

KROMOZOM POLİMORFİZMLERİ İLE İNFERTİLİTE ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ANALİZİ

ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN CHROMOSOME POLYMORPHISMS AND INFERTILITY

Saliha Handan YILDIZ¹, Yakup Melik ŞENER², Nermin AKÇALI¹,
Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN¹, Mustafa YILDIZ²

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

²Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi,
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

ÖZET

AMAÇ: İnfertilite tanısı almış ve karyotip analizi yapılmış 391 vaka (178 kadın, 213 erkek) grubu ve 40 çiftten oluşan kontrol grubunun kromozomal polimorfizmler açısından karşılaştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Vaka grubunun kromozom polimorfizmleri, arşivdeki dosyalar ve preparatlar kullanılarak retrospektif değerlendirildi. Kontrol grubuna ait kan örneklerinden kapalı lenfosit kültürü yapılarak karyotip analizi yapıldı.

BULGULAR: Toplam satelit polimorfizmleri (13 ps+, 14 ps+, 15 ps+, 21 ps+ ve 22 ps+) kadın vaka grubunda kontrole göre önemli düzeyde yüksek bulundu. Vaka grubunda 1qh+, 9qh-, inv(9), 13ps+, 14ps+, 15ps+, 16qh+, 21ps+ ve 22ps+ polimorfizmlerinin dağılımlarında cinsiyetle ilişkili bir farklılık belirlenmedi. İnfertil kadınlarda en sık 9qh+ (%14,04) varyantına rastlandı. Polimorfizm 9qh+ oranı, kontrol grubuna göre vaka grubunda yüksek olmasına rağmen fark anlamsız bulundu.

SONUÇ: İnfertilite ve kromozom polimorfizmleri arasında olası bir ilişkinin varlığına dair bulgular elde edilmiş olmasına rağmen, bu ilişkinin daha net ortaya konabilmesi için örneklem sayısının artırılması ve geniş kapasiteli yeni teknolojilerin kullanıldığı çalışmaların yapılması gereklidir.

ANAHTAR KELİMELELER: İnfertilite, Kromozom polimorfizmleri, Sitogenetik

ABSTRACT

OBJECTIVE: It was aimed to compare the group consisting 391 cases (178 females, 213 males) diagnosed with infertility and performed karyotype analysis, and a control group consisting of 40 couples in terms of the chromosomal polymorphisms.

MATERIAL AND METHODS: Chromosomal polymorphisms of the case group were evaluated retrospectively using archive files and preparations. Closed lymphocyte culture was performed from the blood samples of the control group and karyotype analysis was performed.

RESULTS: Total satellite polymorphisms (13 ps+, 14 ps+, 15 ps+, 21 ps+ and 22 ps+) were found to be significantly higher in the female case group than in the control. No gender-related difference was detected in the distribution of 1qh+, 9qh-, inv(9), 13ps+, 14ps+, 15ps+, 16qh+, 21ps+ and 22ps+ polymorphisms in the case group. The most common variant was 9qh+ (14.04%) in infertile women. Although the rate of polymorphism 9qh+ was higher in the case group compared to the control group, the difference was found to be insignificant.

CONCLUSIONS: Although findings regarding the existence of a possible relationship between infertility and chromosomal polymorphisms have been obtained, it is necessary to increase the number of samples and conduct studies using new technologies with a large capacity in order to reveal this relationship more clearly.

KEYWORDS: Infertility, Chromosome polymorphisms, Cytogenetics

Geliş Tarihi / Received: 04.03.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 15.06.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Prof. Dr. Saliha Handan YILDIZ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

E-mail: handanyildizus@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-3727-3662, 0000-0001-6288-0355, 0000-0001-6816-9687, 000-0002-3434-8545, 0000-0002-6819-9891

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (02.08.2019/264).

GİRİŞ

İnfertilite çiftlerin bir yıllık süre içinde herhangi bir doğum kontrol yöntemini kullanmayıp, düzenli olarak ilişkiye girdikleri halde bir gebelik oluşmamasıdır (1). Çiftin daha önceden bir canlı doğumunun olmaması primer infertilite, bir canlı doğum gerçekleştikten sonra başka bir canlı doğumun gerçekleşmemesi durumu ise sekonder infertilite olarak adlandırılır (2). Dünya genelinde infertiliteden etkilenme oranı %9-30 olarak rapor edilmektedir. Gelir düzeyi yüksek ülkelerde nüfusun yaklaşık %15'inin, gelir düzeyi düşük ülkelerde ise %30'unun infertiliteden etkilendiği görülmektedir (3).

Kromozomal polimorfizmler, varyasyon olarak kabul edilir ve kromozom segmentlerinin boyutu veya boyanmasındaki farklılıklar olarak tanımlanır (4). Bunlar, kromozomlardaki heterokromatik segmentlerde, satellitlerde ve satellit saplarında gözlenir. Akrosentrik olmayan kromozomlardaki polimorfik varyasyonlar genellikle kromozom 1, 9 ve 16'nın uzun kollarındaki parasentrik heterokromatin bölgelerde ve Y kromozomunun distalinde görülür. Bu kromozomlarda meydana gelen artışlar 1qh+, 9qh+ ve 16qh+ olarak gösterilirken, azalışlar 1qh-, 9qh- ve 16qh- şeklinde gösterilmektedir. D ve G grubu akrosentrik kromozomlar için varyasyonlar çoğunlukla satellit bölgelerinde veya kısa kollarda meydana gelir (5 - 9). Perisentrik inversiyon 9 [inv(9)] polimorfizm olarak kategorize edilir (4). 9. kromozomda p11q12 bölgelerinde gözlenen inversiyonlar sıklıkla gözlenmektedir. Akrosentrik olan D ve G gruplarındaki kromozomlarının kısa kolunda ve Y kromozomunun uzun kolunda meydana gelen artışlar sıklıkla karşımıza çıkan kromozomal polimorfizmlerdir. Bu kromozomların satellitlerinde meydana gelen artış ps+ (13ps+), heterokromatin bölgede meydana gelen artış pstk+ (13pstk+), kısa kolunda meydana gelen artış ise p+ (13p+) olarak adlandırılır (4). Kromozomal polimorfizmlerin crossing over ve replikasyon sırasında gerçekleşen hatalar sonucunda oluştuğu bildirilmiştir (8). Literatürde, kromozomal polimorfizmler ile hastalıklar arasındaki ilişki gösterilmiştir. Bunlar arasında infertilite (6, 7), tekrarlayan gebelik kaybı (10) ve bazı psikolojik rahatsızlıklar (11) sayılabilir.

İnfertil çiftlerin % 8-12'sinde, kötü obstetrik sonuçlar ve gebelik elde edilememesinin nedeninin kromozomal anormallikler olduğu ortaya konulmuştur (12). G-bantlı karyotipleme ile infertilite vakalarında inversiyonlar veya translokasyonlar gibi büyük kromozom anomalileri ve yeniden düzenlenmeleri belirlenebilmektedir. Bununla birlikte, yapısal heterokromatin bakımından zengin kromozomal bölgelerin, bazı açıklanamayan infertilite vakalarında altta yatan sebep olabileceği düşünülmektedir (13, 14). Mevcut çalışmada, infertil vaka grubu ve kontrol grubuna ait bireylerde kromozom polimorfizmlerinin dağılımlarının belirlenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Vaka ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi

2013 - 2018 yılları arasında infertilite tanısı ile Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalına başvuran ve karyotip analizi yapılmış 178 kadın, 213 erkek toplamda 391 vakanın verileri, kromozomal polimorfizmler açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Vaka grubunun oluşturulmasını takiben kromozom polimorfizmleri, her dosyada bulunan karyotip örnekleri ve preparat arşivinde bulunan preparatlar tekrar değerlendirilerek belirlendi. Kontrol grubu olarak, bilinen herhangi bir kalıtsal hastalığı olmayan, akraba evliliği yapmamış, sağlıklı çocuk sahibi olabilen, düşük ve/veya ölü doğum öyküsü bulunmayan 40 çift sitogenetik açıdan değerlendirildi. Kontrol grubu çalışma konusu hakkında bireylere bilgilendirme yapılmasının ardından, gönüllü olur formunu imzalayan gönüllülerden oluşturuldu. Gönüllülerden heparinli tüplere 2 mL periferik kan örneği alındı.

Retrospektif Çalışma

Vaka grubu 2013 - 2018 yılları arasında başvuran infertilite vakalarına ait kayıtlardan oluşturuldu. Vaka grubuna ait dosyalarda kimlik bilgileri, pedigrî analizleri, karyotip analiz belgesi ve en az iki metafaz alanının karyotip çıktıları yer almaktadır. Vaka grubunun oluşturulmasını takiben kromozom polimorfizmleri, her dosyada bulunan karyotip örnekleri ve gerektiğinde preparat arşivinde bulunan preparatlar üç farklı uzman tarafından tekrar değerlendirilerek belirlendi.

Kromozom Preparatlarının Hazırlanması ve İncelenmesi

Gönüllülerden heparinli tüplere toplanan 2 mL periferik kan örneğinden standart teknikler kullanılarak, fitohemagglutinin (PHA) ile uyarılan periferik kan lenfositlerinden GTG bantlı metafazlar elde edildi. 450-550 bant çözünürlükte, örnek başına 25 metafaz üç uzman göz tarafından değerlendirildi. Her örnek için 5 metafaz alanı otomatik görüntüleme sistemi (Applied Imaging Cytovision) ile karyotip haline getirildi. Analiz sonuçları International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN) 2009'a göre raporlandı ve arşivlendi.

Etik Kurul

Mevcut çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı (02.08.2019/264) ile etik kurul onayı alındı.

İstatistik Analiz

Elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) V.25 yazılımı yardımıyla χ^2 testi uygulanarak karşılaştırıldı ve $p < 0,05$ aralığında değerlendirildi.

BULGULAR

Vaka Grubunda Kromozom Polimorfizmlerinin Dağılımı

Retrospektif değerlendirilen 178'si kadın, 213'ü erkek olmak üzere toplamda 391 vakanın yaşları 18-53 arasında olup, ortalama yaş 30 olarak belirlendi. Oluşturulan vaka grubunda yer alan bireylerin karyotipleri; kadınların tamamı 46,XX ve erkeklerin tamamı 46,XY normal kromozom kuruluşundaydı. İnfertil vaka grubunda erkek ve kadın bireyler arasında 1qh+, 9qh-, inv(9), 13ps+, 14ps+, 15ps+, 16qh+, 21ps+ ve 22ps+ polimorfizmlerinin dağılımları karşılaştırıldığında fark belirlenmedi (**Tablo 1**).

Tablo 1: Vaka grubunda kromozom polimorfizmlerinin dağılımı (%)

Polimorfizm	Kadın		Erkek	
	n=178	%	n=213	%
1qh+	2	1,12	2	0,93
9qh+	25	14,04	15	7,04
9qh-	2	1,12	2	0,93
inv(9)	7	3,93	4	1,87
13ps+	6	3,37	2	0,93
14ps+	7	3,93	4	1,87
15ps+	7	3,93	4	1,87
16qh+	1	0,56	2	0,93
21ps+	10	5,61	13	6,10
22ps+	7	3,93	7	3,28
Yqh+	0	0	0	0

Vaka grubunda yer alan 213 erkek bireyden 15'inde, 178 kadın bireyden 25'inde toplamda 40 kişide 9qh+ polimorfizmine rastlanıldı. Bu veriler analiz edildiğinde 9qh+ polimorfizminin infertilite tanısı almış kadın bireylerde erkek bireylere göre önemli düzeyde ($p=0,02$) yüksek olduğu belirlendi (**Tablo 2**).

Tablo 2: Vaka grubunda 9qh+ polimorfizminin dağılımı

Cinsiyet	9qh+ polimorfizmi		Toplam	P
	Var	Yok		
Erkek	15	198	213	0.02
Kadın	25	153	178	
Toplam	40	351	391	

Kontrol Grubunda Kromozom Polimorfizmlerinin Dağılımı

Kontrol grubunda yer alan bireyler sitogenetik açıdan değerlendirildi; kadınların tamamında 46,XX ve erkeklerin tamamında 46,XY karyotipi belirlendi. Kontrol grubunda kromozom polimorfizmlerinin dağılımı kadınlar ve erkekler arasında farklılık göstermedi (**Tablo 3**).

Tablo 3: Kontrol grubunda kromozom polimorfizmlerinin dağılımı (%)

Polimorfizm	Kadın		Erkek	
	n=40	%	n=40	%
1qh+	0	0	0	0
9qh+	3	7,5	2	5
9qh-	0	0	0	0
inv(9)	1	2,5	0	0
13ps+	0	0	1	2,5
14ps+	2	5	0	0
15ps+	0	0	1	2,5
16qh+	0	0	0	0
21ps+	1	2,5	1	2,5
22ps+	0	0	1	2,5
Yqh+	0	0	0	0

Vaka ve Kontrol Gruplarında Kromozom Polimorfizmlerinin Dağılımı

Vaka grubu (391 birey) ile kontrol grubu (80 birey) bireylerinde değerlendirilen toplam 942 kromozomda belirlenen 1qh+, 9qh+, 9qh-, inv(9), 13ps+, 14ps+, 15ps+, 16qh+, 21ps+ ve 22ps+ polimorfizmlerinin dağılımları ayrı ayrı karşılaştırıldığında iki grup arasında herhangi bir farklılık belirlenmedi (**Tablo 4**).

Tablo 4: Vaka ve kontrol gruplarında kromozom polimorfizmlerinin dağılımı (%)

Polimorfizm	Vaka grubu		Kontrol	
	n=391	%	n=80	%
1qh+	4	1,02	0	0
9qh+	40	10,23	5	6,25
9qh-	4	1,02	0	0
inv(9)	11	2,81	1	1,25
13ps+	8	2,04	1	1,25
14ps+	11	2,81	2	2,50
15ps+	11	2,81	1	1,25
16qh+	3	0,76	0	0
21ps+	23	5,88	2	2,50
22ps+	14	3,5	1	1,25
Yqh+	0	0	0	0

Vaka ve kontrol grupları arasında kromozom polimorfizmleri cinsiyete bağımlı şekilde karşılaştırıldı. Vaka grubunda 178 ve kontrol grubunda 40 olmak üzere kadınlar arasında 1qh+, 9qh+, 9qh-, inv(9), 13ps+, 14ps+, 15ps+, 16qh+, 21ps+ ve 22ps+ polimorfizmlerinin dağılımları ayrı ayrı karşılaştırıldığında iki grup arasında dağılımlarda farklılık belirlenmedi. Yine vaka grubunda 213 ve kontrol grubunda 40 olmak üzere erkekler arasında 1qh+, 9qh+, 9qh-, inv(9), 13ps+, 14ps+, 15ps+, 16qh+, 21ps+ ve 22ps+ polimorfizmlerinin dağılımları ayrı ayrı karşılaştırıldığında da iki grup arasında dağılımlarda farklılık belirlenmedi.

Satellit polimorfizmleri olarak gruplandırılan 13ps+, 14ps+, 15ps+, 21ps+ ve 22ps+ polimorfizmlerinin vaka ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırılmasında ise 391 bireyden oluşan vaka grubunda 67 kişide satellit polimorfizmi görüldü, 80 bireyden oluşan kontrol grubunda ise 7 kişide satellit polimorfizmi görüldü. Satellit polimorfizmlerinin infertilite tanısı almış vakalarda kontrole göre önemli düzeyde ($p=0,04$) yüksek olduğu belirlendi (**Tablo 5**).

Tablo 5: Vaka ve kontrol gruplarında satellit polimorfizmlerinin dağılımı

	Satellit polimorfizmi		Toplam	P
	Var	Yok		
Vaka	67	324	391	0,04
Kontrol	7	73	80	
Toplam	74	397	471	

Vaka grubunda infertilite tanısı almış 178 kadın vakanın 37'sinde ve kontrol grubunda ise 40 kadın vakanın 3'ünde satellit polimorfizmine rastlanıldı. Satellit polimorfizmlerinin infertilite tanısı alan kadın vakalarda kontrole göre önemli düzeyde ($p=0,03$) yüksek olduğu belirlendi (**Tablo 6**).

Tablo 6: Kadın vaka ve kontrol gruplarında satellit polimorfizminin dağılımı

	Satellit polimorfizmi		Toplam	P
	Var	Yok		
Kadın vaka	37	141	178	0,03
Kadın kontrol	3	37	40	
Toplam	40	178	218	

Vaka ve kontrol grubunda erkekler arasında satellit polimorfizmlerinin dağılımı karşılaştırıldığında farklılık belirlenmedi (**Tablo 7**).

Tablo 7: Erkek vaka ve kontrol gruplarında satellit polimorfizminin dağılımı

	Satellit polimorfizmi		Toplam	P
	Var	Yok		
Erkek vaka	30	183	213	0,33
Erkek kontrol	4	36	40	
Toplam	34	219	253	

TARTIŞMA

İnfertilitenin dünya çapında üreme çağındaki çiftlerin %8 ila %12'sini etkilediği tahmin edilmektedir (12). İnfertilite önemli bir sorundur ve patogeneğinde genetik faktörlerin etkisi giderek daha fazla rapor edilmektedir. Bu noktada kromozom polimorfizmleri ve infertilite arasındaki korelasyon hala tartışmalıdır. Genellikle kromozomun dengeli yeniden düzenlenmesi olarak kategorize edilen kromozomal polimorfizmin, infertil olgularda artmış sıklığına ilişkin veriler sunan birçok çalışma mevcuttur (5, 15 - 17). İnfertil popülasyonda heteromorfizm insidansının fertil bireylere kıyasla üç ila beş kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (4, 15, 18 - 20).

Cheng ve ark. (21), 19.950 kadında infertilite ve kromozom polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi araştırdı. Araştırmacılar, endometriozisli vakalar dışında tüm infertil gruplarda heteromorfizmlerin insidansının fertil kohorttan önemli ölçüde yüksek olduğunu bildirdi. Mevcut araştırmamızda ise yalnızca toplam satellit polimorfizmleri (13 ps+, 14 ps+, 15 ps+, 21 ps+ ve 22 ps+) kadın vaka grubunda kontrole göre önemli düzeyde yüksek bulundu.

Hindistan popülasyonunda üreme başarısı elde edemeyen 138 olguda (70 kadın ve 68 erkek) kromozom anomalileri ve polimorfik varyasyonlar incelendiğinde, cinsiyete göre dağılımlarında anlamlı farklılık belirlenmediği bildirildi (22). Araştırmamızda da benzer şekilde 391 vakada (178'si kadın, 213'ü erkek) 1qh+, 9qh-, inv(9), 13ps+, 14ps+, 15ps+, 16qh+, 21ps+, 22ps+ polimorfizmlerinin dağılımlarında cinsiyetle ilişkili bir farklılık belirlenmedi. Rawal ve ark. (22) çalışmalarından farklı olarak, çalışmamızda 9qh+ polimorfizminin infertilite tanısı almış kadın bireylerde erkek bireylere göre daha yüksek olduğu belirlendi.

Karaca ve ark. (23), 301 infertil ve 136 kontrol çifti ile yaptıkları çalışmada, gruplar arasında heteromorfizm sıklıkları açısından anlamlı bir farklılık bulunmadığı bildirdiler. Bu çalışmanın verileri çalışma verilerimiz ile uyum göstermekle birlikte infertil kadınlarda Karaca ve ark. (23) en sık 1qh+ (%14,7) polimorfizmini saptarken, araştırmamızda ise infertil kadınlarda en sık 9qh+ (%14,04) varyantına rastlanıldı. İnfertil vaka (842 kişi) ile yapılan bir çalışmada 9qh+

polimorfizmi yüksek oranda görüldü (5). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, %10.23'lük (40 vaka/391 vakada) bir oranla 9qh+ polimorfizmi en yüksek seviyede belirlendi. Bu oran, kontrol grubundan daha yüksek olmakla birlikte istatistik olarak anlamsız bulundu. Bu durum, kontrol grubundaki örneklem sayısının azlığı ile açıklanabilir. Minocherhomji vd. (18)'nin 40 infertil çift ile yaptığı çalışmada, 9qh+ polimorfizmi ile infertilite arasında ilişki bulundu.

Heteromorfizmler ve infertilite arasında ilişki olduğuna (5, 15 - 18) ya da olmadığına (17) ilişkin çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda vaka grubunda yer alan 178 kadından 57'sinde (%32,02), 213 erkekten 48'inde (%22,53) kromozomal polimorfizm belirlendi. Tespit edilen kromozomal polimorfizmlere yüzde oran olarak bakıldığında vaka grubunda kontrol grubuna göre bir artış trendi gözlenmesine rağmen istatistik olarak anlamsız bulundu.

Heteromorfik bölgeler ile infertilite ve olumsuz üreme sonuçları arasında ilişkiyi açığa çıkaran çalışmalar arttıkça, heteromorfik varyantların zararsız kromozom sapmaları olup olmadığı yeniden düşünölmeye başlanmıştır (24). Çalışmamız Afyonkarahisar bölgesinde infertilitenin genetik bileşeninin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Elde edilen karyotip verilerinin çiftlerin sonraki gebeliklerinin prognozu açısından yol gösterici olacağı düşünülmektedir. Sonuçlarımız karyotip analizinin infertilite tanısı ile başvuran çiftlerin incelenmesi, yönetimi ve danışmanlığında yapısal ve sayısal kromozom anormallikleri ile birlikte olası heteromorfizm varlığını da saptamak için geçerli bir yöntem olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, çalışmamızın daha geniş vaka ve kontrol grupları ile yinelenmesi gereklidir. FISH, array-CGH gibi moleküler sitogenetik teknikler kullanılarak elde edilecek daha detaylı verilerin konunun aydınlatılmasında önemli olacağı kanaatindeyiz.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 19.FEN.BİL.34).

KAYNAKLAR

1. Chowdhury SH, Cozma AI, Chowdhury JH. Infertility. Essentials for The Canadian Medical Licensing Exam: Review and Prepfor MCCQE Part I. 2nd edition. Wolters Kluwer, Hong Kong, 2017.

2. Raque-Bogdan TL, Hoffman MA. The relationship among infertility, self compassion, and well-being for women with primary or secondary infertility. *Psychol Women Quart.* 2015;39(4):484-96.

3. Petraglia F, Serour GI, Chapron C. The changing prevalence of infertility. *Int J Gynecol Obstet.* 2013;123(2):4-8.

4. Hong Y, Zhou YW, Tao J, et al. Do polymorphic variants of chromosomes affect the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer treatment?. *Hum Reprod.* 2011;26(4):933-40.

5. Madon PF, Athalye A S, Parikh F R. Polymorphic variants on chromosomes probably play a significant role in infertility. *Reprod Biomed Online.* 2005; 1(6):726-32.

6. Çağlayan AO, Özyazgan I, Demiryılmaz F, Özgün MT. Are heterochromatin polymorphism associated with recurrent miscarriage?. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010;36:774-76.

7. Wilson A, Watt K, Ma S, The incidence of long heterochromatic polymorphism variants in infants conceived through assisted reproductive technologies. *Reprod Biomed Online.* 2017;35(2):219-24.

8. Wyandt HE, Wilson GN, Tonk VS. Human Chromosome Variation: Heteromorphism, Polymorphism and Pathogenesis, Second Edition, Springer, Boston USA. 2017:13-14.

9. Zegers-Hochschild F, Adamson G D, Dyer S, et al. The international glossary on infertility and fertility care. *Fertil Steril.* 2017;108(3):393-406.

10. Fryns J, Kleczkowska A, Londers L, van den Bergh H. Unusual chromosome 9 polymorphism and reproductive failure. *Ann Génét.* 1985;28(1):49-51.

11. Di Gennaro G, Mascia A, Grammaldo L. Focal cortical dysplasia and pericentric inversion of chromosome 9: a case report. *J Neurol Sci.* 2004;21:143-6.

12. Ombelet W, Cooke I, Dyer S, Serour G, Devroey P. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. *Hum Reprod Update.* 2008;14:605-621.

13. Nakamura Y, Kitamura M, Nishimura K, et al. Chromosomal variants among 1790 infertile men. *Int J Urol.* 2001; 8(2):49-52.

14. Purandare H, Fernandes NV, Deshmukh SV. Heterochromatic variations and pregnancy losses in humans. *Int J Hum Genet.* 2011;11:167-75.

15. Şahin FI, Yılmaz Z, Yüreğir O, Bulakbasi T, Özer O, Zeyneloğlu HB. Chromosome heteromorphisms: an impact on infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2008;25(5):191-5.

16. Mierla D, Stoian V. Chromosomal polymorphisms involved in reproductive failure in the Romanian population. *Balk J Med Genet.* 2012;15(2):23-8.

17. Dong Y, Jiang Y T, Du R C, et al. Impact of chromosomal heteromorphisms on reproductive failure and analysis of 38 heteromorphic pedigrees in Northeast China. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30:275-81.

18. Minocherhomji S, Athalye A S, Madon P F, et al. A case-control study identifying chromosomal polymorphic variations as forms of epigenetic alterations associated with the infertility phenotype. *Fertil Steril.* 2009;92(1):88-95.

19. Šípek, A. Jr., Mihalová, R., Panczak, A., et al. Heterochromatin variants in human karyotypes: a possible association with reproductive failure. *Reprod Biomed Online.* 2014;29(2):245-50.

20. Xu X, Zhang R, Wang W, et al. The effect of chromosomal polymorphisms on the outcomes of fresh IVF/ICSI-ET cycles in a Chinese population. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(11):1481-6.

21. Cheng R, Ma Y, Nie Y, et al. Chromosomal polymorphisms are associated with female infertility and adverse reproductive outcomes after infertility treatment: a 7-year retrospective study. *Reprod Biomed Online.* 2017;35(1):72-80.

22. Rawal L, Kumar S, Mishra S R, et al. Clinical manifestations of chromosomal anomalies and polymorphic variations in patients suffering from reproductive failure. *J Hum Reprod Sci.* 2020;13(3):209-15.

23. Karaca Y, Pariltay E, Mardan L, et al. Co-occurrences of polymorphic heterochromatin regions of chromosomes and effect on reproductive failure. *Reprod Biol.* 2020;20(1):42-7.

24. Morales R, Lledó B, Ortiz J A, et al. Chromosomal polymorphic variants increase aneuploidies in male gametes and embryos. *Syst Biol Reprod Med.* 2016; 62(5):317-24.