

Ranjith Ramasamy, MD, Jaden Kohn, MD, MPH és Jeffrey K. Than, BS

Az idős apai életkor reprodukív kockázata

Az idős apai életkor ronthatja a fogamzási esélyeket és kedvezőtlenül befolyásolhatja a magzat állapotát, a szülési kimeneteleket és az utódok hosszú távú egészségét.

Manapság egyre inkább elterjedt, hogy a párok csak idősebb életkorban szánják el magukat a családalapításra, ezért a szülész-nőgyógyászoknak is fel kell készülniük arra, hogy tanácsot kérnek tőlük a reprodukív kimenetekkel és az utódok egészségi állapotával kapcsolatban. A 35 és 54 éves koruk között apaságra vállalkozó férfiak aránya az 1993-ban regisztrált értékekhez képest több mint 10 év alatt 15%-kal emelkedett, és még nem értünk a trend tetőpontjára.¹ Az egyesült államokbeli adatok szerint a szülési ráta a 35–39 éves férfiak esetében 61%, a 40 és 44 év közötti apák családjában 63%, és a 45–49 éves apák esetében 52%.² Az apai átlagéletkor növekedéséhez sokféle tényező hozzájárulhat, többek között szocioökonómiai faktorok, a várható élettartam kitolódása, valamint az asszisztált reprodukációs technikákhoz (ART) való szélesebb körű hozzáférés.³ Bár a nők természetes fogamzóképesége a menopausával véget ér, a spermatogenesis az egész életen át folytatódik.⁴

Miközben az idős apai életkor alsó határát gyakran 40 évnél húzzák meg, valójában nem létezik erre vonatkozóan általánosan elfogadott kritérium. Az American College of Medical Genetics (ACMG) nem ad meg specifikus határértéket az idős apai életkor definíciójaként, és egyelőre nem szerepelnek az ajánlásokban olyan kiegészítő szűrővizsgálati vagy diagnosztikai módszerek sem, melyeket kifejezetten idősebb apáktól fogant várandóságokban javasolnának.⁵ Egy adott életkorként definiálni az idős apai életkort azért sem könnyű, mert a szakirodalomban meglehetősen sokszínűség észlelhető a reprodukív kimenetel és





az utódoknál fenyegető kockázat vonatkozásában. Ahogyan Ramasamy és munkatársai megjegyzik, számos vizsgálatban nem specifikálták az idős apai életkor határértékét, és amennyiben mégis, a definíciókban szereplő életkori határok igen széles tartományban szórnak.⁶

Bár idősebb korban apává válni továbbra is vállalható opció, a pároknak reális tájékoztatást kell kapniuk az idős apai életkor hatásairól, mely az ondó paramétereinek megváltozása és a reprodukív hormonok szintjének változása miatt nehezítheti a várandósság létrejöttét. Ezen túlmenően adataink vannak arra nézve is, hogy idősebb apától fogant várandósságokban nagyobb eséllyel következik be kedvezőtlen kimenetel, például veleszületett rendellenesség, neurokognitív zavarok és magzati halálozás. Cikkünk az idős apai életkor reprodukív kockázataival kapcsolatos legfrissebb adatokat ismerteti.

Reprodukív kimenetek

Az idős apai életkorról szólva fontos szempont a reprodukív kimenetek potenciális rosszabbodása. A tesztoszteronszint életkori csökkenése következtében az idősebb férfiak libidója, szexuális funkciója és a nemi érintkezések száma csökken, mely mind csökkenti a fogamzásra alkalmas lehetőségek számát.⁷⁻¹⁰ Az 1980 és 1999 közötti szakirodalmi adatok áttekintése ezen túlmenően arról tanúskodik, hogy a 30 éves férfiakhoz képest az 50 éves férfiak esetében csökken az ondó térfogata (3–22%-kal), a spermiumok motilitása (3–37%-kal), valamint a normális hímivarsejtek aránya (4–18%-kal).¹¹ Ezen túlmenően – az anyai életkort is számításba véve –, az 50 éves apák által nemzett várandósságok aránya 23–38%-kal kevesebb, mint 30 évesnél fiatalabb férfiak esetében.¹¹ Hasonló következtetésekre jutott 90 vizsgálat metaanalízise is, melyben az apai életkor hatásait elemezték az ejakulátum minőségére (n=93 839). E szerint statisztikailag szignifikáns korreláció áll fenn az apai életkor, valamint az ondó volumene, a százalékosan kifejezett motilitás, a progresszív motilitás, a morfológia és a nem fragmentált sejtek aránya között, miközben a hímivarsejtek koncentrációja nem mutatott összefüggést az apa idős életkorával.¹² Hossain és munkatársai retrospektív vizsgálata az apai életkor előrehaladtával ugyancsak szignifikáns csökkenő trendet igazolt az ondó volumenében és a hímivarsejtek motilitásában.¹³ Egy nagy prospektív vizsgálatban szintén a spermiumok motilitásának csökkenését tapasztalták idősebb apák esetében.¹⁴ Ezen túlmenően specifikus életmódbeli faktorok is társulhatnak az idősödéshez, többek között elhízás, dohányzás vagy marihuánahasználat, melyek ugyancsak hozzájárulhatnak a kedvezőtlenebb reprodukív

kimenetekhez – bár ez a terület jelenleg is élénk kutatások tárgyát képezi.¹⁵⁻¹⁷ Az ondó tulajdonságaiban bekövetkező változások összefüggésben állhatnak az idősebb férfiak csökkent nemzőképességével, jóllehet a korreláció máig nem nyert egyértelmű bizonyítást.

Az apai életkor és az ART kimenetelei

Az ondó paramétereiben bekövetkező változások hatással lehetnek az ART eredményességére is. McPherson és munkatársai ART-on átesett párok bevonásával végzett vizsgálatukban azt találták, hogy amennyiben az anya 35 éves, partnere pedig 40 évesnél idősebb, körülbelül 10%-kal kisebb az élveszülések aránya, mint a fiatalabb partnerrel gyermeket vállaló, hasonló korú nők esetében (n=4057).¹⁸ Nyolcszázötvenkilenc *in vitro* fertilizációs (IVF) ciklus és 1632 intracytoplasmaticus spermiuminjekció (ICSI) retrospektív elemzése alapján Chapuis és munkatársai a klinikai várandósságok arányának szignifikáns csökkenését észlelték, amennyiben az apa 51 évesnél idősebb volt (28,2%), szemben a 20–29 éves férfiaknál regisztrált aránnyal (41,5%).¹⁹ Ezt az eredményt azonban befolyásolhatta az idősebb anyai életkor is (36,5 ± 4,9 év).

Egy retrospektív analízisben 1169 IVF cikusból származó 4025 embrió adatait elemezték az anyai életkort is figyelembe véve, és az euploidia arányának szignifikáns csökkenését tapasztalták 40 évesnél idősebb apák által nemzett klinikai várandósságokban, a 35 és 40 év közötti, illetve a 35 évesnél fiatalabb apákkal összehasonlítva.²⁰ Egy nemrégiben nyilvánosságra hozott multicentrikus vizsgálatban azonban 1202 IVF/ICSI ciklus (6934 embrió) adatai alapján nem igazolódott összefüggés az idős apai életkor és az aneuploid embriók előfordulása között.²¹ Ezen túlmenően, egy nagy retrospektív vizsgálatban 2204 intrauterin inszeminációs ciklus, 1286 standard IVF/ICSI ciklus és 1412 petesejt-donáció kapcsán nem mutatkozott korreláció az apa életkora, illetve az implantációs, terhességi és vetelési arány között a különböző apai korcsoportokban.²² Úgy tűnik, hogy az idős apai életkor nem befolyásolja egyértelműen az ART eredményességét, és egészen biztosan nem játszik szerepet olyan mértékben, mint az idős anyai életkor. E téren azonban még további kutatások szükségesek.

Apai életkor és magzati egészség

Az apai életkor magasabb magzati kockázattal társul a várandósság alatt – ezen belül is elsősorban a spontán vetelés és a nagyon korai koraszülés rizikója fokozott. Az anyai életkort is figyelembe véve, Kleinhaus és munkatársai (2006) a spontán

vetélések 60%-kal gyakoribb előfordulását észlelték 40 éves vagy annál idősebb apák által nemzett várandósságokban, a 25 és 29 év közötti apákkal összehasonlítva. A 20–24 éves apák gyermekeihez képest 70%-kal volt nagyobb a nagyon korai (32. terhességi hét előtti) koraszülés valószínűsége akkor, ha az apa életkora 40 és 44 év közé esett.²⁴ Egy másik vizsgálat is hasonló következtetéssel zárult, amikor a nagyon korai koraszülés fokozott kockázatát igazolta 45–49 éves apák esetében, a 25–29 éves apákhoz képest – akkor is, ha az anya életkora 20 és 24 év között (91%), illetve 25 és 29 év között volt (72%).²⁵

Az idősebb férfiaknál megfigyelhető megváltozott reprodukív kimenetek talán azzal függhetnek össze, hogy a spermiumokban fokozódik a DNS fragmentációja, és e fragmentáció akár 80%-ban oxidatív stresszre vezethető vissza.³ Singh és munkatársai az erősen károsodott DNS 15%-os, a DNS-törések számának 20%-os emelkedését észlelték 36–57 éves apáknál, a 20–35 éves apákkal összevetve (n=66).²⁶ Egy hasonló vizsgálatban szignifikánsan magasabbnak találták a DNS-fragmentációs indexet (DFI) ≥ 45 éves apáknál, az ennél fiatalabb apákkal összehasonlítva ($p < 0,01$ minden összehasonlításra; n=1125); ezen belül is a 45 éves vagy annál idősebb apáknál mutatkozott a DFI több mint kétszeres növekedése a 30 évesnél fiatalabb apákhoz képest ($32,0 \pm 17,1\%$ vs. $15,2 \pm 8,4\%$).²⁷ Meg kell említeni 26 vizsgálat közelmúltban elvégzett metaanalízisét is, melyben az apai életkor szoros negatív korrelációja igazolódott a nem fragmentált DNS-t tartalmazó hímivarsejtek százalékos arányával ($r = -0,209$; 95%-os megbízhatósági tartomány [CU, confidence interval] $-0,287 - -0,128$).¹² Érdekes megfigyelés volt, hogy az apai életkor DNS-fragmentációra gyakorolt hatásának mértéke ebben a vizsgálatban volt a legnagyobb. Hangsúlyozni kell ugyanakkor, hogy miközben az idősebb férfiak hímivarsejtjeinek DNS-e károsodik (valószínűleg oxidatív stressz következtében), egyelőre nem tisztázott, hogy ez a tény miként befolyásolja a reprodukív kimeneteket.

Komorbiditások

Tekintettel arra, hogy a spermatogenesis az egész reprodukív élettartamon keresztül szünet nélkül zajló folyamat, a spermatozoonok hajlamosak DNS-mutációk létrejöttére, különösen az idősebb férfiaknál fennálló oxidatív stressz hatására.²⁸ A nagyobb számban jelen lévő mutációs helyek olyan szerzett mutációk fokozott kockázatának teszik ki az idősebb férfiak hímivarsejtjeit, melyek hatással lehetnek az utódok egészségi állapotára. Az idős apai életkor és az achondroplasia közötti korreláció felismerése nyomán egyre több rendellenességről

bizonyosodott be, hogy összefüggésben áll az idős apai életkorral.²⁹ Ki kell emelni, hogy a kromoszómák számbeli eltérései (az aneuploidiak) előfordulása az apai életkor előrehaladtával növekszik.³⁰ A *de novo* SNP (single-nucleotide polymorphism) mutációs arányok teljes genomra kiterjedő elemzése – a random variációt is figyelembe véve – azt mutatta, hogy az apai életkor minden évnvi emelkedésével párhuzamosan két újabb mutáció jön létre az utódnál.³¹ Fisch munkacsoportja 35 éves és annál idősebb anyáknál azt találta, hogy kétszer akkora valószínűséggel kell 21-es triszómiás magzat világra jövetelére számítani akkor, ha az apa 40 éves vagy annál idősebb, mint ha 24 éves vagy annál fiatalabb.³² Ugyancsak az anyai életkort is számításba véve, hasonlóan kétszeres kockázatnövekedés mutatható ki a Down-szindrómás utódok tekintetében az 50 éves vagy annál idősebb, illetve a 25 és 29 év közötti apák összehasonlításában.³³ Ezen túlmenően, egy eset-kontroll vizsgálat azt mutatta, hogy az apai életkor 10 évnvi emelkedése 11%-kal növelte a Down-szindróma előfordulásának az esélyét. Ezzel szemben két másik vizsgálat nem tudta megerősíteni az apai életkor, illetve a 13-as és 18-as triszómia közötti korrelációt.^{34,35} A nemi kromoszómák és az autoszómális kromoszómák anomáliáinak kockázatát összehasonlító egyik vizsgálatban (a Down-szindrómát és az apai életkort is figyelembe véve) arra a következtetésre jutottak, hogy az apai életkor 10 évnvi emelkedése 35%-kal növeli meg a Klinefelter-szindróma előfordulásának valószínűségét.³⁴ Összességében úgy tűnik, hogy az idős apai életkor csak kis részben felelős a kromoszómális aneuploidiaért.

A szakirodalom jórészt alátámasztja a korrelációt az apai életkor és a neurokognitív zavarok rizikója között.

Négy hipotézis létezik az idős apai életkorhoz társuló emelkedett kockázat magyarázataként:

1. A *de novo* mutációk gyakoribb előfordulása.
2. Életkorral összefüggő epigenetikai módosulások a hímivarsejtben.
3. Késői apaságra történő kiválasztódás az apa pszichiátriai betegsége vagy szubklinikus predispozíciója következtében.
4. Környezeti jellemzők.³⁶

Egy nemrégiben nyilvánosságra hozott áttekintés felvetette, hogy a felsorolt etiológiai tényezők – mind az örökletes hajlam, mind a *de novo* események – egyaránt hozzájárulhatnak az idős apai életkorhoz társuló komplex neurokognitív zavarhoz.³⁷ Egy nagy létszámú vizsgálatban egy 51 éves periódus alatt született dániai személyek (n=2 894 688) körében azt találták, hogy

a 45 éves vagy annál idősebb apák utódai 34%-kal nagyobb eséllyel számíthatnak arra, hogy életük folyamán valamilyen pszichiátriai betegséget diagnosztizálnak náluk, mint a 25 és 29 év közötti apák gyermekei.³⁸ Egy hasonló vizsgálatban egy 28 éves periódus alatt Svédországban született személyek adatait dolgozták fel (n=2 615 081), és a testvérekkel való összehasonlítás alapján az autizmus spektrum zavar (ASD, autism spectrum disorder), figyelemhiány-hiperaktivitás betegség (ADHD, attention deficit/hyperactivity disorder), psychosis, bipoláris zavar, öngyilkossági kísérlet, szerhasználat, iskolázatlanság és gyenge iskolai teljesítmény fokozott kockázatát észlelték a 45 éves vagy annál idősebb apák utódai között, a 20–24 éves apák gyermekeivel összevetve.³⁹ Ki kell emelni, hogy különösen az ADHD (kockázati arány [HR, hazard ratio] 13,13; 95% CI

6,85–25,16) és a bipoláris zavar (HR 24,70; 95% CI 12,12–50,31) rizikója emelkedett. Tizenkét vizsgálat metaanalízise ugyancsak a szkizofrénia fokozott kockázatát igazolta a ≥ 30 éves apák utódai körében, a 25–29 éves apákhoz képest. Az apai életkor leginkább szembetűnőbb hatása 50 éves kor felett mutatkozott meg (RR 1,66; 95% CI 1,46–1,89).⁴⁰

A szakirodalmi adatok az idős apai életkor és az ASD közötti korreláció tekintetében a leginkább meggyőzőek. D’Onofrio és munkatársai (2014) az ASD csaknem 3,5-szer gyakoribb előfordulását észlelték 45 éves vagy annál idősebb apák utódai között.³⁹ Huszonhét vizsgálat közelmúltban elvégzett metaanalízise a legidősebb apai korosztályban 55%-kal gyakoribbnak találta az ASD előfordulását; az apai életkor 10 évvel való emelkedése az ASD 21%-os rizikónövekedésével párosult.⁴¹ E korrelációt

1. táblázat A komorbiditásokhoz és az idős apai életkorhoz társuló kockázat

| | Apai életkor (referencia-életkor) | Kockázat | Hivatkozás |
|------------------------------------|-----------------------------------|--------------|------------|
| Kromoszomális aneuploidia | | | |
| 21-es triszómia | ≥ 40 (≤ 24) | Emelkedett | 32 |
| | ≥ 50 (25–29) | Emelkedett | 33 |
| 13-as triszómia | Nem meghatározott | Nincs hatása | 34, 35 |
| 18-as triszómia | Nem meghatározott | Nincs hatása | 34, 35 |
| Klinefelter-szindróma | Nem meghatározott | Emelkedett | 34 |
| XYY szindróma | Nem meghatározott | Nincs hatása | 34 |
| Pszichiátriai/neurokognitív | | | |
| Autizmus spektrum zavar | ≥ 40 (≤ 30) | Emelkedett | 42 |
| | > 40 (< 20) | Emelkedett | 45 |
| | ≥ 50 (25–29) | Emelkedett | 43 |
| | Nem meghatározott | Emelkedett | 41, 44 |
| Bármilyen pszichiátriai diagnózis | ≥ 45 (25–29) | Emelkedett | 38 |
| ADHD | ≥ 45 (20–24) | Emelkedett | 39 |
| Szkizofrénia | ≥ 30 (25–29) | Emelkedett | 40 |
| Bipoláris zavar | ≥ 45 (20–24) | Emelkedett | 39 |
| Veleszületett | | | |
| Szájpadhasadék | ≥ 40 (20–39) | Emelkedett | 46 |
| Velőcső-záródási zavar | 40–44, ≥ 50 (25–29) | Emelkedett | 33 |
| Cataracták | Nem meghatározott | Nincs hatása | 33 |
| Felső végtagi defektusok | 40–44 (25–29) | Emelkedett | 33 |
| Veleszületett szívhibák | Nem meghatározott | Emelkedett | 47 |
| Roszcindulatú daganatok | | | |
| Akut lymphoblastos leukaemia | Nem meghatározott | Emelkedett | 48, 49 |
| | 40–44 (25–29) | Emelkedett | 50 |
| | ≥ 45 (25–29) | Emelkedett | 50 |
| Akut myeloid leukaemia | Nem meghatározott | Nincs hatása | 48 |
| Központi idegrendszeri tumorok | Nem meghatározott | Nincs hatása | 48 |

néhány további vizsgálat is alátámasztotta, melyek szélesebb populációkat és adatbázisokat öleltek fel.^{42–45} Az idősebb apai életkorral kapcsolatos tanácsadásnak ki kell térnie a neurokognitív vonatkozásokra, különösen az ASD fokozott kockázatára is.

A neurokognitív zavarokon és a kromoszómák számbeli eltérésein túl az idősebb apai életkor a kongenitális rendellenességek és a rosszindulatú daganatok esélyét is növeli az utódoknál.³ Ezeket a megállapításokat az 1. táblázatban tüntettük fel.^{32–35,41–50}

Következtetések

A késői apaság általánosabbá válása miatt a pároknak tájékoztatást kell kapniuk az idősebb apai életkornak az utódok egészségére gyakorolt potenciális hatásairól. Az ACMG jelenlegi ajánlása szerint a várandósgondozás során nyújtott tanácsadásnak ki kell térnie az idősebb apai életkor lehetséges veszélyeire, ezen belül a 21-es triszómia gyakoribb előfordulására, illetve az egyénre szabott tanácsadáskor sorra kell venni a speciális aggodalmakat. Idősebb férfiak esetén a várandósság létrejöttét nehezítheti a csökkent libidó vagy a hímivarsejtek tulajdonságainak megváltozása. Az idősebb apai életkor egyes esetekben rontja az ART eredményességét, míg más esetekben nem; vannak arra utaló bizonyítékok, hogy idősebb apai életkor mellett nehezebb a fogamzás, és csökken az élveszülések aránya. Mindazonáltal az idősebb apai életkor fertilitást csökkentő hatása eltörlődik az idősebb anyai életkor ilyen jellegű hatásai mögött. A magzatot nagyobb valószínűséggel veszélyezteteti spontán vetélés vagy nagyon korai koraszülés. A fokozott oxidatív stressz nagyobb arányú DNS-fragmentációhoz vezethet idősebb férfiaknál, bár egyelőre nem rendelkezünk egyértelmű adatokkal arra vonatkozóan, hogy az idősebb apai életkor miként befolyásolja a reprodukció kimeneteleket.

Végül, az idősebb apák utódainál gyakrabban fordulnak elő bizonyos komorbiditások, például ASD vagy akut lymphoblastos leukaemia. Bár az idősebb apai életkor, illetve a reprodukció kimenetele és az utódoknál jelentkező komorbiditások közötti összefüggés továbbra is intenzív kutatások tárgyát képezi, azt javasolhatjuk a kollégáknak, hogy nyújtsanak tájékoztatást a veszélyekről – elsősorban a 21-es triszómia, a pszichiátriai kórképek és az ASD fokozott kockázatáról – azon párok számára, ahol a férfi partner 40 évesnél idősebb. A kromoszómális aneuploidia és neurokognitív kimenetelek rizikóját elemző vizsgálatok eltérő definíciókat használnak az idősebb apai életkor meghatározására. Mind a gondozás, mind a tanácsadás eredményességét növelné, ha sikerülne konszenzust találni az idősebb apai életkor definíciójára.

Szerzői nyilatkozat

A szerzők nem jeleztek anyagi érdekütközést a cikkben foglaltakkal kapcsolatosan.

Dr. Ramasamy a Miller School of Medicine, University of Miami Urológiai Klinikájának adjunktusa, a férfi reprodukció orvostani osztály vezetője (Miami, Florida, Egyesült Államok).

Dr. Kohn a Johns Hopkins University School of Medicine Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának rezidense (Baltimore, Maryland, Egyesült Államok).

Jeffrey Than a Baylor College of Medicine medikusa (Houston, Texas, Egyesült Államok).

Reproductive risks of advanced paternal age • Contemporary OB/GYN
/ vol 64 / no / 5 / May 15, 2019

HIVATKOZÁSOK

1. Bray I, Gunnell D, Davey Smith G. Advanced paternal age: how old is too old? *J Epidemiol Community Health*. 2006;60(10):851–853. doi:10.1136/jech.2005.045179
2. Eisenberg ML, Meldrum D. Effects of age on fertility and sexual function. *Fertil Steril*. 2017;107(2):301–304.
3. Sharma R, Agarwal A, Rohra VK, Assidi M, Abu-Elmagd M, Turki RF. Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13:35.
4. Sigman M. Introduction: What to do with older prospective fathers: the risks of advanced paternal age. *Fertility and Sterility*. 2017;107(2):299–300.
5. Toriello HV, Meck JM. Statement on guidance for genetic counseling in advanced paternal age. *Genetics in Medicine*. 2008;10(6):457–460.
6. Ramasamy R, Chiba K, Butler P, Lamb DJ. Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age. *Fertil Steril*. 2015;103(6):1402–1406.
7. Weinstein M, Stark M. Behavioral and biological determinants of fecundability. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;709:128–144.
8. Mirone V, Ricci E, Gentile V, Basile Fasolo C, Parazzini F. Determinants of erectile dysfunction risk in a large series of Italian men attending andrology clinics. *Eur Urol*. 2004;45(1):87–91.
9. Handelsman DJ. Male reproductive ageing: human fertility, androgens and hormone dependent disease. *Novartis Found Symp*. 2002;242:66–77; discussion 77–81.
10. Kaufman JM, T'Sjoen G. The effects of testosterone deficiency on male sexual function. *Aging Male*. 2002;5(4):242–247.
11. Kidd SA, Eskenazi B, Wyrobek AJ. Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. *Fertility and Sterility*. 2001;75(2):237–248.
12. Johnson SL, Dunleavy J, Gemmill NJ, Nakagawa S. Consistent age-dependent declines in human semen quality: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*. 2015;19:22–33.
13. Hossain MM, Fatima P, Rahman D, Hossain HB. Semen parameters at different age groups of male partners of infertile couples. *Mymensingh Med J*. 2012;21(2):306–315.
14. Mukhopadhyay D, Varghese AC, Pal M, et al. Semen quality and age-specific changes: a study between two decades on 3,729 male partners of couples with normal sperm count and attending an andrology laboratory for infertility-related problems in an Indian city. *Fertil Steril*. 2010;93(7):2247–2254.

- 15.** Payne KS, Mazur DJ, Hotaling JM, Pastuszak AW. Cannabis and male fertility: A systematic review. *J Urol*. March 2019;101097JU0000000000000248.
- 16.** Haque O, Vitale JA, Agarwal A, du Plessis SS. The effect of smoking on male infertility. In: du Plessis SS, Agarwal A, Sabanegh J Edmund S, eds. *Male Infertility: A Complete Guide to Lifestyle and Environmental Factors*. New York, NY: Springer New York; 2014:19–30.
- 17.** Khullar K, Agarwal A, du Plessis SS. BMI and obesity. In: du Plessis SS, Agarwal A, Sabanegh J Edmund S, eds. *Male Infertility: A Complete Guide to Lifestyle and Environmental Factors*. New York, NY: Springer New York; 2014:31–45.
- 18.** McPherson NO, Zander-Fox D, Vincent AD, Lane M. Combined advanced parental age has an additive negative effect on live birth rates-data from 4057 first IVF/ICSI cycles. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(2):279–287.
- 19.** Chapuis A, Gala A, Ferrières-Hoa A, et al. Sperm quality and paternal age: effect on blastocyst formation and pregnancy rates. *Basic Clin Androl*. 2017;27:2.
- 20.** Bronet F. Male age also matters: impact on embryo aneuploidy rate. *Fertility and Sterility*. 2018;110(4):e108.
- 21.** Carrasquillo RJ, Rubio C, Kohn TP, Simon C, Ramasamy R, Al-Asmar N. Advanced paternal age does not affect embryo aneuploidy in egg donor cycles. *Fertility and Sterility*. 2018;110(4):e108.
- 22.** Belver J, Garrido N, Remohí J, Pellicer A, Meseguer M. Influence of paternal age on assisted reproduction outcome. *Reprod Biomed Online*. 2008;17(5):595–604.
- 23.** Kleinhaus K, Perrin M, Friedlander Y, Paltiel O, Malaspina D, Harlap S. Paternal age and spontaneous abortion. *Obstet Gynecol*. 2006;108(2):369–377.
- 24.** Zhu JL, Madsen KM, Vestergaard M, Basso O, Olsen J. Paternal age and preterm birth. *Epidemiology*. 2005;16(2):259–262.
- 25.** Astolfi P, De Pasquale A, Zonta LA. Paternal age and preterm birth in Italy, 1990 to 1998. *Epidemiology*. 2006;17(2):218–221.
- 26.** Singh NP, Muller CH, Berger RE. Effects of age on DNA double-strand breaks and apoptosis in human sperm. *Fertility and Sterility*. 2003;80(6):1420–1430.
- 27.** Moskovtsev SI, Willis J, Mullen JBM. Age-related decline in sperm deoxyribonucleic acid integrity in patients evaluated for male infertility. *Fertil Steril*. 2006;85(2):496–499.
- 28.** Crow JF. The origins, patterns and implications of human spontaneous mutation. *Nat Rev Genet*. 2000;1(1):40–47.
- 29.** Penrose LS. Parental age in achondroplasia and mongolism. *Am J Hum Genet*. 1957;9(3):167–169.
- 30.** Griffin DK, Abruzzo MA, Millie EA, Feingold E, Hassold TJ. Sex ratio in normal and disomic sperm: evidence that the extra chromosome 21 preferentially segregates with the Y chromosome. *Am J Hum Genet*. 1996;59(5):1108–1113.
- 31.** Kong A, Frigge ML, Masson G, et al. Rate of de novo mutations, father's age, and disease risk. *Nature*. 2012;488(7412):471–475.
- 32.** Fisch H, Hyun G, Golden R, Hensle TW, Olsson CA, Liberson GL. The Influence of Paternal Age on Down Syndrome. *The Journal of Urology*. 2003;169(6):2275–2278.
- 33.** McIntosh GC, Olshan AF, Baird PA. Paternal Age and the Risk of Birth Defects in Offspring. *Epidemiology*. 1995;6(3):282–288.
- 34.** De Souza E, Morris JK, EUROCAT Working Group. Case-control analysis of paternal age and trisomic anomalies. *Arch Dis Child*. 2010;95(11):893–897.
- 35.** Hatch M, Kline J, Levin B, Hutzler M, Warburton D. Paternal age and trisomy among spontaneous abortions. *Hum Genet*. 1990;85(3):355–361.
- 36.** Kluiver H de, Buizer Voskamp JE, Dolan CV, Boomsma DI. Paternal age and psychiatric disorders: A review. *Am J Med Genet B Neuropsychiat Genet*. 2017;174(3):202–213.
- 37.** Janecka M, Mill J, Basson MA, et al. Advanced paternal age effects in neurodevelopmental disorders – review of potential underlying mechanisms. *Transl Psychiatry*. 2017;7(1):e1019.
- 38.** McGrath JJ, Petersen L, Agerbo E, Mors O, Mortensen PB, Pedersen CB. A Comprehensive Assessment of Parental Age and Psychiatric Disorders. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(3):301–309.
- 39.** D'Onofrio BM, Rickert ME, Frans E, et al. Paternal age at childbearing and offspring psychiatric and academic morbidity. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(4):432–438.
- 40.** Miller B, Messias E, Miettunen J, et al. Meta-analysis of paternal age and schizophrenia risk in male versus female offspring. *Schizophr Bull*. 2011;37(5):1039–1047.
- 41.** Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2017;135(1):29–41.
- 42.** Reichenberg A, Gross R, Weiser M, et al. Advancing paternal age and autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(9):1026–1032.
- 43.** Sandin S, Schendel D, Magnusson P, et al. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Mol Psychiatry*. 2016;21(5):693–700.
- 44.** Croen LA, Najjar DV, Fireman B, Grether JK. Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(4):334–340.
- 45.** Buizer-Voskamp JE, Laan W, Staal WG, et al. Paternal age and psychiatric disorders: findings from a Dutch population registry. *Schizophr Res*. 2011;129(2-3):128–132.
- 46.** Herkrath APC de Q, Herkrath FJ, Rebelo MAB, Vettore MV. Parental age as a risk factor for non-syndromic oral clefts: a meta-analysis. *J Dent*. 2012;40(1):3–14.
- 47.** Olshan AF, Schnitzer PG, Baird PA. Paternal age and the risk of congenital heart defects. *Teratology*. 1994;50(1):80–84.
- 48.** Urhoj SK, Raaschou-Nielsen O, Hansen AV, Mortensen LH, Andersen PK, Nybo Andersen A-M. Advanced paternal age and childhood cancer in offspring: A nationwide register-based cohort study. *Int J Cancer*. 2017;140(11):2461–2472.
- 49.** Sergeantanis TN, Thomopoulos TP, Gialamas SP, et al. Risk for childhood leukemia associated with maternal and paternal age. *Eur J Epidemiol*. 2015;30(12):1229–1261.
- 50.** Dockerty JD, Draper G, Vincent T, Rowan SD, Bunch KJ. Case-control study of parental age, parity and socioeconomic level in relation to childhood cancers. *Int J Epidemiol*. 2001;30(6):1428–1437.

KOMMENTÁR



Prof. dr. Nagy Bálint
 Debreceni Egyetem
 Általános Orvostudományi Kar,
 Humángenetikai Tanszék

Az emberi életkor meghosszszabodásával együtt jár a késői gyermekvállalás, a házaspárok egyre többen idősebb korban vállalnak gyermeket napjainkban. Ma már nem ritka, hogy a nők 40 éves koruk után szülnék, de az sem, hogy

a férfiak 45 éves koruk után alapítanak új családot. Az idősebb apai életkor következménye már 100 évvel ezelőtt is érdekelte a kutatókat, az ezzel kapcsolatos első közlemény 1912-ben jelent meg, majd 1934-ben követte a második.^{1,2} Az anyai életkor ha-

tása a születendő gyermek egészségi állapotára részletesebben tanulmányozott és ismert, de homály fedi az apait. Egyre több az idősebb apától fogantak száma, ezért érdekes Ramasamy és munkatársai cikke, melyet „*Reproductive risks of advanced paternal age*” címmel jelentettek meg a *Contemporary OB/GYN* című lapban.³ A szerzők szülészeti és a genetikai szakkönyvekben sem említett témát dolgozták fel, amely méltó arra, hogy részletesebben áttekintésre kerüljön.

Az anyai életkor hatása a magzati kromoszóma-rendellenességek előfordulására ismert már 1934 óta.⁴ Ellenben az apai életkor és annak szaporodásbiológiai következményei kevésbé ismertek. Kevés az irodalmi adat ezzel kapcsolatban. Legismertebb az, hogy az idősebb apák gyermekeinél nagyobb eséllyel fejlődnek ki az autizmushoz és szkizofréniához hasonló mentális problémák. Azonban ennél sokkal szélesebb a skála, az apai életkor kapcsán kutatott témák a következők: környezeti ártalmak, infekciók, genetikai eltérések, szülészeti komplikációk, valamint az utódok betegségei⁵ (1. táblázat).

A petesejtek és a hímivarsejtek keletkezése eltérő módon történik. A spermiumok a herékben a spermatogoniumokból folyamatosan képződnek a pubertástól kezdve a férfiak egész élete során. Ellenben a női ivarsejtek már születéskor kialakultak a petefészkekben, majd a serdülőkortól a menopausáig egy-egy érik meg a havi ciklusok során. A spermatogoniumok összesítve harmincszor többször osztódnak pubertás előtt, utána pedig 16 naponként, tehát 50 éves korig 840 mitotikus osztódás következhet be.⁶ Ebből ered, hogy a csírvonal-szubsztitúciós mutációk száma összefüggést mutat az életkorral, ez az autoszomális domináns és recesszív mutációk gyakoribb előfordulását okozhatja.⁶

Környezeti tényezők

A spermiumok fokozatosan csökkenő számáról jelenik meg egyre több publikáció, a XX. század elején végzett andrológiai vizsgálatokon még a kb. 100 millió/ml spermiumszám volt a jellemző, ma már ez csak ennek 50-60%-a.⁷ Ez a széleskörűen alkalmazott vegyszerek, gyógyszerek, a különböző sugárzások és a stressz hatásának is tudható be. A környezetből származó toxikus anyagok a spermatogenezisben részt vevő sejtekre hatnak, és fejtik ki kedvezőtlen hatásukat. Bizonyított például, hogy a poliklórozott bifenilek csökkentik a sperma minőségét.⁸ A levegőszennyezés a spermiumokban DNS-károsodást okoz.⁹

Fertőzések

Az életkor növekedésével megfigyelhető a nemi szerveket érintő fertőzések számának emelkedése, ami a spermiumok számának csökkenését okozhatja.¹⁰ A sperma paramétereinek változása történhet a spermatogenezisre történő direkt

| 1. táblázat | Az apai életkor által befolyásolt reprodukív funkciók |
|--|---|
| A hatás | Reprodukív funkció |
| Nemi hormonok | FSH-szint emelkedik, tesztoszteron-szint csökken |
| Szexuális funkció | Szexuális diszfunkciók gyakoribbak |
| Spermiumparaméterek | Motilitás csökken, morfológiai arányok romlanak |
| Fertőzések | Növekszik az előfordulása |
| Spermium aneuploidaiák | Az 1., 18., 19., 21. és X, Y kromoszómák esetében ellentmondó adatok, a többi esetében nincs változás |
| Aneuploidaiák az utódokban | A 21-es kromoszóma triszómiájának előfordulási gyakorisága növekszik |
| Epigenetikai változások | A szomatikus sejtekben a metiláció nő, valószínű a spermiumokban is |
| Vetélések | Száma nő |
| Császármetszés gyakorisága | Száma nő |
| Praeeklampsia | 25. életév alatt és 35. életév felett nő az előfordulási gyakorisága |
| Koraszülés | Ellentmondóak az adatok |
| Betegségek megjelenése az utódokban | Emelkedett az előfordulási gyakorisága |
| Forrás: Sartorius és mtsai. Hum Reprod Update. 2010;61:65–79. ⁵ | |

KOMMENTÁR

hatással (krónikus orchitis) vagy indirekt hatással, amely hisztomorfológiai változások révén oligo- vagy azoospermiához vezet.¹¹ A fertőzések oxidatív stressz révén a DNS-molekulák elváltozását okozhatják.¹²

Genetikai hatások

Az apai életkorral nő az autoszomális domináns és X-hez kötött recesszív módon öröklődő betegségek előfordulása, ez bizonyított, még annak ellenére is, hogy az egyes szindrómákhoz viszonylag kevés érintett egyedet tudtak hozzárendelni⁸ (2. táblázat). De az is igaz, hogy az autoszomális és a nemi kromoszómák számbeli rendellenességei tanulmányozásával kapcsolatos irodalmi adatok ellentmondásosak.^{13,14}

A szerkezeti kromoszóma-rendellenességek száma szintén emelkedik az apai életkor előrehaladásával, ez visszavezethető a genitáliák fertőzéseire, a gyógyszerek, a kemo- és radioterápia, valamint a dohányzás káros hatásaira.⁵ Érdekes megfigyelés, hogy a telomerek hossza viszont nem csökken, hanem növekszik.¹⁵

Az apai életkorral összefüggésbe hozták még a metilációs mintázatban kimutatható eltéréseket, például Huntington-kórban, Alzheimer-kórban, autizmusban és szkizofréniában.^{16,17}

Terhesség folyamán fellépő komplikációk

A korai terhességek nagy része vetéléssel végződik, ezt az anyai életkorral már régen összefüggésbe hozták, de az apaival egyértelműen nem sikerült.¹⁸ Egyes tanulmányok a szülői életkor, a vetélés és a koraszülés között találtak kapcsolatot.¹⁹

A prae-eclampsia magas vérnyomással és fehérjeürítéssel járó súlyos terhességi kórkép, amely kialakulásának oka az intenzív kutatások ellenére sem ismert. Egyes kutatók U-alakú görbével tudták leírni a rizikó változását az apai életkorral összefüggésben, a legmagasabb érték a 45. életévnél mutatkozott.⁵

Tumorok kialakulása

Egy Észak-Írországban végzett tanulmány 1971 és 1986 közötti időszakban 434 933 szülés adatait vizsgálta meg, és a leukaemia előfordulási gyakoriságának kismértékű emelkedését mutatta ki.²⁰ Egy másik kutatócsoport a központi idegrendszer tumoraival kapcsolatban figyelt meg hasonló jelenséget.²¹

Pszichiátriai betegségek

Az apai életkor és a pszichiátriai betegségek előfordulási gyakoriságával több közlemény foglalkozik, ezek közül a legérdekesebb 30 epidemiológiai kutatás eredményeit foglalja össze.²² Ramsamy

2. táblázat

Az emelkedett apai életkorral összefüggésbe hozható Mendeli öröklődésmentű betegségek előfordulása

| A betegség | Öröklődésment |
|------------------------------------|---------------|
| Achondroplasia | AD |
| Apert-szindróma | AD |
| Baere-Steve cutis gyrata szindróma | AD |
| Cardiofacio cutaneous szindróma | AD |
| Cardiomyopathia | AD; AR; XR |
| Charge-szindróma | AD |
| Costello-szindróma | AD |
| Crouzon-szindróma | AD |
| Heterotaxy | AD; AR; XR |
| Osteogenesis imperfecta | AD |
| Pfeiffer-szindróma | AD |
| Waardenburg-szindróma | AD |

AD: autoszomális domináns; AR: autoszomális recesszív; XR: X-hez kötött recesszív

Forrás: <https://ghr.nlm.nih.gov>

és munkatársai ezt részletesebben is kifejtik tanulmányukban.³ Az összegyűjtött adatok alapján megállapítható, hogy szoros összefüggés mutatható ki az autizmus és a szkizofrénia megjelenésével, viszont ezek kialakulásának pontos mechanizmusát még nem ismerik, de valószínű, hogy az öregedéssel kapcsolatos mutagenezis játszik szerepet.²²

Következtetések

A modern társadalomban a hosszabb életkor és a késői gyermekvállalás kapcsán egyre nagyobb az igény annak a kiderítésére, hogy az apai életkornak milyen a hatása a megszületendő gyermek egészségi állapotára. Az eddigi ismeretek alapján megállapítható, hogy egy multifaktoriális jelenséggel állunk szemben, és nehéz direkt hatásokat kimutatni. Az emelkedett apai életkorral kisebb a kockázata az anyainál, de a magasabb életkorú apák gyermekeinél gyakoribbak az egyes genetikai és mentális betegségek. Ezért a genetikai tanácsadás során a házaspárokat szükséges figyelmeztetni a magasabb apai életkorral járó kockázatokról.

KOMMENTÁR

HIVATKOZÁSOK

1. Weinberg W. Zur Vererbung des Zwergwuchses. Arch Rassen-u Gesell Biol. 1912;9:710–718.
2. Penrose S. Parental age and mutation. Lancet. 1955;2:312.
3. Ramasamy R, Kohn J, Than KJ. Reproductive risks of advanced paternal age. Contemporary Obstetrics and Gynecology. 2019;64:12–16.
4. Penrose S. The relative aetiological importance of birth order and maternal age in mongolism. Proc Roy Soc. 1934;115:431–450.
5. Sartorius AG, Nieschlag E. Paternal age and reproduction. Hum Reprod Update. 2010;1:65–79.
6. Crow JF. The origins, patterns and implications of human spontaneous mutations. Mutat Res. 2000;1:40–47.
7. Levine H, Jorgenson N, Martino-Andrade A, et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. Hum Reprod Update. 2017;23:646–659.
8. Woodfuff TJ, Carlson A, Schwartz JM, et al. Proceedings of the summit on environmental challenges of reproductive health and fertility. Executive summary. Fertil Steril. 2008;89:281–300.
9. Rubes J, Selevan SG, Evenson DP, et al. Episodic air pollution is associated with increased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality. Hum Reprod. 2005;20:2776–2783.
10. Rolf C, Kenkel S, Nieschlag E. Age-related disease pattern in infertile men: increasing incidence of infections in older patients. Andrologia. 2002;34:209–217.
11. Heshmat S, Lo KC. Evaluation and treatment of ejaculatory duct obstruction in infertile men. Can J Urol. 2006;13:18–21.
12. Turner TT, Lysiak J. Oxidative stress: a common factor in testicular dysfunction. J Androl. 2008;29:488–498.
13. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births: final data for 2005. Nat Vital Stat Rep. 2007;56:1–103.
14. Kühnert B, Nieschlag E. Reproductive functions of ageing male. Hum Reprod Update 2004; 10: 327–339.
15. Allsopp RC, Vaziri H, Patterson C, et al. Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts. Proc Natl Acad Sci USA. 1992;89:10114–10118.
16. Farrer LA, Cupples LA, Kiely DK, et al. Inverse relationship between age at onset of Huntington disease and paternal age suggests involvement of genetic imprinting. Am J Hum Genet. 1992;50:528–535.
17. Perrin MC, Brown AS, Malaspina D. Aberrant epigenetic regulation could explain the relationship of paternal age to schizophrenia. Schizoph Bull. 2007;33:1270–1273.
18. Maconochie N, Doyle P, Prior S, et al. Risk factors for first trimester miscarriage. Results from a UK-population-based case-control study. BJOG. 2007;114:170–186.
19. Nybo Andersen AM, Hansen KD, Andersen PK, et al. Advanced paternal age and risk of fetal death: a cohort study. Am J Epidemiol. 2004;160:1214–1222.
20. Murray L, McCarron P, Bailie K, et al. Association of early life factors and acute lymphoblastic leukaemia in childhood: historical cohort study. Br J Cancer. 2002;86:356–361.
21. Yip BH, Pawitan Y, Czene K. Parental age and risk of childhood cancers: a population-based cohort study from Sweden. Int J Epidemiol. 2006;35:1495–1503.
22. de Kluiver H, Buizer-Voskamp JE, et al. Paternal age and psychiatric disorders: A review. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2017;174:202–213.