere enjekte edilmesinin, yaşlanan dişilerde embriyo gelişim potansiyelini doğrudan artırdığı ve böylece IVF süreçlerini takiben gebelik oranını da artırabileceği gösterilmiştir.⁴⁷ İPSC içinde en önemli hücre kaynaklarının postnatal ovaryumlarda, pre-granüloza öncüsü hücreler ve oositlerin (oogonial kök hücreler) olduğu bildirilmiştir.⁴⁸ Ayrıca oositlerdeki artan ROS'un telomer kısalmasına sebep olduğu ve oositlerin gelişimini olumsuz etkilediği rapor edilmiştir.⁴⁹ Telomer kısalması ve işlev bozukluğunun mayoz bölünmede kusurlara neden olabileceği; yüksek ROS'un oositler ve granüloza hücreleri arasındaki iletişimi bozarak oosit olgunlaşmasını etkileyebileceği bildirilmiştir.⁵⁰

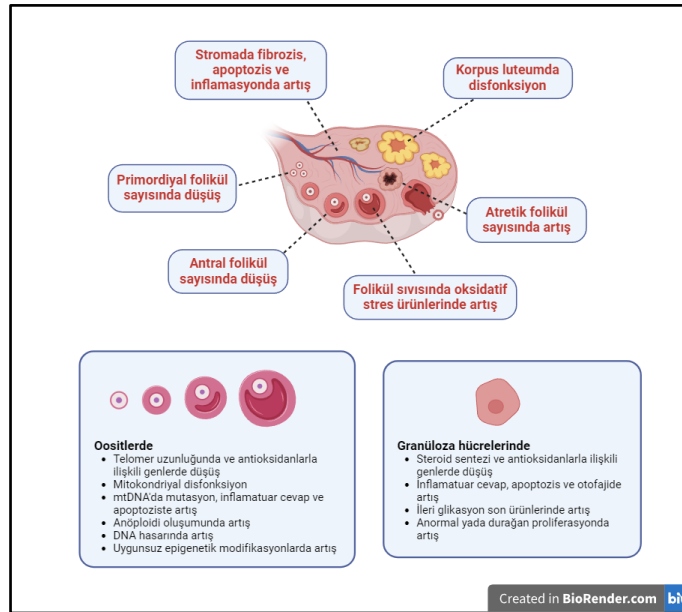
Oosit kalitesindeki düşüşle ilişkili olduğu belirtilen foliküler sıvının içeriğindeki değişimin, yaşlanmayla kadın doğurganlığındaki azalmanın sebeplerinden biri olabileceği düşünülmektedir (Şekil 2). Yapılan bir çalışma yaşlanmayla birlikte folikül sayısı, metafaz II'deki toplam oosit sayısı ve enjekte edilen oosit sayısı gibi IVF parametrelerinde önemli derece farklılıklar gözlemlendiğini, yaşlanan grupta foliküler sıvıda yüksek oranda lipid gözlenirken kontrol grubunda ise daha az gözlemlendiğini bildirmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak yaşlanmanın, lipid metabolizmasını etkileyerek oosit kalitesinin azalmasına yol açabileceğini ve IVF için oosit seçimine yardımcı olabileceği belirtilmiştir.⁵¹ Ayrıca insan foliküler sıvısındaki yaşa bağlı diferansiyel mikroRNA (miRNA) seviyelerinin, doğurganlığı ve IVF başarısını potansiyel olarak belirleyebileceği bildirilmiştir. Çalışmada foliküler sıvıda ekstraselüler kesecikler içerisinde miRNA'ların varlığı gösterilmiş ve burada genç kadınlara kıyasla yaşlı kadınlarda foliküler sıvıda farklı şekilde eksprese edilen 4 miRNA seviyesi tanımlanmıştır. Böylece hücreler arası iletişimde rol oynayan miRNA'ların yaşlanma sürecinden etkilendiği belirtilmektedir.⁵²

Testis, hem erkek fertilitésinin sürdürülmesi hem de sperm kaynağı ve seks hormonunun ana kaynağı olarak hizmet eden önemli bir erkek üreme organıdır. Testisin fonksiyonu erkekler yaşlandıkça kademeli olarak azalmaya başlar. Yapılan araştırmalar yaşlanmanın sperm konsantrasyonu, hareketliliği, normal morfolojik değişiklikler ve üreme sonuçları ile negatif ilişkisinin olduğunu ortaya koymaktadır (Şekil 1).^{53,54} Buna ek olarak, yaşlı erkeklerin spermelerinin genetik ve epigenetik anormallikler taşıma olasılığı daha yüksektir, bu da doğacak çocuklarda gebelik kaybı ve doğum kusurları riskinin artmasına neden olmaktadır.^{55,56} Ayrıca, yaşlanma testosteron üretimini bozar ve düşük libido, erektil disfonksiyon, infertilite, obezite, kas zayıflığı, osteoporoz, depresif ruh hali ve diğer semptomlarla karakterize edilen erkek hipogonadizmine neden olduğu bildirilmiştir.^{31,57,58} Bu nedenle testis yaşlanmasının yalnızca erkeklerin üreme işlevlerini değil, aynı zamanda genel sağlık durumlarını ve yaşam kalitelerini de olumsuz olarak etkilediği görülmektedir.⁵³ Literatürdeki

araştırmalar, yaşlanmayla birlikte testis germ hücrelerinin ve somatik hücrelerin değişikliklere uğrayarak işlevselliklerinin azalmasına yol açtığını ve bunun da yaşa bağlı erkek üreme hastalıkları için potansiyel biyolojik belirteçler sağladığını ortaya koymaktadır (Şekil 3).^{59,60}

Ultrasonografi (US), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi görüntüleme yöntemleri yaşlanma süreciyle ilgili testislerin morfolojik ve işlevsel değişikliklerine ilişkin bilgiler sunmaktadır. Orta yaşlı ve yaşlı erkekler üzerinde yapılan birçok çalışma, ilerleyen yaşla birlikte testis hacminin azaldığını ortaya koymaktadır.⁶³⁻⁶⁵ Erkek genital organlarının morfolojik değerlendirmesinde ilk tercih olarak kullanılan ultrason, testis hacmini değerlendirmek içinde sıklıkla kullanılmaktadır. Yaşla birlikte testis morfolojisindeki değişiklikleri değerlendirmenin yanı sıra, MRG spermatogenik fonksiyonu değerlendirmek için de kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada genç erkeklerin yaşlı erkeklere göre belirgin şekilde daha düşük görünür difüzyon katsayısına ve daha yüksek manyetizasyon transfer oranına sahip olduğu ve bunun testiküler spermatogenez fonksiyonu ve testosteron seviyesindeki yaşa bağlı azalma ile açıklanabileceği belirtilmektedir.⁶⁶

Spermatogenez, seminifer tübüllerdeki farklılaşmamış hücreler olan spermatogonyumlardan olgun germ hücresi olan spermatozoaya kadar mitoz ve mayoz bölümlerle gerçekleşen bir süreçtir. Spermatogenez yaşam boyu süren bir olaydır ancak günlük sperm üretimi gibi testis etkinliğinin yaşlanmayla birlikte azaldığı belirtilmiştir. Yaşla birlikte spermatogenezdeki düşüş kademeli olarak gerçekleşmekte ancak tamamen sona ermemektedir.^{60,61} Yaşlanmanın sperm hareketliliği, sperm morfolojisi, sperm DNA bütünlüğü gibi semen parametreleri üzerindeki etkisi kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalar semen hacminde, hareketlilik oranında, ilerleyici hareketlilikte ve morfolojide yaşa bağlı bir düşüşün gözlemlendiğini bildirmiştir.^{62,68}



Şekil 2. Ovaryum yaşlanması¹³⁴

Histolojik özellikleri

Ovaryum dokusu, histolojik olarak germinal epitel tabakası, nonvaskülerize ve kalın fibröz bağ dokusundan zengin tunika albuginea tabakası, ovaryum foliküllerini içeren korteks, gevşek bağ dokusu ve kan damarlarını içeren medulladan oluşmaktadır. Kadınlar üreme döneminden perimenopozal döneme girerken, ovaryum belirgin bir şekilde morfolojik ve yapısal dejenerasyonlar sergiler. Ovaryumlarda morfolojik olarak küçülme, fibrozis ve sertlik artan yaşla birlikte artış göstermektedir (Şekil 2).⁶⁹

Ovaryum folikülleri, ovaryumun yapısal ve işlevsel birimleridir, çoğu primordiyal folikül, ovaryum folikülogenezinin herhangi bir aşamasında dejenerasyona veya atreziye uğrar ve menarşta yaklaşık 300.000-400.000 primordiyal folikül korunur. Ortalama 33 yaşına gelindiğinde, ovaryumdaki büyümeyen foliküllerin yaklaşık %90'ı tükenmiştir. Üreme dönemi boyunca sadece 400-500 folikül ovulatuara faza ulaşır. Yaklaşık olarak 51-52 yaşında menopoza girildiğinde folikül sayısı 750-1.000'e düşer. Ayrıca, büyümeyen foliküllerin tükenme hızı üreme çağındaki yaşlı kadınlarda genç kadınlara kıyasla daha hızlıdır.

Folikülogeneziste primordiyal foliküller ya hareketsiz kalarak dejenere olup ortadan kalkacaktır ya da foliküler aktivasyon adı verilen bir süreç ile büyüyen folikül havuzuna dahil olacaktır. Aktive olmuş primordiyal foliküller, primer ve sekonder folikül aşamalarından geçerek antrum kazanırlar. Antral folikül aşamasında çoğu folikül atreziye uğrarken birkaçı puberteyle birlikte anterior hipofizyal hormonların etkisi altında (FSH ve LH) ovulasyon öncesi aşamaya ulaşmaktadır. Antral foliküller, üreme çağındaki kadınlarda ovaryum östrojenlerinin döngüsel salgılanmasının ana kaynağıdır. Burada yaşlanmayla birlikte primordiyal folikül havuzunda meydana gelen azalmanın östrojen düşüklüğünü destekleyebileceği düşünülmektedir. Yaşlanmada hipotalamik-hipofiz-gonadal eksen etkilenimiyle birlikte ovaryum fonksiyonunun ve hipotalamik duyarlılığın azaldığı gösterilmiştir. Aslında yaşlanmayla birlikte gelişen folikül sayısı, hipotalamik GnRH üretimi ve anterior hipofizyal hormonların üretiminde bir azalma meydana gelmektedir. Bu azalan tepki ve ovaryum fonksiyonlarındaki eş zamanlı düşüşün, üreme başarısızlığına yol açtığı bildirilmiştir. Yaşlanmanın ovaryum üzerindeki olumsuz etkilerini önlemek için primordiyal folikül rezervini korumanın önemli olduğu belirtilmektedir.^{43,67}

Ovaryum ekstraselüler matriksinin hem folikül büyümesi hem de oosit kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olabileceği öne sürülmüştür.⁷⁰ Yaşlanmayla birlikte ekstraselüler matriksin yeniden yapılanması hem fare hem de insan örneklerinde kollajen sentezinin artmasına, elastin miktarının ve hyaluronan birikiminin azalmasına bağlı olarak fibrozisin nedenlerinden biri olabileceği düşünülmektedir.⁶⁹ 2016 yılında yapılan bir çalışmada, fibrozisin ovaryum yaşlanmasının erken bir belirteci olduğu ve bu değişikliğin oosit kalitesinde yaşla ilişkili düşüşe katkıda bulunabileceği tespit edilmiştir.⁷¹ Ayrıca değişen ekstraselüler matriks üretimiyle birlikte, matris metaloproteinazları (MMP) ve metaloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP) arasındaki dengesizlik vasıtasıyla ekstraselüler matriksin homeostazisinde yaşa bağlı değişikliklerin olabileceği belirtilmektedir.⁷² Ekstraselüler matriksin yaşla ilişkili fibrozisine paralel olarak stromal hücrelerin sayısı ve işlevinde değişimin meydana geldiği; inflamasyon sürecinde rol oynayan genlerin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Ekstraselüler matriksteki değişikliklerde makrofajlar önemli bir rol oynamaktadır. Makrofajların klasik M1 fenotipi, inflamasyonun akut evrelerinde aktiftir ve yaşlı ovaryumlarında bol miktarda olduğu belirtilen IL-6 ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinleri ürettiği bildirilmiştir. M2 fenotipi ise inflamasyonun sonraki aşamalarında aktiftir; ekstraselüler matriksin yeniden şekillenmesinde ve inflamatuvar sürecin uzamasıyla fibroziste rol oynadığı belirtilmektedir.^{71,72}

İnsan testis yaşlanmasının en yaygın histolojik özelliği, spermatogenezden seminifer epitelin sklerozuna kadar değişen bir seminifer tübül lezyon mozaikidir.⁷³ Diğer özellikler arasında tübül çapının daralması, spermatogenezdeki bozulmayla ilişkili bazal membran kalınlaşması, interstisyel fibrozis, bazal membran ve tunika albuginea kalınlaşması yer almaktadır (Şekil 3).^{73,74} Seminifer tübüllerdeki diğer değişiklikler arasında seminifer epitelin incilmesi ve sonunda seminifer tübüllerin yok olması yer almaktadır.^{75,76} İnsanlara ek olarak, maymunlarda da interstisyumda fibrozis ve yaşlı testislerde bazal membran kalınlığında artış gibi benzer değişiklikler bildirilmiştir.⁷⁷ Genç farelerle karşılaştırıldığında, yaşlı farelerin daha küçük testislere⁷⁸ ve daha kalın bazal membrana sahip oldukları bildirilmiştir.⁷⁹ Ek olarak yaşlanmayla epididimisteki epitelyal hücre katmanlarında kalınlaşma ve vakuolleşme görülmektedir. Yaşlanmayla birlikte testis morfolojisinde görülen bu değişikliklerin testisteki belirli bölgede meydana gelip gelmediği ise henüz belirsizliğini korumaya devam etmektedir.

Hücresel ve moleküler değişiklikler

Yetişkin ovaryumlarında germ kök hücreler bulunmamıştır.⁸⁰ Germ kök hücrelerinin eksikliği, ovaryum dokusu homeostazını ve işlevini doğrudan etkilemektedir. Neo-oogenezin yokluğu nedeniyle oositlerin tükenmesi ve yenilenmemesi, folikül rezervinin tükenerek menopozun ortaya çıkmasına neden olur. Bu nedenle, primordiyal folikül havuzunun tükenmesi ovaryum yaşlanmasının en temel nedenidir.

Kadın doğurganlığındaki yaşa bağlı düşüş, oosit kalitesi ile de ilişkilendirilmektedir (Şekil 2).⁸¹⁻⁸³ Maternal yaşlanma ile ilişkili kötü oosit kalitesine birçok faktör önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Bunlar arasında mitokondriyal disfonksiyon, ROS, rekombinasyon başarısızlığı ve iğ düzeneğindeki kontrol noktasının düzensizliği oosit anöploidisinin önde gelen nedenleri arasında bulunmaktadır.⁸⁴⁻⁸⁷ Yaşlanma sırasında olgun oositlerde mtDNA'nın yeniden düzenlendiği ve insan oositlerinin %50'sinde IVF sırasında mtDNA'larda mutasyon ve delesyonların meydana geldiği bildirilmiştir.⁸⁷ Bu mutasyonların gelişen embriyo üzerinde etkileri olabilir ancak mtDNA'nın yeniden düzenlenmesi ve yaşlanma arasındaki bağlantının tartışmalı olduğu belirtilmektedir.³⁶ Embriyonik gelişimde blastomer oluşumu sırasında mitokondri dağılımının doğru olabilmesi için döllenme anında oositte yeterli miktarda mitokondri bulunması gerektiği öne sürülmüştür. Burada mitokondriyal transplantasyon vasıtasıyla mitokondriyal yetkin oositlerden yetersiz oositlere aktarıldığı böylece daha az parçalanma ve yüksek implantasyon oranına sahip embriyoların elde edildiği gösterilmiştir.⁸⁸ Bu mitokondriyal manipülasyon tekniğine İngiltere'de izin verilmiş olmasına rağmen (3 Şubat 2015), kullanımının hala endişelere yol açtığı belirtilmektedir. Yaşlanmayla birlikte görülen oositteki mitokondri miktarının ve mtDNA'nın etkilenimi, yaşla birlikte implantasyon başarısızlıkları ve embriyo gelişiminin olumsuz etkilenmesinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Azalmış mitokondriyal biyogenez, bozulmuş mitokondriyal homeostaz ve serbest radikal dengesizliği ovaryum yaşlanmasında kritik rol oynamaktadır. Koruyucu histonlardan yoksun mitokondriyal genom, serbest oksijen radikallerinin saldırısına ve somatik mutasyon gelişimine özellikle duyarlıdır. mtDNA mutasyonu, NADH/NAD⁺ redoksunun bozulması yoluyla kadın üreme yaşlanmasını tetiklemektedir.⁸⁹ Over yanıtı daha zayıf olan 35 yaş üstü kadınların genellikle daha yüksek delesyon insidansı ve daha düşük mtDNA kopya sayısı ile karakterize edildiği bildirilmiştir.⁹⁰ Ayrıca, 38 yaşından büyük kadınlardan alınan granüloza hücrelerinin daha yüksek seviyelerde mtDNA delesyonları ve hasarlı mitokondri içerdiği bildirilmiştir,³⁵ bu da steroid hormon biyosentezi için kapasitenin azalmasına ve ROS üretiminin artmasına neden olmaktadır.^{91,92}

Oositler ve onları çevreleyen granüloza hücreleri veya kümülüs hücreleri arasındaki hücreler arası iletişim, gelişimde folikülogenez için olduğu kadar ovaryum fonksiyonunun sürdürülmesinde de kritik öneme sahiptir. Granüloza hücreleri oositlerin olgunlaşması, folikül gelişimi ve homeostazı için besin ve mekanik destek sağlar. Granüloza hücreleri, kümülüs hücreleri ve stromal hücrelerin yaşlanması inflamasyon ve fibrozise yol açabilir (Şekil 2).^{93,94}

Ovaryumdaki oosit ve diğer hücrelerde yaşa bağlı artan ROS seviyeleri ve azalan antioksidan kapasite, oosit kalitesini düşüren ve over yaşlanma sürecini önemli ölçüde hızlandıran oksidatif stresle sonuçlanır^{95,96} ve over yaşlanmasını geciktirmek için antioksidan tedavinin gerekçesini destekler.⁹⁷ Otofaji, yaşlanan oosit ve çevresindeki over ortamında oksidatif stres kaynaklı patolojilerle bağlantılıdır.⁹⁸ Yaşla birlikte biriken ROS ve mtDNA hasarı arasındaki bağlantı net olarak bilinmemektedir.⁹⁹ Kümülüs hücrelerinin mtDNA içeriği, yaşla birlikte IVF sonuçları için bir biyobelirteç olarak düşünülebilir.¹⁰⁰

Ovulasyon, ROS üreten ve oksidatif hasara yol açan yoğun bir enflamatuar süreçtir. Üreme çağındaki fare ovaryumlarında bulunan makrofaj türevli çok çekirdekli dev hücrelerden oluşan benzersiz bir hücre popülasyonu, ovaryum yaşlanmasında inflamasyon ve fibrozisin işlevsel etkenleri olarak kabul edilmektedir.^{101,102} Oositler, ovaryum mikroçevresinde kronik enflamasyon ve oksidatif strese uzun süre maruz kalmaları nedeniyle DNA hasarına karşı oldukça hassastır. İlerleyen telomer kısalması,

oosit kalitesinde yaşa bağlı azalma ile ilişkilidir.¹⁰³ İnsan yaşıyla birlikte, anöploid embriyonik hücreler, bölünme aşamasındaki öploid embriyonik hücrelerden önemli ölçüde daha az telomer DNA'sına sahiptir.¹⁰⁴ Ayrıca, kısalmış telomer uzunluğu ve azalmış telomeraz aktivitesi primer over yetmezliği ile ilişkilidir.¹⁰⁵

Olgun spermde hareketliliği sağlayan mitokondrilerin sadece oksidatif fosforilasyon vasıtasıyla ATP üretmekle kalmadığı aynı zamanda ROS regülasyonunda, kalsiyum homeostazisinin düzenlenmesinde, steroid hormon biyosentezinde, sperm membran bütünlüğü ve apoptozun düzenlenmesinde anahtar rol oynadığı belirtilmektedir. Mitokondriyal disfonksiyon sıklıkla yaşlanma süreciyle ilişkilidir. Epididimisteki yaşa bağlı değişimlerin spermde mitokondriyal işleyişinde değişikliklere neden olabileceği ve mitokondride ROS'un aşırı üretimine bağlı oluşan oksidatif stresin erkek infertilitesinin ana sebeplerinden biri olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle dışarıdan antioksidan takviyesi alınmasının semen kalitesinin iyileştirilmesine yardımcı olabileceği ve oral antioksidanların oksidatif stresi azaltmaya, erkek doğurganlığını iyileştirmeye yardımcı olabileceği rapor edilmiştir.¹⁰⁶

Memelilerin çoğunda germ hücre sayısı yaş ilerledikçe azalır, bu da seminifer tübüllerin çapının azalmasına ve epitel vakuolizasyonuna neden olur.¹⁰⁷ Yaşlanma sırasında spermatogonia sayılarının önemli ölçüde azaldığı veya değişmeden kaldığı konusunda tutarsız bulgular vardır. Yaşlı insan testislerinde komşu spermatositlerin veya spermatidlerin hücre membranlarının füzyonuna bağlı olarak çok çekirdekli spermatositler ve spermatidler gibi morfolojik değişiklikler bildirilmiştir.^{108,109} Ultra yapısal düzeyde, spermatositlerde ve spermatogoniada intranükleer inklüzyonların yanı sıra sitoplazmada endoplazmik retikulum spiralleri görülür.¹¹⁰ Spermatidlerde yaşa bağlı değişiklikler arasında akrozom malformasyonu, gereksiz nükleer membranlar, nükleer inklüzyonlar, sitoplazmada aşırı damlacıklar ve çekirdeklerin düzensiz konfigürasyonu yer almaktadır.¹¹⁰

Farklı memeli türlerinin Sertoli hücrelerinde yaşlanma ile ilişkili çok sayıda değişiklik gözlenmiştir. Sıçan, maymun ve insanda Sertoli hücrelerinin sayısının yaşla birlikte azaldığı bildirilmiştir.^{60,77} Ayrıca, yaşlı bireylerin Sertoli hücreleri düzensiz şekilli çekirdekler, tipik lokalizasyon kaybı, genişlemiş veziküller, mitokondriyal metaplazi, gevşek ve veziküle endoplazmik retikulum ve düzensiz lizozomlar gibi çok sayıda ultrastrüktürel ve histolojik değişiklik gösterir.^{110,111} Dediferansiyasyon ve multinükleasyon gibi diğer Sertoli hücre anormallikleri de yaşanan erkeklerde yeniden ortaya çıkmaktadır.⁶⁰ Yaşlı Sertoli hücrelerinin hücrelerarası bağlantıları da zayıflayarak zamanla görünümünü kaybeder ve dejenere olur, bu da yaşlı bireylerde hasarlı bir kan-testis bariyerinin olduğunu düşündürmektedir.^{59,77}

Testislerde, yaşlanma sırasında Leydig hücre popülasyonuna ilişkin çelişkili bulgular elde edilmiştir (Şekil 3). Bazı araştırmalar yaşlı testislerde Leydig hücrelerinin sayısının azaldığını gösterirken,^{57,112} bazıları da bunun tam tersi sonuçlar sunmaktadır.^{113,114} Leydig hücrelerinin testosteron salgılama kapasitesinin yaşlanma sırasında azaldığı genel olarak kabul edilmektedir.^{115,116} Yaşlı Leydig hücrelerinde hücresel atrofi, çoklu çekirdeklenme, çekirdek içi Reinke kristalleri, çoklu vakuollerin yanı sıra lipofusin ve lipid damlacıklarının birikimi gibi morfolojik ve ultrastrüktürel yaşa bağlı birçok değişiklik gözlenmektedir. Bu hücrelerde ayrıca yaşlanma sırasında dediferansiyasyon belirtileri, azalan miktarda düz endoplazmik retikulum ve mitokondri görülmektedir.^{54,117}

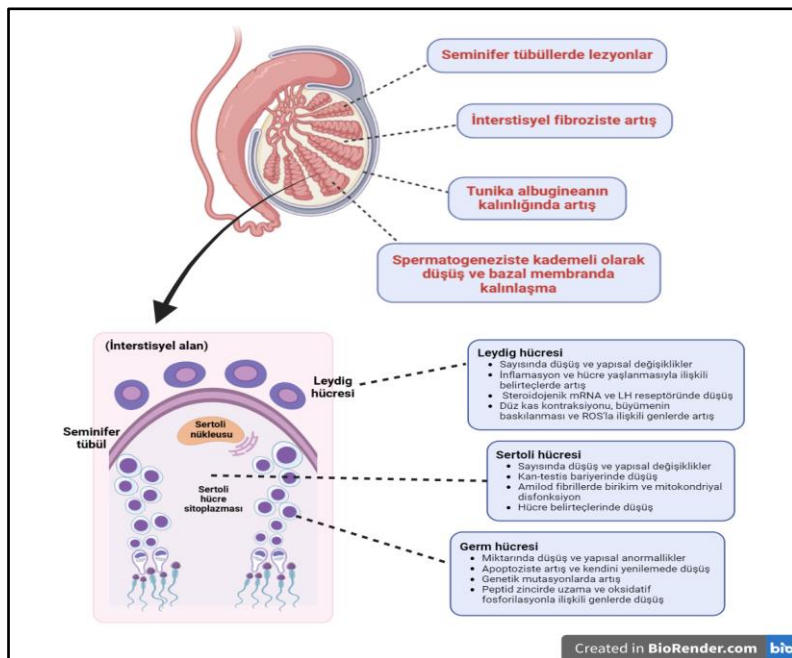
Yaşlı testislerde germ hücrelerinin sayısındaki azalmaya yaşla birlikte artan apoptotik hücreler eşlik eder. Germ hücreleri, tüm insan dokularında en düşük spontan mutasyon oranlarına sahip hücrelerden biri olmasına rağmen ilerleyen yaşla birlikte genetik mutasyon belirtileri göstermektedir. Spermatogonia kümelerinin uzamış DNA replikasyon süresi ve replikasyon hataları için daha yüksek risk sergilediği tespit edilmiştir.¹¹⁸ Yaşlanan spermatositlerde de DNA hasarı ve DNA metilasyonu ile ilişkili moleküllerdeki (DNMT1 ve Np95) kusurlar gibi benzer sonuçlar gözlemlenmiştir.^{119,120} Ayrıca, yaşlanmayla ilişkili genlerin testislerde ve epididimlerde up-regüle olduğu bulunmuştur.¹²¹

Yaşlanmanın Sertoli hücrelerinde moleküler değişikliklere neden olabileceği bildirilmiştir. Amiloid fibrillerinin birikimi ve hasarlı mitokondri nedeniyle, yaşlı testislerdeki Sertoli hücreleri yüksek ROS

seviyeleri geliştirir.¹²² Yaşlı insan testislerindeki Sertoli hücreleri, lipid metabolik yolundaki düzensizliğin yanı sıra öncül metabolitlerin ve enerji üretiminin azalması da dahil olmak üzere önemli metabolik değişiklikler sergiler.^{123,124} Kan-testis bariyerinin bozulmasına uygun olarak, yaşlı Sertoli hücrelerinde ZO-1, Claudin 11, Jam2, Ocln ve Ctnna gibi bağlantı bileşenleri proteinlerinin ekspresyonu azalmaktadır.^{77,125}

Yaşlanmanın Leydig hücreleri üzerinde de etkili olduğu bildirilmiştir. Yaşlı Leydig hücrelerinde enflamatuar belirteç siklooksijenaz-2 (COX2) ve yaşlanmayla ilişkili belirteçlerin (p53, p21CIP1) ekspresyonu artar.^{126,127} Yaşlanma, Leydig hücrelerinde PRDX6, SOD2, MT2A, MT1X, NAMPT ve HIF1A dahil olmak üzere çok sayıda genin up-regülasyonu ile birlikte ROS üretimini indükler.¹²³ Testosteron salgılama kapasitesinin azalmasıyla tutarlı olarak, Leydig hücrelerinin yaşa bağlı değişiklikleri, steroidojenik mRNA'ların (Star, Cyp17a1, Cyp11a1, Hsd3b6, Hsd17b3) ve LH reseptörlerinin azalmış ekspresyonunu içerir.¹²⁸ Yaşlı Leydig hücreleri ayrıca hücre sağkalımını ve proliferasyonunu baskılayan PTEN, RHOB ve ROCK1/2'yi de yukarı doğru düzenler.¹²³ Ek olarak, yaşlı Leydig hücrelerinde yukarı regüle edilen genler düz kas kasılmasıyla (ACTA2, MYH11, TPM1/2, MYL9 ve FLNA) ilişkilidir, bu da yaşlı Leydig hücrelerinin peritübüler miyoid hücrelerin transkriptom özelliklerini kazandığını gösterir.¹²³

Artan yaşla birlikte, yapısal değişikliklere paralel olarak sperm sayısı ve androjen üretiminin azalmasını içeren erkek üreme fonksiyonlarında genel bir düşüşün meydana geldiği belirtilmiştir.¹²⁹ Çeşitli araştırmalar, ileri yaştaki erkeklerin testislerinde testosteron miktarının azaldığı, Leydig hücreleri ve Sertoli hücrelerinin sayılarında birbirlerine paralel olarak önemli ölçüde düşüşün gözlemlendiği ve hücrelerde meydana gelen fonksiyonel değişikliklerin yaşlanmaya katkıda bulunduğu gösterilmiştir. İnhibin ve testosteron hormon seviyelerindeki azalmanın Sertoli ve Leydig hücrelerinin azalmasıyla paralel olabileceği de belirtilmiştir.¹³⁰ Ayrıca yaşlanmayla Sertoli hücrelerinin fagositik aktivitesinin bozulduğu burada dejenerer germ hücrelerini ve rezidüel cisimleri yutan ince sitoplazmik uzantılarında (psödopod) kaybın olduğu rapor edilmiştir. Böylece spermatogenezin (özellikle spemiogenezis aşamasında) olumsuz etkilendiği belirtilmektedir.¹³¹ Yaşlanmayla tunika albugineada kalınlaşma ve skar dokusu (skleroz) oluşumu gibi meydana gelen değişikliklerin bozulmuş spermatogenezise eşlik ettiği; seminifer tübüllerde involüsyonun gözlemlendiği bildirilmiştir.^{110,132} Ek olarak seminifer tübülleri çevreleyen düz kas benzeri hücreler olan ve spermatogonyal kök hücre nişine katkıda bulunan insan testis peritübüler hücrelerinin (HTPC) testis yaşlanması sırasında fonksiyonlarının değişebileceği öne sürülmüştür.¹³³



Şekil 3. Testis yaşlanması¹³⁴

Sonuç

Kadın ve erkek infertilitesi fizyolojik, histolojik ve moleküler yaşlanma süreciyle ilişkilidir. Çok sayıda çalışma, anne ve baba yaşının oksidatif stres, DNA mutasyonları, kromozomal anormallikler, Y kromozomu mikrodelsiyonları, telomer uzaması, sentromer aberasyonları ve epigenetik modeller gibi çeşitli biyolojik süreçleri etkilediğini göstermiştir. Bu faktörler nedeniyle, kadın ve erkek fertilitesi yaşla birlikte azalır ve riskleri vardır. Bununla birlikte, özellikle ileri üreme teknolojisi çağında, ilerleyen yaştaki hastalar gebelik elde edebilmektedir. Çocuk sahibi olmanın geciktirilmesine yönelik toplumsal değişimle birlikte, yaşın üreme potansiyeli için en iyi belirteç olduğunun hatırlanması önemlidir. Hastalar, gebe kalma seçenekleri ve ilerleyen yaşın hem maternal hem de fetal sonuçlar üzerindeki etkileri konusunda tam olarak bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir.

Kaynaklar

1. Cedars MI. Introduction: Childhood implications of parental aging. *Fertil. Steril.* 2015;103:1379-80.
2. Szamatowicz M. Assisted reproductive technology in reproductive medicine - possibilities and limitations. *Ginekol Pol.* 2016;87:820-823.
3. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145:1-33.
4. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, et al. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause, *Human Reproduction.* 1992;7:1342-1346.
5. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, et al. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome, *Human Reproduction Update.* 2006;12:685-718.
6. Stein A. A woman's age, childbearing, and childrearing. *Am J Epidemiol.* 1985;121:327-42.
7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Female age related fertility decline. *Fertil Steril.* 2014;101:633-4.
8. Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CECOS. N Engl J Med.* 1982;306:404-6.
9. Rothman KJ, Wise LA, Sorensen HT, et al. Volitional determinants and age-related decline in fecundability: a general population prospective cohort study in Denmark. *Fertil Steril.* 2013;99:1958-64.
10. Smith K, Buyalos R. The profound impact of patient age on pregnancy outcome after early detection of fetal cardiac activity. *Fertil Steril.* 1996;65:35-40.
11. Balasch J, Gratacos E. Delayed childbearing: effects on fertility and the outcome of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012;24:187-93.
12. Hassold T, Chiu D. Maternal age-specific rates of numerical chromosomal abnormalities with specific reference to trisomy. *Hum Genet.* 1985;70:11-7.
13. Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA, Soules MR. Fertilization and early embryology: Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. *Hum Reprod.* 1996;11:2217-22.
14. Hook E. Rates of chromosomal abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol.* 1981;58:282-5.
15. Lean SC, Derricott H, Jones RL, Heazell AEP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12:e0186287.
16. Laopaiboon M, Lumbiganon P, Intarut N, et al. Advanced maternal age and pregnancy outcomes: a multicountry assessment. *BJOG.* 2014; 121:49-56.
17. Kanmaz AG, İnan AH, Beyan E. Effect of advanced maternal age on pregnancy outcomes: a single-centre data from a tertiary healthcare hospital. *Arch Gynecol Obstetr.* 2019;39:1104-1111.

18. Nourkami-Tutdibi N, Tutdibi E, Faas T, et al. Neonatal morbidity and mortality in advanced aged mothers-maternal age is not an independent risk factor for infants born very preterm. *Front Pediatr.* 2021;9:747203.
19. Pinheiro RL, Areia AL, Mota Pinto A, Donato H. Advanced maternal age: adverse outcomes of pregnancy, a meta-analysis. *Acta Med Portuguesa* 2019;32:219–226.
20. Wu H, Zhao M, Liang Y, et al. Maternal age at birth and neonatal mortality: associations from 67 low-income and middle-income countries. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2021;35:318–327.
21. Wu Y, Chen Y, Shen M, et al. Adverse maternal and neonatal outcomes among singleton pregnancies in women of very advanced maternal age: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19:3.
22. Bhasin S, Valderrábano RJ, Gagliano-Jucá T. Age-Related Changes in the Male Reproductive System. 2022 Feb 10. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatriya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencé DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. PMID: 25905229.
23. Handelsman DJ, Staraj S. Testicular Size: The Effects of Aging, Malnutrition, and Illness. *J. Androl.* 1985;6:144-51.
24. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, et al. Age Trends in the Level of Serum Testosterone and Other Hormones in Middle-Aged Men: Longitudinal Results from the Massachusetts Male Aging Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87:589-98.
25. Brahem S, Mehdi M, Elghezal H, Saad A. The effects of male aging on semen quality, sperm DNA fragmentation and chromosomal abnormalities in an infertile population. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2011;28: 425-32.
26. Moskovtsev SI, Jarvi K, Mullen JBM, et al. Testicular spermatozoa have statistically significantly lower DNA damage compared with ejaculated spermatozoa in patients with unsuccessful oral antioxidant treatment. *Fertil. Steril.* 2010;93:1142–1146.
27. Agarwal A, Majzoub A, Esteves SC, et al. Clinical utility of sperm DNA fragmentation testing: Practice recommendations based on clinical scenarios. *Transl. Androl. Urol.* 2016;5:935–950.
28. Broer L, Codd V, Nyholt DR, et al. Meta-analysis of telomere length in 19,713 subjects reveals high heritability, stronger maternal inheritance and a paternal age effect. *Eur. J. Hum. Genet.* 2013;21:1163-8.
29. Crow JF. The origins, patterns and implications of human spontaneous mutation. *Nat. Rev. Genet.* 2000;1:40-7.
30. Curley JP, Mashoodh R, Champagne FA. Epigenetics and the origins of paternal effects. *Horm. Behav.* 2011;59:306-14.
31. Kaufman JM, Lapauw B, Mahmoud A, et al. Aging and the male reproductive system. *Endocrine Rev.* 2019;40:906-972.
32. Lian ZH, Zack MM, Erickson JD. Paternal age and the occurrence of birth defects. *Am. J. Hum. Genet.* 1986;39:648-60.
33. Orioli IM, Castilla EE, Scarano G, Mastroiacovo P. Effect of paternal age in achondroplasia, thanatophoric dysplasia, and osteogenesis imperfecta. *Am. J. Med. Genet.* 1995;59: 209–217.
34. D’Onofrio BM, Rickert ME, Frans E, et al. Paternal Age at Childbearing and Offspring Psychiatric and Academic Morbidity. *JAMA Psychiatry.* 2014;71:432–438.
35. Busnelli A, Navarra A, Levi-Setti PE. Qualitative and quantitative ovarian and peripheral blood mitochondrial DNA (mtDNA) alterations: mechanisms and implications for female fertility. *Antioxidants.* 2021;10: 55.
36. May-Panloup P, Boucret L, Chao de la Barca JM, et al. Ovarian ageing: the role of mitochondria in oocytes and follicles. *Hum Reprod Update.* 2016;22:725-743.
37. Llarena N, Hine C. Reproductive longevity and aging: geroscience approaches to maintain long-term ovarian fitness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021;76: 1551-1560.
38. Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, et al. A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Hum Reprod.* 2008;23:699-708.

39. Marcozzi S, Rossi V, Salustri A, et al. Programmed cell death in the human ovary. *Minerva Ginecol.* 2018;70:549-560.
40. McLaughlin EA, McIver SC. Awakening the oocyte: controlling primordial follicle development. *Reproduction.* 2009;137: 1-11.
41. Tingen CM, Kiesewetter SE, Jozefik J, et al. A macrophage and theca cell-enriched stromal cell population influences growth and survival of immature murine follicles in vitro. *Reproduction.* 2011;141: 809-20.
42. Mara JN, Zhou LT, Larmore M, et al. Ovulation and ovarian wound healing are impaired with advanced reproductive age. *Aging (Albany NY).* 2020;12:9686-9713.
43. Camaioni A, Ucci MA, Campagnolo L, et al. The process of ovarian aging: it is not just about oocytes and granulosa cells. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39:783-792.
44. Broer SL, Broekmans FJM, Laven JSE, Fauser BCJM. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update.* 2014;20:688-701.
45. Practice CoG. Committee opinion no. 618: Ovarian reserve testing. *Obstet Gynecol.* 2015;125:268–273.
46. Lim J, Luderer U. Oxidative damage increases and antioxidant gene expression decreases with aging in the mouse ovary. *Biol Reprod.* 2011;84:775-82.
47. Zhang C, Tao L, Yue Y, et al. Mitochondrial transfer from induced pluripotent stem cells rescues developmental potential of in vitro fertilized embryos from aging females†. *Biol Reprod.* 2021;104:1114-1125.
48. Truman AM, Tilly JL, Woods DC. Ovarian regeneration: The potential for stem cell contribution in the postnatal ovary to sustained endocrine function. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;445:74-84.
49. Yamada-Fukunaga T, Yamada M, Hamatani T, et al. Age-associated telomere shortening in mouse oocytes. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11:108.
50. Cajas YN, Cañón-Beltrán K, Ladrón de Guevara M, et al. Antioxidant Nobiletin Enhances Oocyte Maturation and Subsequent Embryo Development and Quality. *Int J Mol Sci.* 2020;21:5340.
51. Cordeiro FB, Montani DA, Pilau EJ, et al. Ovarian environment aging: follicular fluid lipidomic and related metabolic pathways. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35:1385-1393.
52. Diez-Fraile A, Lammens T, Tilleman K, et al. Age-associated differential microRNA levels in human follicular fluid reveal pathways potentially determining fertility and success of in vitro fertilization. *Human Fertility.* 2014;17:90–98.
53. Sharma R, Agarwal A, Rohra VK, et al. Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;13:35.
54. Matzkin ME, Calandra RS, Rossi SP, et al. Hallmarks of testicular aging: the challenge of anti-inflammatory and antioxidant therapies using natural and/or pharmacological compounds to improve the physiopathological status of the aged male gonad. *Cells.* 2021;10:3114.
55. Laurentino S, Cremers JF, Horsthemke B, et al. A germ cell-specific ageing pattern in otherwise healthy men. *Aging Cell.* 2020;19:e13242.
56. Potabattula R, Zacchini F, Ptak GE, et al. Increasing methylation of sperm rDNA and other repetitive elements in the aging male mammalian germline. *Aging Cell.* 2020;19:e13181.
57. Mularoni V, Esposito V, Di Persio S, et al. Age-related changes in human Leydig cell status. *Hum Reprod.* 2020;35:2663–2676.
58. Xia K, Chen H, Wang J, et al. Restorative functions of Autologous Stem Leydig Cell transplantation in a Testosterone-deficient non-human primate model. *Theranostics.* 2020;10:8705-8720.
59. Jiang H, Zhu WJ, Li J, et al. Quantitative histological analysis and ultrastructure of the aging human testis. *Int Urol Nephrol.* 2014;46:879-85.
60. Santiago J, Silva JV, Alves MG, et al. Testicular aging: an overview of ultrastructural, cellular, and molecular alterations. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019;74:860–871.
61. Tenover JS. Declining testicular function in aging men. *Int J Impot Res.* 2003;15:3-8.
62. Johnson SL, Dunleavy J, Gemmell NJ, Nakagawa S. Consistent age-dependent declines in human semen quality: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2015;19:22-33.

63. Mahmoud AM, Goemaere S, El-Garem Y, et al. Testicular volume in relation to hormonal indices of gonadal function in community-dwelling elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:179-184.
64. Well D, Yang H, Houseni M, et al. Age-related structural and metabolic changes in the pelvic reproductive end organs. *Semin Nucl Med.* 2007;37:173-184.
65. Yang H, Chryssikos T, Houseni M, et al. The effects of aging on testicular volume and glucose metabolism: an investigation with ultrasonography and FDG-PET. *Mol Imag Biol.* 2011;13:391-398.
66. Wang H, Guan J, Lin J, et al. Diffusion-weighted and magnetization transfer imaging in testicular spermatogenic function evaluation: preliminary results. *J Magn Reson Imag.* 2018;47:186-190.
67. Santoro N, Banwell T, Tortoriello D, et al. Effects of aging and gonadal failure on the hypothalamic-pituitary axis in women. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:732-41.
68. Castellini C, Cordeschi G, Tienforti D, Barbonetti A. Relationship between male aging and semen quality: a retrospective study on over 2500 men. *Arch Gynecol Obstet.* 2024;309:2843-2852.
69. Amargant F, Manuel SL, Tu Q, et al. Ovarian stiffness increases with age in the mammalian ovary and depends on collagen and hyaluronan matrices. *Aging Cell.* 2020;19:e13259.
70. Woodruff TK, Shea LD. A new hypothesis regarding ovarian follicle development: ovarian rigidity as a regulator of selection and health. *J Assist Reprod Genet.* 2011;28:3-6.
71. Briley SM, Jasti S, McCracken JM, et al. Reproductive age-associated fibrosis in the stroma of the mammalian ovary. *Reproduction.* 2016;152:245-260.
72. Curry TE Jr, Osteen KG. Cyclic changes in the matrix metalloproteinase system in the ovary and uterus. *Biol Reprod.* 2001;64:1285-96.
73. Perheentupa A, Huhtaniemi I. Aging of the human ovary and testis. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;299:2-13.
74. Dakouane M, Bicchieray L, Bergere M, et al. A histomorphometric and cytogenetic study of testis from men 29–102 years old. *Fertil Steril.* 2005;83:923-928.
75. Regadera J, Nistal M, Paniagua R. Testis, epididymis, and spermatic cord in elderly men. Correlation of angiographic and histologic studies with systemic arteriosclerosis. *Arch Pathol Lab Med.* 1985;109:663-667.
76. Sasano N, Ichijo S. Vascular patterns of the human testis with special reference to its senile changes. *Tohoku J Exp Med.* 1969;99:269-280.
77. Huang D, Zuo Y, Zhang C, et al. A single-nucleus transcriptomic atlas of primate testicular aging reveals exhaustion of the spermatogonial stem cell reservoir and loss of Sertoli cell homeostasis. *Protein Cell.* 2023;14:888-907.
78. Wolf KN, Wildt DE, Vargas A, et al. Age-dependent changes in sperm production, semen quality, and testicular volume in the black-footed ferret (*Mustela nigripes*). *Biol Reprod.* 2000;63:179–187.
79. Gosden RG, Richardson DW, Brown N, Davidson DW. Structure and gametogenic potential of seminiferous tubules in ageing mice. *Reproduction.* 1982;64:127–133.
80. Hainaut M, Clarke HJ. Germ cells of the mammalian female: A limited or renewable resource? *Biol Reprod.* 2021;105:774-788.
81. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocrine Rev.* 2009;30:465-493.
82. Bentov Y, Yavorska T, Esfandiari N, et al. The contribution of mitochondrial function to reproductive aging. *J Assist Reprod Genet.* 2011;28:773-783.
83. Keefe D, Kumar M, Kalmbach K. Oocyte competency is the key to embryo potential. *Fertil Steril.* 2015;103:317-22.
84. Charalambous C, Webster A, Schuh M. Aneuploidy in mammalian oocytes and the impact of maternal ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2023;24:27-44.
85. Mikwar M, MacFarlane AJ, Marchetti F. Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2020;785:108320.
86. Zhu Z, Xu W, Liu L. Ovarian aging: mechanisms and intervention strategies. *Med Rev.* 2022;2: 590–610.

87. Jacobs L, Gerards M, Chinnery P, et al. mtDNA point mutations are present at various levels of heteroplasmy in human oocytes. *Mol Hum Reprod.* 2007;13:149-54.
88. Perez G, Trbovich A, Gosden R, Tilly JL. Mitochondria and the death of oocytes. *Nature.* 2000; 403:500–501.
89. Yang L, Lin X, Tang H, et al. Mitochondrial DNA mutation exacerbates female reproductive aging via impairment of the NADH/NAD⁺ redox. *Aging Cell.* 2020;19:e13206.
90. Chan CCW, Liu VWS, Lau, EYL, et al. Mitochondrial DNA content and 4977 bp deletion in unfertilized oocytes. *Mol Hum Reprod.* 2005;11:843-846.
91. Tatone C, Heizenrieder T, Di Emidio G, et al. Evidence that carbonyl stress by methylglyoxal exposure induces DNA damage and spindle aberrations, affects mitochondrial integrity in mammalian oocytes and contributes to oocyte ageing. *Hum Reprod.* 2011;26:1843-1859.
92. Liu Y, Han M, Li X, et al. Age-related changes in the mitochondria of human mural granulosa cells. *Hum Reprod.* 2017;32:2465-2473.
93. Secomandi L, Borghesan M, Velarde M, Demaria M. The role of cellular senescence in female reproductive aging and the potential for senotherapeutic interventions. *Hum Reprod Update.* 2022;28:172-189.
94. Tu W, Ni D, Yang H, et al. Deciphering the dynamics of the ovarian reserve in cynomolgus monkey through a quantitative morphometric study. *Sci Bull.* 2022; 67:1854-1859.
95. Wang S, Zheng Y, Li J, et al. Single-cell transcriptomic atlas of primate ovarian aging. *Cell.* 2020; 180:585-600.
96. Ntostis P, Iles D, Kokkali G, et al. The impact of maternal age on gene expression during the GV to MII transition in euploid human oocytes. *Hum Reprod.* 2021;37:80-92.
97. Yan F, Zhao Q, Li Y, et al. The role of oxidative stress in ovarian aging: a review. *J Ovarian Res.* 2022;15:100.
98. Peters AE, Mihalas BP, Bromfield EG, et al. Autophagy in female fertility: a role in oxidative stress and aging. *Antioxid Redox Signal.* 2020;32:550–568.
99. Loeb LA, Wallace DC, Martin GM. The mitochondrial theory of aging and its relationship to reactive oxygen species damage and somatic mtDNA mutations. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:18769-18770.
100. Yang SC, Yu EJ, Park JK, et al. The ratio of mitochondrial DNA to genomic DNA copy number in cumulus cell may serve as a biomarker of embryo quality in IVF cycles. *Reprod Sci.* 2021;28:2495-2502.
101. Foley KG, Pritchard MT, Duncan FE. Macrophage-derived multinucleated giant cells: hallmarks of the aging ovary. *Reproduction.* 2021;161:V5-V9.
102. Umehara T, Winstanley YE, Andreas E, et al. Female reproductive life span is extended by targeted removal of fibrotic collagen from the mouse ovary. *Sci Adv.* 2022;8:eabn4564.
103. Keefe DL, Marquard K, Liu L. The telomere theory of reproductive senescence in women. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006;18:280-285.
104. Treff NR, Su J, Taylor D, Scott RT. Telomere DNA deficiency is associated with development of human embryonic aneuploidy. *PLoS Genet.* 2011;7:e1002161.
105. Xu X, Chen X, Zhang X, et al. Impaired telomere length and telomerase activity in peripheral blood leukocytes and granulosa cells in patients with biochemical primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2017;32:201-207.
106. Wang JJ, Wang SX, Tehmina, et al. Age-Related Decline of Male Fertility: Mitochondrial Dysfunction and the Antioxidant Interventions. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15:519.
107. Kimura M, Itoh N, Takagi S, et al. Balance of apoptosis and proliferation of germ cells related to spermatogenesis in aged men. *J Androl.* 2003;24:185-191.
108. Nistal M, Codesal J, Paniagua R. Multinucleate spermatids in aging human testes. *Arch Androl.* 1986;16:125–129.
109. Miething A. Multinucleated spermatocytes in the aging human testis: formation, morphology, and degenerative fate. *Andrologia.* 1993;25:317-323.
110. Paniagua R, Nistal M, Amat P, et al. Seminiferous tubule involution in elderly men. *Biol Reprod.* 1987;36:939-947.

111. Bohl J, Steinmetz H, Störkel, S. Age-related accumulation of congophilic fibrillar inclusions in endocrine cells. *Vichows Archiv Pathol Anat.* 1991;419:51-58.
112. Neaves WB, Johnson L, Petty CS. Age-related change in numbers of other interstitial cells in testes of adult men: evidence bearing on the fate of Leydig cells lost with increasing age. *Biol Reprod.* 1985;33:259-269.
113. Honoré LH. Ageing changes in the human testis: a light-microscopic study. *Gerontology.* 1978; 24:58-65.
114. Ichihara I, Kawamura H, Pelliniemi LJ. Ultrastructure and morphometry of testicular Leydig cells and the interstitial components correlated with testosterone in aging rats. *Cell Tissue Res.* 1993;271,241–255.
115. Jiang MH, Cai B, Tuo Y, et al. Characterization of Nestin-positive stem Leydig cells as a potential source for the treatment of testicular Leydig cell dysfunction. *Cell Res.* 2014;24,1466–1485.
116. Wang Y, Chen F, Ye L, et al. Steroidogenesis in Leydig cells: effects of aging and environmental factors. *Reproduction.* 2017;154:R111–R122.
117. Paniagua R, Nistal M, Sáez FJ, Fraile B. Ultrastructure of the aging human testis. *J Elec Microsc Tech.* 1991;19:241-260.
118. Aitken RJ, De Iuliis GN, Nixon B. The sins of our forefathers: paternal impacts on de novo mutation rate and development. *Annu Rev Genet.* 2020;54:1–24.
119. Selvaratnam J, Paul C, Robaire B. Male rat germ cells display age dependent and cell-specific susceptibility in response to oxidative stress challenges. *Biol Reprod.* 2015;93:72.
120. Takada Y, Yaman-Deveci R, Shirakawa T, et al. Maintenance DNA methylation in pre-meiotic germ cells regulates meiotic prophase by facilitating homologous chromosome pairing. *Development.* 2021;148: dev194605.
121. Endo T, Kobayashi K, Matsumura T, et al. Multiple ageing effects on testicular/epididymal germ cells lead to decreased male fertility in mice. *Commun Biol* 2020;7:16.
122. Desai N, Sabanegh E Jr, Kim T, Agarwal A. Free radical theory of aging: implications in male infertility. *Urology.* 2010;75:14-9.
123. Nie X, Muniyoki SK, Sukhwani M, et al. Single-cell analysis of human testis aging and correlation with elevated body mass index. *Dev Cell.* 2022; 57,57:1160-1176.e5.
124. Wang X, Cairns BR, Guo J. When spermatogenesis meets human aging and elevated body mass. *Life Med.* 2022;1:267–269.
125. Paul C, Robaire B. Impaired function of the blood-testis barrier during aging is preceded by a decline in cell adhesion proteins and GTPases. *PLoS ONE.* 2013;8:e84354.
126. Chen H, Luo L, Liu J, Zirkin BR. Cyclooxygenases in rat Leydig cells: effects of luteinizing hormone and aging. *Endocrinology.* 2007; 148:735-742.
127. Zhang C, Xie Y, Chen H, et al. FOXO4-DRI alleviates age-related testosterone secretion insufficiency by targeting senescent Leydig cells in aged mice. *Aging.* 2020;12:1272-1284.
128. Curley M, Milne L, Smith S, et al. A young testicular microenvironment protects Leydig cells against age-related dysfunction in a mouse model of premature aging. *FASEB J.* 2019;33:978–995.
129. Kühnert B, Nieschlag E. Reproductive functions of the ageing male. *Hum Reprod Update.* 2004;10:327-39.
130. Johnson L, Petty CS, Neaves WB. Influence of age on sperm production and testicular weights in men. *J Reprod Fertil.* 1984;70:211-218.
131. Humphreys PN. The histology of the testis in aging and senile rats. *Exp Gerontol.* 1977; 12(1-2): 27-34.
132. Mularoni V, Esposito V, Di Persio S, et al. Age-related changes in human Leydig cell status. *Hum Reprod.* 2020;35:2663-2676.
133. Schmid N, Flenkenthaler F, Stöckl JB, et al. Insights into replicative senescence of human testicular peritubular cells. *Sci Rep.* 2019;9:15052.
134. Bao H, Cao J, Chen M, et al. Biomarkers of aging. *Sci China Life Sci.* 2023;66:893-1066.