

*Aktuelne teme/
Current topics*

GENETSKI UZROCI INFERTILITETA
KOD ŽENA
GENETIC CAUSES OF FEMALE
INFERTILITY

Ivana I. Kavečan^{1,2}, Jadranka Jovanović Privrodski^{1,2},
Milan R. Obrenović², Kolarski Milenko²,
Krasimira Kalinova³, Boris K. Privrodski⁴,
Đerđi Erdeš Kavečan⁵, Savić N Radojica^{1,2}

Correspondence to:

Prof. dr **Ivana Kavečan**

Faculty of Medicine,
University of Novi Sad
Hajduk Veljkova 3
21000 Novi Sad, Srbija
tel. 021 4880444

E-mail: ivana.kavecان@mf.uns.ac.rs

¹ University of Novi Sad, Faculty of Medicine, Novi Sad, Serbia

² Pediatric Clinic, Institute for Children and Youth Health Care of
Vojvodina, Novi Sad, Serbia

³ Pediatric Surgery; Trakia University; Faculty of Medicine; Stara
Zagora, Bulgaria

⁴ Pediatric Surgery Clinic, Institute for Children and Youth Health Care
of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

⁵ Državni Univerzitet u Novom Pazaru, Department za Filozofske
nauke, Studijska grupa Psihologija, Novi Pazar, Serbia

Key words

Infertility, Female; Chromosome
Aberrations; Karyotyping; Mutations;
Polymorphisms

Ključne reči

ženski infertilitet; kariotipizacija; hro-
mozomske aberacije; mutacije;
polimorfizam

Abstract

The female fertility is the highest in the life span between 20-30 years of age. Healthy women in the age of the greatest fertility have 20-25% chance of getting pregnant in every monthly cycle. Genetic factors significantly affect reproduction. Possible genetic causes of infertility in women are: congenital anomalies, chromosomal anomalies, gene mutations, and gene polymorphism. In order to provide adequate genetic information to spouses, a significant detection of genetic factors of female infertility prior biomedically assisted fertilization is significant.

INFERTILITET I GENETSKI UZROCI

Neploidnost se definiše kao nemogućnost ostvarivanja začeca u toku godinu dana redovnih polnih odnosa za žene mlađe od 35 godina, a u toku 6 meseci za žene starije od 35 godina. Infertilitet je relativno čest i rastući zdravstveni problem u današnje vreme i zahvata oko 7-15% svih bračnih parova. Uzroci neplodnosti kod oba pola su brojni. Procena učestalosti bračnog steriliteta uzrokovanih ženskim faktorom je oko 37% bračnih parova, a bračni sterilitet uzrokovan sterilitetom kod oboje je prisutan kod 35% parova. Klinički, radi se o visoko heterogenoj patologiji sa kompleksnom etiologijom koja uključuje spoljašnje i genetske faktore. Procenjuje se da je skoro 50% slučajeva infertiliteta uzrokovano genetskim poremećajima. ^{1,2,3,4}

Reproduktivni defekti i poremećaji razvoja genitalnog trakta mogu imati genetsku osnovu. Tokom polnog razvoja,

kongenitalne malformacije reproduktivnog razvoja koje mogu zahvatiti fertilitet su: anatomske abnormalnosti Milerovih kanala, uterusu, endometrijuma, jajovoda i ovarijuma. Prevremena menopauza kod žena reproduktivne dobi pokazuje rastuću prevalenciju, zbog namerno odlaganih trudnoća, što u zemljama zapadne Evrope, doprinosi infertilitetu kod žena. ^{1,2,3}

Genetski faktori značajno utiču na reprodukciju kod oba pola. Fertilitet žene može biti kompromitovan usled različitih hroničnih oboljenja, infekcije, endokrinoloških poremećaja, imunoloških faktora, psiholoških faktora, urođenih abnormalnosti, hromozomskih aberacija, mutacija gena, zbog čega dolazi do izostanka ovulacije, nepripremljenosti uterusu za prihvatanje konceptusa ili neprohodnosti jajovoda. Kod oko 20% uzroka infertiliteta razmatra se idiopatski razlog. ^{4,5,6,7}

Ferilitet žene je najveći u životnoj dobi između 20 - 30. godine života. Zdrave osobe u dobi najveće fertiliteta imaju 20-25% šansi da ostvare trudnoću u svakom mesečnom ciklusu žene. Različiti genetski činioci mogu da imaju upliva na ostvarivanje mogućnosti za začeće. Brojna istraživanja se bave personalizovanim pristupima u medicini, genetici i humanoj reprodukciji. Stepenn plodnosti žene je takođe individualan i zavisi od životnog stila s jedne strane i svakako s druge strane od genetskih faktora. Proces starenja je takođe individualan i ima uticaja na fertilitet. Dve žene iste dobi nemaju u jednakoj meri genetski stare oocite. U određenoj dobi žene (20-30 godina) kod većine žena najveći je procenat urednih ovulacija i najmanji je rizik od nastanka abnormalnosti hromozoma kod konceptusa, rizika spontanih pobačaja kao i učestalosti javljanja komplikacija za vreme trudnoće. Iako učestalost neplodnosti kod žena već u dobi između 35. do 39. godine iznosi oko 20%, značajniji pad plodnosti započinje zapravo tek nakon 40. godine života, što je takođe individualno i u velikoj meri genetski determinisano, pored već pomenutog efekta uticaja spoljne sredine, uključujući i izloženost stresu. 8,9,10

Genetski faktori infertiliteta kod žena:

Među faktorima koji mogu imati genetsku osnovu su hromozomske anomalije, monogenske bolesti, multifaktorski uslovljeni poremećaji, epigenetski poremećaji i drugo.¹¹

1. Hromozomski poremećaji mogu biti numerički i strukturni.

Konstitucionalne hromozomske anomalije koje kompromituju začeće su:

a. Tarnerov sindrom (monozomija X hromozoma) ima incidenciju od 1:2000 živorođenih. Gubitak hromozoma X u oociti nastaje usled nerazdvajanja hromozoma u mejozi. Infertilitet kod osoba sa Tarnerovim sindromom nastaje usled hipoplastičnih gonada koje imaju izgled fibroznih traka. Seksualne karakteristike su infantilne zbog haploinsuficijencije XY homologih gena koji su od krucijalnog značaja za razvoj gonada. Pacijentkinje imaju amenoreju, ovarijalnu insuficijenciju i infertilitet. Osim klasične forme Tarner sindroma, i drugi, različiti hromozomski rearanžmani mogu dovesti do fenotipa Tarner sindroma kao npr: 46,X,i(Xq), 46,XX/45,X, delecija X hromozoma, ring hromozom X, mozaicizam Y hromozoma i dr. Ženske osobe sa Tarnerovim sindromom koje imaju mozaične forme, uglavnom, imaju blažu kliničku sliku. U literaturi se opisuju mozaične forme Tarnerovog sindroma koje mogu dovesti do pre-vremene insuficijencije ovarijuma sa sekundarnom amenorejom. Individue sa kariotipom 45,X/47,XXX nisu česta mozaična prezentacija, ali se manifestuju slično individualno sa kariotipom 45,X/46,XX, u vidu ubrzanog opadanja ovarijalne funkcije koja vodi ka infertilitetu.^{12,13,14,15}

b. Sindrom trostrukog X hromozoma (Kariotip: 47,XXX) - je jedan od najčešćih uzroka pre-vremene insuficijencije ovarijuma. Hromozomska aberacija se javlja usled greške u nerazdvajanju hromozoma u mejozi I ili II tokom oogeneze. Učestalost javljanja je 1:1000 ženske živorođene dece. Iako mogu imati normalan prepubertetski razvoj, normalnu funkciju ovarijuma i očuvan fertilitet, obično imaju raniju pojavu menopauze koja se javlja sa oko 30 godina, što je ranije u poređenju sa drugim ženskim osoba-

ma iz populacije sa normalnim kariotipom gde se menopauza javlja kasnije. Retko se opisuju udružene malformacije genitourinarnog trakta koje mogu dovesti do infertiliteta. 16,17,18,19

c. Prekobrajni marker hromozomi – nosioci ovakvog hromozoma su u riziku od infertiliteta zbog zastoja u mejozi i nestabilnosti deobnog vretena.²⁰

2. Strukturne hromozomske nepravilnosti - mogu biti u vidu različitih hromozomskih rearanžmana kao što su translokacije, inverzije, delecije i duplikacije. Translokacije su važni strukturni poremećaji i mogu biti recipročne (razmena dva terminalna segmenta sa različitih hromozoma), Robertsonove (centrička fuzija dva akrocentrična hromozoma). Nosioci balansiranih translokacija imaju rizik nebalansiranih hromozomskih rearanžmana konceptusa i kompromitovanu fertilitet zbog rizika spontanih pobačaja, mrtvorodenja i dr. ^{21,22,23}

a. Translokacije - Recipročne translokacije mogu biti uzrok smanjenog fertiliteta, spontanih pobačaja i kongenitalnih anomalija, u zavisnosti od toga koji je hromozom uključen u translokaciju.

b. Inverzije - kod inverzije hromozomoma, u procesu razmene genetskog materijala u deobi ćelije (crossing-overa) može doći do formiranja inverzione petlje što može dovesti do stvaranja nebalansiranih gameta i hromozomski abnormalnih konceptusa.

c. Terminalna i intersticijalna delecija X hromozoma - može dovesti do kliničke slike Tarnerovog sindroma, te da kod nosica uzrokuje pre-vremenu insuficijenciju jajnika.

3. Monogenska oboljenja - podrazumevaju autozomno dominantno, autozomno recesivno i X vezano nasleđivanje.

Monogenska oboljenja koja utiču na reprodukciju:

a. Hipogonadotropni hipogonadizam – uzrokovan je insuficijencijom hipotalamičko-hipopituitarnog sistema. Normalna sekrecija gonadotropina hipofize zavisi od migracije ćelija koje učestvuju u produkciji gonadotropin rilizing hormona (GnRH), a razvoj puberteta počinje pulsatilnom sekrecijom GnRH iz hipotalamusa u cirkulaciju. Može da se javi izolovano ili u sklopu određenog sindroma kao npr. Kallmannov sindrom kada postoji amenoreja udružena sa anosmijom.²⁴

b. Pre-vremena insuficijencija jajnika/disfunkcija jajnika čini heterogenu grupu poremećaja sa porastom gonadotropina i sa prestankom funkcije ovarijuma pre 40. godine života. Uzrok može biti smanjen ukupni broj primordijalnih folikula. Kod većine žena, etiologija je nepoznata. Kod porodičnih formi nasleđivanje može biti autozomno dominantno ili X-vezano sa nekompletnom penetrantnošću. ^{25,26}

c. Premutacija fragilnog X hromozoma povezana je sa većom incidencijom pre-vremene insuficijencije ovarijuma. Kompletan mutacija FMR1 gena (*engl. Fragile X mental retardation 1*) predstavlja ekspanziju ponavljajućih tripleta nukleotida citozin-guanin-guanin (CGG) sa preko 200 kopija CGG u 5' kraju FMR1 gena. Premutacija podrazumeva postojanje 50-200 kopija tripleta nukleotida CGG i udružena je sa pre-vremenom insuficijencijom ovarijuma kod ženskih osoba. Incidencija pre-vremene insuficijencije ovarijuma kod ženskih nosioca premutacije FMR1 gena iznosi

oko 15-20%, što je znatno više nego kod opšte populacije gde iznosi 1%. Mutacije navedenog gena FMR1 kod muških osoba izazivaju mentalnu retardaciju.^{27,28,29,30,31}

d. CFTR gen i fertilitet - incidencija oboljevanja od cistične fibroze iznosi 1:2500. Incidencija nosioca mutacije na jednom alelu je 1:25. Infertilitet kod ženskih osoba sa mutacijom CFTR gena nastaje usled izrazito povišenog viskoziteta vaginalne i cervikalne sluzi što može da otežava ili onemogućava prolaz spermatozoida prema oociti. Ovaj problem moguće je prevazići in vitro fertilizacijom. Žena sa cističnom fibrozom može imati i ređe ovulacije s dužim menstrualnim ciklusima, naročito, ukoliko su prisutne teže manifestacije cistične fibroze (uznapredovala plućna bolest, malnutricija, šećerna bolesti i dr.). Polni razvoj se odvija normalno.^{32,33,34,35}

e. Geni koji utiču na metabolizam folata i fertilitet - Visoka koncentracija homocisteina udružena je sa većom incidencijom gubitaka trudnoće. Deficit metilen-tetra-hidrofolat reduktaze (MTHFR), koji ima centralno mesto u procesima metilacije, uzrokuje hipometilaciju DNK i može biti povezan sa poremećajima imprintinga. Gen za MTHFR pokazuje dva česta polimorfizma; izmene citozin-citozin (CC) u timin-timin (TT) baznog para u poziciji 677 i adenin-adenin (AA) u CC baznog para u poziciji 1298.^{36,37}

4. Kongenitalne malformacije kao uzrok infertiliteta uključuju:

a. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser sindrom – uključuje kongenitalnu aplaziju materice i 2/3 vagine kod inače fenotipski normalnih ženskih osoba. Incidencija je 1:4000-10000 ženskih osoba. Tip 1 ovog sindroma uključuje kompletnu aplaziju vagine i uterusa sa dva rudimentirana roga materice i normalnim jajovodima. Tip 2 se sastoji od aplazije vagine sa simetričnom hipoplazijom uterusa ili aplazijom jednog roga materice, malformacijama jajovoda i drugim udruženim malformacijama. Sindrom može biti uzrokovano mutacijom WNT4 gena (engl. Wingless-Type MMTV Integration Site Family, Member 4). Anomalije Milerovih kanala se takođe opisuju kod dijabetesa MODY5 (engl. Maturity-Onset Diabetes of the Young) usled mutacije TCF2/HNF1β (engl. Transcription Factor 2/ Hepatocyte Nuclear Factor 4β) gena.^{38,39}

5. Mitohondrijalno nasleđivanje - Mitohondrijalna DNK (mtDNK) može biti 10-20 puta češće sklonija mutacijama u poređenju sa nuklearnom DNK. Oko jedna trećina DNK oocite je mitohondrijalna DNK, dok mitohondrije spermatozoida ne prežive u oociti i stoga se mitohondrijalne abnormalnosti prenose maternalnom linijom. Abnormalnosti mtDNK pokazuju veću šansu da dovode do problema fertiliteta u ranom razvoju. Kod pacijenata sa mitohondrijalnim bolestima, broj mtDNK molekula koji nose mutaciju je veći u odnosu na zdrave nosioce. Većina patogenih mtDNK mutacija je heteroplazmična, takođe, mitohondrijalni genomi nisu identični i dovode do heterodupleksa nakon PCR amplifikacije mtDNK. Ovakvi heterodupleksi se mogu detektovati tehnikom tačne hromatografije i takođe pomoću mikroreaj tehnologije.⁴⁰

6. Kompleksno genetsko nasleđivanje ne pokazuje ustaljena pravila nasleđivanja klasične genetike. Rekurentni rizik je uvek veći kod porodičnih formi oboljenja. Incidencija je uvek manja u opštoj populaciji u poređenju sa

Mendelovim nasleđivanjem i može se proceniti samo posmatranjem između zahvaćenih porodica i uzorka opšte populacije. U genetici termin kompleksnosti rezultira u interakciji nekoliko endogenih (genetskih) i egzogenih (spoljnih) činilaca. Za istraživanje ovakvih oboljenja koriste se longitudinalne porodične studije i studije na blizancima i kod pojedinih formi oboljenja - etničke studije.

a. Policistični ovarijalni sindrom (PCOS) je kompleksan endokrinološki poremećaj sa heterogenim genetskim uzrocima. Zahvata oko 7% ženske populacije reproduktivne dobi i smatra se da je odgovoran za preko 75% anovulatornih oblika infertiliteta. Takođe se karakteriše povišenom sekrecijom androgena i povećanim rizikom od nastanka dijabetesa tip 2. Osim metaboličkih problema koji mogu biti udruženi sa PCOS kao što su gojaznost i dijabetes melitus tip 2, česti simptomi su neregularnosti menstrualnog ciklusa, policistični jajnici, sekundarna amenoreja, anovulatorni ciklusi, hirzutizam, smanjen fertilitet zbog disfunkcionalnih folikula. Visoka prevalencija PCOS kod članova jedne porodice sugeriše genetsku etiologiju ovog poremećaja. Kod PCOS, ovarijum može biti genetski determinisan da sekretuje veću količinu androgena, moguće još intrauterino, kao i nakon rođenja i u pubertetu. Izloženost povećanoj količini androgena može dovesti do insulinske rezistencije. Hiperandrogenemija, sa ili bez pojave abnormalnih menstrualnih ciklusa je česta kod ženskih rođaka u istoj porodici. Geni koji su povezani sa PCOS su CYP11A1 (engl. Cytochrome P450 Family 11 Subfamily A Member 1). Ostali kandidat geni povezani sa PCOS su: FBN3 (engl. Fibrillin 3), FST (engl. Follistatin), INSR (engl. Insulin receptor), TCF7L2 (engl. Transcription Factor 7 Like 2), CAPN10 (engl. Calpain 10), FTO (engl. Alpha-Ketoglutarate Dependent Dioxygenase), SHBG (engl. Sex Hormone Binding Globulin), PCOS1 (engl. Polycystic Ovary Syndrome 1), SRD5A1 (engl. Steroid 5 Alpha-Reductase 1), SRD5A2 (engl. Steroid 5 Alpha-Reductase 2). Ovi geni, međutim, pokazuju signifikantnu povezanost sa oboljenjima kao što su: gojaznost, dijabetes i insulinska rezistencija, koja su takođe povezana sa PCOS. Etiologija PCOS je kompleksna. Do danas direktna korelacija sa PCOS postoji samo za insulin receptor gen (INSR gen). Tačan uzrok PCOS nije razjašnjen. U razmatranje moraju biti uzeti genetski i spoljašnji faktori.^{41,42,43,44,45,46}

b. Endometrioza je kompleksno oboljenje, koje se karakteriše inflamacijom i krvarenjem endometrijuma. Zahvata 5-10% ženskih osoba. Često postoji infertilitet i bolnost zbog prisustva endometrijalnog tkiva u pelvičnoj regiji izvan uterusa. Ženske osobe u prvoj liniji srodstva (sestra, majka, ćerka) imaju pet do osam puta veći rizik oboljevanja.^{47,48,49,50}

Dijagnostika. U kliničkoj praksi primenjuju se standardne i specijalne tehnike dijagnostike, od uzimanja rodoslova, preko klasičnih citogenetskih metoda dijagnostike, preko fluorescentne in situ hibridizacije (FISH) i metoda molekularne genetike kao što je lančana reakcija polimeraze (PCR – engl. Polymerase Chain Reaction), komparativna genomski hibridizacija (CGH) i druge kao što su: MLPA (Multipleks ligaciono - zavisna amplifikacija proba); Tačna hro-

matografija visokih performansi; gel elektroforeza; sekvenciranje; Southern blot; analiza metabolita; enzimski dijagnostika, preimplantacioni genetski skrining i preimplantaciona genetska dijagnostika.

Citogenetskim metodama ustanovljeno je da je oko 50% svih klinički prepoznatih spontanih pobačaja povezano sa hromozomskim abnormalnostima, od čega je oko 9% povezano sa 45,X kariotipom, 30% sa trizomijom, 10% sa poliploidijom (triploidija ili tetraploidija) i 2% sa strukturnim rearanžmanima.

U slučajevima infertiliteta, naročito idiopatske forme, treba razmotriti mogućnosti sekvenciranja kliničkog egzoma ili kompletnog genoma. Analiza genetskih varijanti, mutacija i polimorfizama može takođe da obezbedi klinički relevantne informacije čime bi se obezbedile terapijske mogućnosti za osobe zahvaćene infertilitetom.^{51,52}

Zaključak: Bračni parovi koji se suočavaju sa problemom infertiliteta ili poremećajima koji smanjuju fertilitet okreću se metodama biomedicinski potpomognute oplodnje. Reproductivna medicina se bazira na identifikaciji različitih uzroka oboljenja, uključujući i genetske uzroke. Da bi se došlo do željenog potomstva u slučajevima infertiliteta žene,

potrebno je pre razmatranja uslova za sprovođenje postupka biomedicinski potpomognute oplodnje razmotriti i moguće genetske uzroke infertiliteta. Kariotipizacija otkriva jedan deo uzroka infertiliteta, međutim, pristup otkrivanja uzroka infertiliteta treba individualno prilagoditi. Iako monogenetski uzrokovani poremećaji nisu čest uzrok infertiliteta treba ih dijagnostikovati u slučajevima gde postoje indikacije. Istraživanja u genetici će unaprediti razumevanje i onih slučajeva infertiliteta za koje se trenutno misli da su idiopatski, i u takvim slučajevima treba razmotriti mogućnosti sekvenciranja kliničkog egzoma ili sekvenciranje celokupnog genoma, iako interpretacija dobijenih rezultata može predstavljati izazov. U perspektivi, dostupnost analize genetskih varijanti, mutacija ili polimorfizama može omogućiti kliničku relevantnost i terapiju za infertilne osobe. Poznato je da fertilitet žene opada starenjem. Moderne tendencije da se odlaže materinstvo doprinose povećanoj potrebi za BMPO.

Sažetak

Fertilitet žene je najveći u životnoj dobi između 20 - 30. godine života. Zdrave ženske osobe u dobi najveće fertiliteta imaju 20-25% šansi da ostvare trudnoću u svakom mesečnom ciklusu. Genetski faktori značajno utiču na reprodukciju. Mogući genetski uzroci infertiliteta kod žena su: kongenitalne anomalije, hromozomske anomalije, mutacije gena i polimorfizam gena. Kako bi se mogla pružiti adekvatna genetska informacija supružnicima, značajna je detekcija genetskih faktora ženskog infertiliteta pre samog postupka biomedicinski potpomognute oplodnje.

REFERENCE

1. Tarin JJ, García-Pérez MA, Hamatani T, Cano A. Infertility etiologies are genetically and clinically linked with other diseases in single meta-diseases. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2015;13:31. doi:10.1186/s12958-015-0029-9.
2. Thejaswini Venkatesh, Padmanaban S Suresh, Rie Tsutsumi. New insights into the genetic basis of infertility. *Appl Clin Genet* 2014; 7: 235–243.
3. Obrenovic M, Privrodski B, Kavecian I, Jovanovic Privrodski J, Micanovic J, Vuleta D, Hrnjak Ilic H. Genetic causes of male infertility. *MD-Medical Data* 2018;10(1): 011-016.
4. Dinkov D, Kalinova K, Georgiev K, Brahomov B, Kyazimova E, Dimcheva Y. Surgical Treatment of Cryptorchidism in Childhood. *Trakia Journal of Sciences* 2016;14(4): 379-385. doi:10.15547/tjs.2016.04.013
5. Shah K, Sivapalan G, Gibbons N, Tempest H, Griffin D. The genetic basis of infertility. *Reproduction* 2003; 126(1):13-25.
6. Azimi C, Khaleghian M, Farzanfar F. A retrospective chromosome studies among Iranian infertile women: Report of 21 years. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 2013;11(4):315-324.
7. Venkatesh T, Suresh PS, Tsutsumi R. New insights into the genetic basis of infertility. *The Application of Clinical Genetics* 2014;7:235-243. doi:10.2147/TACG.S40809
8. Matzuk MM, Lamb DJ. The biology of infertility: research advances and clinical challenges. *Nature medicine* 2008;14(11):1197-1213. doi:10.1038/nm.f.1895.
9. Olooto WE, Amballi AA, Banjo TA. A review of female infertility: important etiological factors and management. *J Microbiol Biotech Res* 2012;2(3):379–385.
10. Zorrilla M, Yatsenko AN. The Genetics of Infertility: Current Status of the Field. *Curr Genet Med Rep* 2013;1(4). doi: 10.1007/s40142-013-0027-1.
11. Pylyp LY, Spinenko LO, Verhoglyad NV, Kashevarova OO, Zukin VD. Chromosomal abnormalities in patient with infertility. *Tsitol Genet* 2015;49(3):33-9.
12. Folsom LJ, Fuqua JS. Reproductive Issues in Women with Turner Syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2015;44(4):723-737. doi:10.1016/j.ecl.2015.07.004.
13. Oktay K, Bedeschi G, Berkowitz K, et al. Fertility Preservation in Females with Turner Syndrome: A Comprehensive Review and Practical Guidelines. *Journal of pediatric and adolescent gynecology* 2016;29(5):409-416. doi:10.1016/j.jpag.2015.10.011.
14. Doğer E, Çakıroğlu Y, Ceylan Y, Ulak E, Özdamar Ö, Çalışkan E. Reproductive and obstetric outcomes in mosaic Turner's Syndrome: a cross-sectional study and review of the literature. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;13:59. doi: 10.1186/s12958-015-0055-7.
15. Zhong Q, Layman LC. Genetic Considerations in the Patient with Turner Syndrome—45,X with or without Mosaicism. *Fertility and sterility* 2012;98(4):775-779. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.08.021.
16. Kodandapani S, Pai MV, Nambiar J, Moka R. Premature ovarian aging in primary infertility: Triple X syndrome. *Journal of Human Reproductive Sciences* 2011;4(3):153-154. doi:10.4103/0974-1208.92292.
17. Gada Saxena S, Desai K, Shewale L, Ranjan P, Saranath D. Chromosomal aberrations in 2000 couples of Indian ethnicity with reproductive failure. *Reprod Biomed Online* 2012;25(2):209-18. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.04.004.
18. Otter M, Schrander-Stumpel C, Curfs L. Triple X syndrome: a review of the literature. *Eur J Hum Genet* 2010; 18(3): 265–271.
19. Martin RJ, Smith G, Hughes J, Morrison PJ. Incidence, puberty, and fertility in 45,X/47,XXX mosaicism: Report of a patient and a literature review. *Am J Med Genet A* 2018 Apr;176(4):1029. doi: 10.1002/ajmg.a.38624.
20. Meza-Espinoza JP, Anguiano LO, Rivera H. Chromosomal abnormalities in couples with reproductive disorders. *Gynecol Obstet Invest* 2008;66(4):237-40. doi: 10.1159/000147170.
21. Kurinczuk JJ, Bhattacharya S. Rare chromosomal, genetic, and epigenetic-related risks associated with infertility treatment. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014;19(4):250-3.
22. Tavokina LV, Baronova EV, Sopko NI. The most frequent chromosomal abnormalities in karyotypes of patients with reproductive problems. *Tsitol Genet* 2007;41(4):48-55.
23. Trofimova T, Lizneva D, Sutturina L, Walker W, Chen YH, Azziz R, Layman LC. Genetic basis of eugonadal and hypogonadal female reproductive disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;44:3-14. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.05.003.
24. Dzemali S, Tiemensma J, Quinton R, Pitteloud N, Morin D, Dwyer AA. Beyond hormone replacement: quality of life in women with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Connect* 2017;6(6):404-412. doi: 10.1530/EC-17-0095.
25. Bae J, Park S, Kwon JW. Factors associated with menstrual cycle irregularity and menopause. *BMC Womens Health* 2018;18(1):36. doi: 10.1186/s12905-018-0528-x.
26. Moreau J, Gatimel N, Cohade C, Parinaud J, Léandri R. Mother's age at menopause but not own age at menarche has an impact on ovarian reserve. *Gynecol Endocrinol* 2018;1-2. doi: 10.1080/09513590.2018.1428300.
27. Utine GE, Şimşek-Kiper PÖ, Akgün-Doğan Ö, Ürel-Demir G, Alanay Y, Aktaş D, Boduroğlu K, Tunçbilek E, Alikışıoğlu M. Fragile X-associated premature ovarian failure in a large Turkish cohort: Findings of Hacettepe Fragile X Registry. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;221:76-80. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.12.028.
28. Fortuño C, Labarta E. Genetics of primary ovarian insufficiency: a review. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2014;31(12):1573-1585. doi:10.1007/s10815-014-0342-9.
29. Izhar R, Husain S, Tahir S, Husain S. Occult Form of Premature Ovarian Insufficiency in Women with Infertility and Oligomenorrhea as Assessed by Poor Ovarian Response Criteria. *J Reprod Infertil* 2017;18(4):361-367.
30. Pouresmaeili F, Fazeli Z. Premature Ovarian Failure: A Critical Condition in The Reproductive Potential with Various Genetic Causes. *International Journal of Fertility & Sterility* 2014;8(1):1-12.
31. Jones GH, Walshaw MJ. Potential impact on fertility of new systemic therapies for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2015;16 Suppl 1:25-7. doi: 0.1016/j.prrv.2015.07.013.
32. Dell'Edera D, Benedetto M, Gadaleta G, Carone D, Salvatore D, Angione A, Gallo M, Milo M, Pisaturo ML, Di Pierro G, Mazzone E, Epifania AA. Analysis of cystic fibrosis gene mutations in children with cystic fibrosis and in 964 infertile couples within the region of Basilicata, Italy: a research study. *J Med Case Rep* 2014;8:339. doi: 10.1186/1752-1947-8-339.
33. Ahmad A, Ahmed A, Patrizio P. Cystic fibrosis and fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013;25(3):167-72. doi: 10.1097/GCO.0b013e32835f1745.
34. Geake J, Tay G, Callaway L, Bell SC. Pregnancy and cystic fibrosis: Approach to contemporary management. *Obstetric Medicin* 2014;7(4):147-155. doi:10.1177/1753495X14554022.
35. Villalona S, Glover-López G, Ortega-García JA, Moya-Quiles R, Mondejar-López P, Martínez-Romero MC, Rigabert-Montiel M, Pastor-Vivero MD, Sánchez-Solis M. R248G cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutation in three siblings presenting with recurrent acute pancreatitis and reproductive issues: a case series. *J Med Case Rep* 2017;11(1):42. doi: 10.1186/s13256-016-1181-3.
36. Soligo AG, Barini R, Annichino-Bizzacchi JM. Prevalence of the MTHFR C677T Mutation in Fertile and Infertile Women. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2017;39(12):659-662. doi: 10.1055/s-0037-1606289.
37. Gaskins AJ, Chavarro JE. Diet and fertility: a review. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218(4):379-389. doi: 10.1016/j.ajog.2017.08.010. Epub 2017 Aug 24.
38. Williams LS, Demir Eksi D, Shen Y, Lossie AC, Chorich LP, Sullivan ME, Phillips JA 3rd, Erman M, Kim HG, Alper OM, Layman LC. Genetic analysis of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome in a large cohort of families. *Fertil Steril.* 2017 Jul;108(1):145-151.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.017.
39. Choussein S, Nasioudis D, Schizas D, Economopoulos KP. Mullerian dysgenesis: a critical review of the literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Jun;295(6):1369-1381. doi: 10.1007/s00404-017-4372-2.

40. Demain LA, Conway GS, Newman WG. Genetics of mitochondrial dysfunction and infertility. *Clin Genet* 2017;91(2):199-207. doi: 10.1111/cge.12896. Epub 2016 Dec 9.
41. Tannus S, Tan J, Son WY, Dahan MH. Prevalence, clinical characteristics, and reproductive outcomes of polycystic ovary syndrome in older women referred for tertiary fertility care. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Dec 30. doi: 10.1007/s00404-017-4642-z.
42. Varanasi LC, Subasinghe A, Jayasinghe YL, Callegari ET, Garland SM, Gorelik A, Wark JD. Polycystic ovarian syndrome: Prevalence and impact on the wellbeing of Australian women aged 16-29 years. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2017 Oct 19. doi: 10.1111/ajo.12730.
43. Liu YD, Li Y, Feng SX, Ye DS, Chen X, Zhou XY, Chen SL. Long Noncoding RNAs: Potential Regulators Involved in the Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinology*. 2017 Nov 1;158(11):3890-3899. doi: 10.1210/en.2017-00605.
44. Wei D, Zhang B, Shi Y, Zhang L, Zhao S, Du Y, Xu L, Legro RS, Zhang H, Chen ZJ. Effect of Preconception Impaired Glucose Tolerance on Pregnancy Outcomes in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Oct 1;102(10):3822-3829. doi: 10.1210/jc.2017-01294.
45. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. *Fertil Steril*. 2017 Sep;108(3):426-441. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.026. Review.
46. Garruti G, De Palo R, De Angelisc M. Weighing the Impact of Diet and Lifestyle on Female Reproductive Function. *Curr Med Chem*. 2017 May 17. doi: 10.2174/0929867324666170518101008.
47. Prescott J, Farland LV, Tobias DK, et al. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2016;31(7):1475-1482. doi:10.1093/humrep/dew085.
48. Senapati S, Barnhart K. Managing Endometriosis Associated Infertility. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2011;54(4):720-726. doi:10.1097/GRF.0b013e3182353e06
49. Cohen J, Mathieu d'Argent E, Salleret L, Antoine JM, Chabbert-Buffet N, Bendifallah S, Ballester M, Darai E. Fertility and deep infiltrating endometriosis. *Presse Med* 2017 Dec;46(12 Pt 1):1184-1191. doi: 10.1016/j.lpm.2017.10.002.
50. Rudnicki M, Gemzell-Danielsson K, Gidlöf S. When endometriosis is the barrier for fertility. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 Jun;96(6):621-622. doi: 10.1111/aogs.13155.
51. Obrenović M, Kavečan I, Privrodski B, Bojadžijeva Stojanoska B. Molecular genetics analyses in clinical praxis. *MD-Medical Data* 2017;9(4): 253-256.
52. Harper JC, Geraedts J, Borry P, et al. Current issues in medically assisted reproduction and genetics in Europe: research, clinical practice, ethics, legal issues and policy: European Society of Human Genetics and European Society of Human Reproduction and Embryology. *European Journal of Human Genetics*. 2013;21(Suppl 2):S1-S21. doi:10.1038/ejhg.2013.219.