



ISSN 2406-7431

Jurnal

KEDOKTERAN & KESEHATAN

Publikasi Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

JKK

Volume 2

No. 1

Januari 2015

ISSN 2406-7431

Penerbit :

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Jl. Dr. Moehammad Ali Kompleks RSMH Palembang 30126, Indonesia

Telp. 0711-373438, Fax. 0711-373438, email: jurnalfkunsri@yahoo.co.id



ISSN 2406-7431

Jurnal **KEDOKTERAN & KESEHATAN**

Publikasi Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

JKK	Volume 2	No. 1	Januari 2015	ISSN 2406-7431
-----	----------	-------	--------------	----------------

Penerbit :

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Jl. Dr. Moehammad Ali Kompleks RSMH Palembang 30126, Indonesia

Telp. 0711-373438, Fax. 0711-373438, email : jurnalfkunsri@yahoo.co.id

Jurnal **KEDOKTERAN & KESEHATAN**

ISSN 2406-7431

Penanggung Jawab

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pengarah

Pembantu Dekan I
Pembantu Dekan II
Pembantu Dekan III

Pimpinan Editor

R.M. Suryadi Tjekyan

Sekretaris Editor

Ferry Yusrizal

Editor

R.M. Suryadi Tjekyan
Soenarto
Hermansyah
M. Athuf Thaha
Mgs. Irsan Saleh
Kms. Yusuf Effendi
Lukman Hakim Makmun (Jakarta)
Handono Kalim (Malang)
Indri Seta Septadina

Alamat Redaksi

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Jl. Dr. Moehammad Ali Kompleks RSMH Palembang 30126, Indonesia
Telp. 0711-373438, Fax. 0711-373438, email : jurnalfkunsri@yahoo.co.id

Artikel Penelitian

1. Hubungan Pendekatan Belajar dan Hasil Belajar Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. *Rika Lisiswanti, Oktadoni Saputra, Novita Carolina, Muhammad Mahardika Malik* 1-6
2. Gambaran Histopatologi Epitel Transisional Kolorektal pada Pasien Hemoroid. *Indri Seta Septadina, Fifi Veronica* 7-13
3. Hubungan Antara Pengetahuan dan Umur dengan Kelengkapan Imunisasi *Tetanus Toxoid (TT)* pada Ibu Hamil di Desa Sungai Dua Kecamatan Rambutan Kabupaten Banyuasin Tahun 2014. *Joyce Angela Yunica* 14-19
4. Nilai *Diagnostik Dermatophyte Strip Test* pada Pasien Tinea Ungiun. *R.M. Suryadi Tjekyan*..... 20-24
5. Pengaruh Terapi Warna Hijau Terhadap Tingkat Kecemasan Ibu Primigravida Trisemester III. *Putri Widita Muharyani, Jaji, Ayu Kurniati Sijabat* 25-34
6. Dimensi Antropometrik Anak Sekolah dan Ukuran Kursi Sekolah. *Legiran* 35-40
7. Angka Kejadian *Delayed Speech* Disertai Gangguan Pendengaran pada Anak yang Menjalani Pemeriksaan Pendengaran di Bagian Neurootologi IKHTHT-KL RSUP Dr.Moh. Hoesin. *Sarah Novi Lia Sari, Yuli D Memy, Abla Ghanie*..... 41-47
8. Status Gizi Anak Kelas III Sekolah Dasar Negeri 1 Sungaililin. *M. Athuf Thaha*... 48-53
9. Perbandingan Efektifitas Krim Urea 10% dan Krim Niasinamid 4% pada *Xerosis* Usia Lanjut. R.M. Suryadi Tjekyan 54-60
10. Faktor Risiko pada Dermatitis Atopik. *M. Athuf Thaha*..... 61-67

Tinjauan Pustaka

11. Peranan CAG *Repeat Gen Androgen Receptor* Pada Hipospadia. *Ziske Maritska* ... 68-73
12. Sitopatologi Eksfoliatif Mukosa Oral sebagai Pemeriksaan Penunjang di Kedokteran Gigi. *Indah Puti Rahmayani Sabirin* 74-78

Peranan CAG Repeat Gen Androgen Receptor Pada Hipospadia

Ziske Maritska

Bagian Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

E-mail: ziske_kamil@yahoo.com

Abstrak

Hipospadia adalah suatu kelainan kongenital genital pria yang sering ditemukan. Ada banyak faktor risiko yang dianggap berkontribusi dalam pembentukan hipospadia, diantaranya adalah faktor genetik. Temuan-temuan seperti adanya *familial clustering* pada sekitar 10% kasus hipospadia, dan juga bahwasanya hipospadia merupakan salah satu tanda klinis dari beberapa sindroma atau penyakit genetik tertentu makin memperkuat dugaan bahwa faktor genetik memainkan peranan penting dalam kejadian hipospadia. Proses perkembangan urethra pria sendiri melibatkan suatu proses molekuler yang kompleks dengan banyak sekali gen-gen yang terlibat didalamnya. Salah satu gen yang dianggap sebagai kandidat gen yang banyak berperan dalam proses perkembangan urethra pria sekaligus proses diferensiasi seksual pria adalah gen *Androgen Receptor (AR)*. Gen *AR* diketahui memainkan peranan dalam memediasi kerja hormon androgen; suatu hormon yang sangat diperlukan dalam proses diferensiasi seksual pria. Salah satu karakteristik dari gen *AR* yang diduga mempengaruhi terjadinya hipospadia adalah *CAG repeat* yang terletak di ekson pertama dari gen tersebut. Beberapa studi terdahulu mendapatkan adanya hubungan antara aktivitas transkripsi gen *AR* dengan pemanjangan *CAG repeat*.

Kata kunci: *Hipospadia, gen AR, CAG repeat*

Abstract

Hypospadia is one of the most commonly found male genital malformation. There are a lot of risk factors being contributed into the occurrence of hypospadia, where one of the factors is genetic factor. Findings like familial clustering in 10% of hypospadias cases and the fact that hypospadia is one of the features found in some of the genetic syndromes or diseases strongly suggested that genetic factors play an important role in hypospadia. The development of male urethra itself involves a very complex molecular process in which there are many genes involved. Among many of the strong candidate genes for hypospadia, androgen receptor (AR) gene is one of the suspected genes since it is known to play a role in the male urethra development process along with male sexual differentiation process as well. Its main role is mediating the work of androgen hormone, a hormone known to have great impact on male sexual differentiation. One of the special characteristics of AR gene that is thought to affect the occurrence of hypospadia is the CAG repeat located on its first exon. Few studies identified a relation between the transcriptional activity of AR gene and the numbers of CAG repeat.

Key words: *Hypospadia, AR gene, CAG repeat*



No. REG. PUBLIKASIDISEN UPKK FAKULTAS KEDOKTERAN UNSRI	
TGL.	18-06-2015
No REG	09 01 06 01 15 02 - 0481

ZISKE

ersitas
tulus

1. Pendahuluan

Hipospadia merupakan suatu keadaan dimana meatus uretra pria terletak tidak pada lokasi yang seharusnya. Pada kondisi hipospadia meatus uretra dapat ditemukan mulai dari penile, glans, scrotum, hingga perineum.^{1,2} Pada intinya, meatus uretra dapat ditemukan dimana saja sepanjang *urethral groove* pada pasien hipospadia.

Kata hipospadia sendiri berasal dari dua kata dalam bahasa Yunani, yaitu *hypo* yang berarti bawah dan *spadon* yang artinya lubang atau retakan.² Angka kejadian hipospadia menunjukkan peningkatan dari tahun ke tahun, dimana masing-masing negara memiliki insidensi hipospadia yang bervariasi. Namun secara umum dapat dikatakan bahwa insidensi hipospadia berkisar antara 1:125 hingga 1:300 dalam setiap kelahiran hidup bayi pria.³

Meskipun hipospadia memiliki angka kejadian yang cukup tinggi di seluruh dunia, penyebab pasti hipospadia belum diketahui secara pasti. Beberapa faktor risiko dianggap berkaitan erat dengan terjadinya hipospadia, yaitu faktor lingkungan, faktor genetik, dan faktor-faktor lainnya seperti multipara, usia ibu, kebiasaan merokok orang tua, dan beberapa faktor lainnya.^{4,5}

Satu dari sekian banyak faktor yang kerap digali dan diteliti hubungannya dengan hipospadia adalah faktor genetik. Hal ini dikarenakan proses pembentukan dan perkembangan fenotip pria diatur dan dikendalikan oleh beberapa gen, sehingga banyak para pakar yang mempercayai bahwa perubahan susunan DNA baik berupa mutasi maupun polimorfisme pada gen-gen tersebut dapat menyebabkan timbulnya hipospadia.

Salah satu gen yang acapkali dikaitkan dengan kejadian hipospadia adalah gen *AR*. Gen *AR* sendiri merupakan gen yang berperan penting dalam proses pembentukan dan perkembangan fenotip pria melalui kerjanya dalam memperantarai efek biologis dari hormon androgen. Maka dari itu, perubahan maupun variasi susunan intrinsik gen *AR* seperti penambahan jumlah *CAG repeat*

diduga turut berperan serta dalam memicu timbulnya hipospadia. Tulisan ini akan membahas lebih lanjut mengenai gen *AR* serta peranan *CAG repeat* pada gen tersebut dalam kejadian hipospadia.

2. Patogenesis Hipospadia

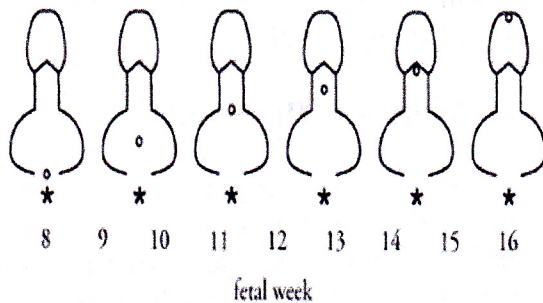
Proses perkembangan penis dan uretra merupakan suatu proses yang amat tergantung pada hormon androgen. Hormon androgen sendiri merupakan suatu hormon yang amat terlibat dalam proses normal perkembangan genital eksternal maupun internal pria selama periode embriogenesis melalui kerja hormon testosterone dan 5 α -dihydrotestosterone (DHT).²

Virilisasi genital eksternal pria terjadi pada bulan kedua kehamilan dibawah pengaruh hormon testosterone.^{2,6} Hormon testosterone merupakan hormon androgen yang paling banyak ditemukan didalam tubuh dimana 90% hormon ini dihasilkan dari kolesterol yang terdapat pada testes janin oleh sel leydig, dan 10% sisanya diproduksi oleh kelenjar adrenal.⁷ Testosterone kemudian akan diubah ke bentuk yang lebih poten, yaitu dihydrotestosterone oleh enzim 5 α -reductase type II.^{2,9} Namun begitu, hormon dihydrotestosterone hanya dapat bekerja dengan efektif jika berikatan dengan protein androgen receptor yang terekspresikan di jaringan genital.² Salah satu tanda pertama dari virilisasi adalah adanya peningkatan jarak antara anus dan struktur genital yang kemudian diikuti oleh pemanjangan phallus, pembentukan penile urethra, dan pembentukan preputium.²

Penile urethra terbentuk sebagai hasil penyatuan antara pinggiran medial dari lipatan urethra endodermal. Penyatuan ini akan lengkap seutuhnya pada akhir trimester pertama dimana proses ini akan bergerak dari ujung proksimal mengarah ke distal, seperti yang terlihat pada gambar 1.⁶ Sementara itu pinggiran ektodermal dari lipatan urethra akan menyatu membentuk preputium. Gagalnya proses penyatuan dari lipatan urethra

eran
nasa

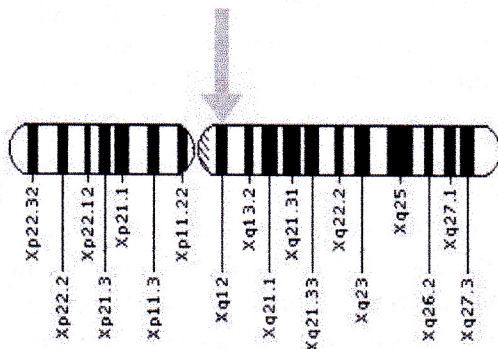
endodermal inilah yang akan menyebabkan terjadinya hipospadia.⁶



Gambar 1. Proses penyatuan lipatan urethra. Proses ini akan lengkap pada akhir trimester pertama kehamilan⁸

3. Gen *Androgen Receptor* (AR)

Secara sitogenetika gen *AR* terletak pada kromosom Xq11-12^{7,9,10} (seperti terlihat pada gambar 2). Gen *AR* memiliki delapan buah ekson dengan 2757 pb *open reading frame*, dimana jumlah pasangan basa ini bervariasi, tergantung pada jumlah CAG repeat yang terletak pada ekson pertama.^{7,9-12}



Gambar 2. Gen *AR*. Gen *AR* berada pada kromosom Xq11-12.¹²

Gen *AR* ini mengkode pembentukan protein yang juga bernama sama, yaitu *androgen receptor*.^{11,12} Protein yang dihasilkan oleh gen *AR* termasuk kedalam keluarga *steroid receptor* (SR), yang mana merupakan bagian dari kelompok *nuclear receptor* (NR) *superfamily*.⁷ Kelompok NR *superfamily* sendiri termasuk merupakan salah satu kelompok gen pengatur transkripsi (*transcriptional regulator*) terbesar yang nantinya akan menghasilkan protein yang

berfungsi sebagai faktor transkripsi yang dipercayai berperan penting dalam banyak proses seperti homeostasis, reproduksi, perkembangan dan metabolisme.^{7,13} Protein-protein semacam ini nantinya akan berikatan dengan DNA dan kemudian mengatur transkripsi gen. Adapun *androgen receptor* merupakan salah satu protein yang berkerja sebagai faktor transkripsi.^{7,13}

Ada beberapa karakteristik yang membuat gen *AR* unik, diantaranya adalah terdapatnya dua regio polimorfisme yang sama-sama terletak pada ekson pertama. Dua regio polimorfisme ini pun sama-sama merupakan polimorfisme *trinucleotide repeat*, yaitu CAG repeat yang mengkode pembentukan asam amino poliglutamin dan GGN repeat yang mengkode pembentukan poliglisin. Kedua area ini terletak cukup berdekatan, dimana hanya dipisahkan oleh 248 asam amino dari suatu urutan yang tidak polimorfik.¹⁰ Jika CAG repeat telah banyak sekali dikaitkan dengan kejadian hipospadia, lain halnya dengan GGN repeat; karena masih banyak yang belum diketahui tentang dampak polimorfisme repeat tersebut terhadap hipospadia.

Seperti gen-gen lainnya yang termasuk kedalam kelompok NR *superfamily*, secara struktural gen *AR* terbagi menjadi empat regio seperti yang tergambar pada gambar 3, yaitu *N-Terminal Domain* (NTD), *DNA Binding Domain* (DBD), regio Hinge dan *Ligand Binding Domain* (LBD).^{7,12,14} Dari keempat regio tersebut *N-Terminal Domain* (NTD) merupakan regio yang paling banyak berperan dalam aktivitas transkripsi, sehingga tulisan ini akan lebih memfokuskan pada regio tersebut.

NTD merupakan regio terbesar dari protein *androgen receptor* yang terbentang dari pb 1-537. NTD atau yang juga biasa disebut sebagai *transactivating domain* adalah suatu regio yang berperan dalam perekrutan protein-protein lain yang dapat mempengaruhi aktivitas transkripsi dari protein *androgen receptor*.⁷ NTD sendiri terletak pada ekson 1, dimana pada NTD inilah regio polimorfik CAG repeat ditemukan sehingga banyak sekali dijumpai variasi intrinsik pada regio

ersitas
; tulus

NTD. Mengingat peranannya dalam perekrutan protein yang mempengaruhi aktivitas transkripsi, variasi intrinsik pada regio ini dapat berefek pada timbulnya gangguan perekrutan protein yang pada akhirnya dapat mempengaruhi aktivitas transkripsi protein. Fungsi NTD sebagai daerah yang mempengaruhi aktivitas transkripsi dilaksanakan oleh dua daerah transaktivasi, yaitu daerah *activation function-1* (AF-1) yang terletak pada pb 100-370 dan *activation function-5* (AF-5) pada pb 360-528.⁷

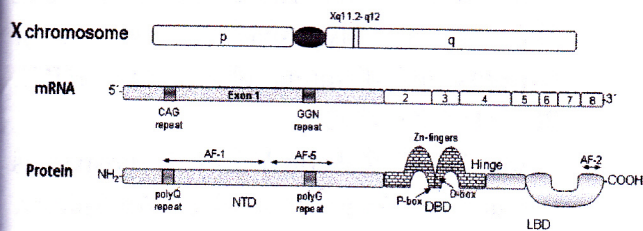
Daerah *activation function* sebetulnya juga ditemukan pada regio LBD, yaitu *activation function-2*. Namun diketahui bahwa gangguan pada regio ini tidak terlalu mempengaruhi pembentukan protein AR, dikarenakan adanya substitusi fungsi dari regio AF-5 pada regio NTD di ekson 1.⁷

repeat juga amat tergantung pada suku bangsa seseorang. Beberapa studi menunjukkan bahwa bangsa Eropa cenderung memiliki batasan jumlah normal CAG *repeat* yang lebih besar, yaitu antara 8 hingga 39, diikuti oleh orang-orang Amerika yang menunjukkan rentangan CAG *repeat* 8-30 *repeat*.^{7,10} Sementara itu para pria-pria Asia juga menunjukkan variasi jumlah normal CAG *repeat* berdasarkan asal negara mereka, sebagai contoh para pria Jepang memiliki rentang 12-32 CAG *repeat*, dan pria-pria di negara Singapura mempunyai batasan CAG *repeat* sebanyak 11-29 *repeat*.^{18,19} Pria normal Indonesia sendiri kebanyakan memiliki 15-30 CAG *repeat* pada sekuens gen AR mereka, dengan 23 *repeat* sebagai nilai tengah.²⁰

Pemanjangan jumlah CAG *repeat* melebihi batas normal kerap kali diasosiasikan dengan keadaan *undermasculinized* pada genitalia pria dengan kromosom normal 46, XY.²¹ Hal ini dikarenakan adanya penurunan aktivitas transkripsi gen AR akibat penambahan jumlah CAG *repeat*.²² Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, CAG *repeat* terletak pada regio NTD, dimana pada regio tersebut didapatkan adanya dua regio *activation function* yang berfungsi untuk mengatur transaktivasi gen tersebut, yaitu regio AF-1 dan AF-5.⁷

Regio AF-1 merupakan regio *activation function* dengan potensi transaktivasi yang paling kuat bila dibandingkan dengan regio AF-5, bahkan dapat dikatakan bahwa regio AF-1 ini merupakan regio dengan potensi transaktivasi terkuat.⁷ Pada regio AF-1 inilah CAG *repeat* ditemukan, sehingga variasi sekuens pada regio ini yang diakibatkan oleh adanya variasi jumlah CAG *repeat* dapat mengganggu potensi transaktivasi dari gen AR yang pada akhirnya dapat mengganggu pembentukan protein. Jika protein yang dihasilkan terganggu, maka kerja hormon androgen selama proses pembentukan fenotip pria pun akan mengalami gangguan sehingga dapat timbul kejadian hipospadia.

teran
masa



Gambar 3. Gambaran skematik dari gen AR mulai sejak di kromosom, mRNA hingga saat menjadi protein. Gen AR terletak pada kromosom Xq11.2-12 dimana pada ekson pertamanya terdapat polimorfisme CAG repeat yang diduga mempengaruhi aktivitas transkripsi dari gen tersebut.⁷

4. Peranan CAG Repeat Gen AR Pada Hipospadia

Berdasarkan konsensus atau kesepakatan internasional sekuens CAG *repeat* adalah (CAG)_nCAA, dimana huruf n kecil mewakili jumlah CAG *repeat* yang ada pada gen AR seseorang.^{10,15-16} Sebagaimana halnya polimorfisme *tandem repeat* lainnya, jumlah CAG *repeat* ini bervariasi pada tiap orang, namun secara umum batasan normal CAG *repeat* berkisar antara 11-31 atau 8-37 *repeat*.^{7,10,14,17} Batasan jumlah normal CAG

Selain itu, ada pula teori yang menyatakan bahwa NTD berperan penting dalam pengaturan aktivitas transkripsi melalui kerjasamanya dengan regio LBD yang dipengaruhi oleh interaksinya dengan *co-regulator*. Para *co-regulator* ini dipercayai berinteraksi dengan CAG repeat baik dalam pola positif maupun negatif.^{7,10,13} Pola interaksi ini sendiri diyakini dipengaruhi oleh jumlah atau panjang CAG repeat pada gen AR, dimana jumlah CAG repeat normal akan dapat berinteraksi baik dengan *co-regulator*.^{10,13} Maka dari itu, dengan adanya jumlah CAG repeat yang berada dalam rentangan normal, aktivitas gen AR pun akan berlangsung dengan optimal dan spesifik.^{7,10,13}

Sebaliknya jika terjadi peningkatan jumlah CAG repeat maka interaksi antara para *co-regulator* dengan NTD akan menurun. Penambahan jumlah CAG repeat juga menyebabkan penurunan secara linear aktivitas transkripsi gen.^{7,10,21} Penurunan aktivitas transkripsi gen ini lebih lanjut lagi akan mengakibatkan terganggunya proses translasi yang akan berakibat pada baik penurunan jumlah protein yang terbentuk, ataupun ketidaksempurnaan protein yang terbentuk.

Protein yang dihasilkan oleh gen AR akan diekspresikan pada penis dan urethra pria yang sedang mengalami proses perkembangan.²³ Jika terjadi penurunan jumlah protein ataupun protein yang dihasilkan tidak optimal dalam segi fungsi, maka tidak akan ada cukup banyak protein yang dapat berikatan dengan hormon androgen; menyebabkan timbulnya *insufficient androgen action* yang dapat mengarah pada terjadinya kondisi *undervirilization* pada bayi laki-laki, seperti hipospadia.^{21,23}

5. Kesimpulan

Hipospadia merupakan salah satu kelainan kongenital genital pria yang umum dijumpai dengan kecenderungan peningkatan jumlah angka kejadian di beberapa negara. Faktor etiologi hipospadia masih belum diketahui dengan pasti, namun ada beberapa faktor yang

diyakini berperan penting dalam pembentukan hipospadia, diantaranya adalah faktor genetik. Salah satu faktor genetik tersebut adalah variasi jumlah CAG repeat pada Gen *androgen reseptor (AR)*. Gen AR diketahui berfungsi untuk membuat protein androgen reseptor yang berperan dalam memediasi kerja hormon androgen; suatu hormon yang diperlukan dalam proses pembentukan fenotip pria. Maka dari itu, perubahan pada gen AR dapat menyebabkan perubahan pada protein yang dihasilkan sehingga proses mediasi kerja hormon androgen dapat terganggu dan pada akhirnya dapat menimbulkan gangguan dalam proses pembentukan fenotip pria, dalam kasus ini adalah hipospadia.

Daftar Acuan

1. Brouwers M, Van Der Zanden LFM, De Gier RPE, Barten EJ, Zielhuis G, Feitz WFJ et al. Hypospadias: risk factor patterns and different phenotypes. BJUI. 2009;105:255-262
2. Leung AKC, Robson WLM. Hypospadias :an update. Asian Journal of Andrology. 2007;9:16-22.
3. Parada-Bustamante A, Lardone MC, Madariaga M, Johnson MC, Codner E, Cassoria F et al. Androgen receptor CAG and GGN polymorphisms in boys with isolated hypospadias. J Pediatr Endocr Met. 2012;25(1-2):157-162.
4. Kalfa N, Philibert P, Sultan C. Is hypospadias a genetic, endocrine or environmental disease, or still an unexplained malformation? International Journal of Andrology. 2008;32:187-197.
5. Van der Zanden LFM, Galesloot TE, Feitz WFJ, Brouwers MM, Shi M, Knoers NVAM, et al. Exploration of Gene-Environment interactions, Maternal Effects and Parent Origin Effects in The Etiology of Hypospadias. Journal of Urology. 2012;188(6):2354-2360.

6. Baskin LS, Kogan, Duckett. Hypospadias. Handbook of Pediatric Urology. Lipponcott-Raven.1997.
7. Nenonnen H. Functional characterisation of the CAG polymorphism in the androgen receptor (In vivo and In Vivo) [Doctoral dissertation]. Lund University;2011 [Cited 2015 Jan 2].
8. Frisen L. Genetic Studies of Hypospadias. [Thesis]. Karolinska Institutet; 2002 [Cited 2014 Dec 23].
9. Omrani MD. Androgen receptor gene trinucleotide repeats as a marker for tracing disease in a family with intersex patients. Iranian Journal of Reproductive Medicine. 2006 May;4(1):41-44.
10. Rajender S, Singh L, Thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. Asian Journal of Andrology. 2007;9(2):147-179.
11. Koocheckpour S. Androgen receptor signaling and mutations in prostate cancer. Asian Journal of Andrology. 2010 Sept;12(5):639-657.
12. AR. [Internet] 2008 May [updated 2013 January 17; cited 2013 January 20]. Available from <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/AR>
13. Heinlen C, Chang C. Androgen receptor (AR) coregulators: an overview. Endocrine review. 2002;23(2):175-200.
14. Hsing AW, Gao YT, Wu G, et al. Polymorphic CAG and GGN repeat lengths in the androgen receptor gene and prostate cancer risk: a population-based case-control study in China. Cancer Res. 2000;60:5111-5116.
15. Radpour R, Rezaee M, Tavasoly A, Solati S, Saleki A. Association of long polyglycine tracts (GGN repeats) in exon 1 of the androgen receptor gene with cryptorchidism and penile hypospadias in Iranian patients. Journal of Andrology. 2007;28(1):164-169.
16. Aschim EL, Nordenskjold A, Giwercman A, Lundin KB, Ruhayei Y, Haugen TB, et al. Linkage between Cryptorchidism, hypospadias, and GGN repeat length in the androgen receptor gene. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004;89(10):5105-5109.
17. Parada-Bustamante A, Lardone MC, Madariaga M, Johnson MC, Codner E, Cassoria F et al. Androgen receptor CAG and GGN polymorphisms in boys with isolated hypospadias. J Pediatr Endocr Met. 2012;25(1-2):157-162.
18. Muroya K, Sasagawa I, Suzuki Y, Nakada T, Ishii T, Ogata T. Hypospadias and the androgen receptor gene:mutation screening and CAG repeat length analysis. Molecular Human Reproduction. 2001;7(5):409-413.
19. Yong EL, Loy CJ, Sim KS. Androgen receptor gene and male infertility. Human Reproduction Update. 2003;9(1):1-7.
20. Muniroh M, Ariani MD, Winarni TI, Juniarto AZ, Faradz SMH. Measurement of CAG Repeat Length Androgen Receptor Gene in 46, XY Indonesian Normal Male Population. Proceedings of The 5th Annual Scientific Meeting of The Indonesian Andrologist; 2011 April 28-30; Jakarta, Indonesia.
21. Lim HN, Chen H, McBride S, Dunning AM, Nixon RM, Hughes IA, Hawkins JR. Longer polyglutamine tracts in androgen receptor are associated with moderate to severe undermasculinized genitalia in XY males. Hum Mol Genet. 2000;22:829-834.
22. Tut TG, Ghadessy FJ, Trifiro MA, Pinsky L, Yong EL. Long Polyglutamine Tracts in The Androgen Receptors Are Associated With Reduced Trans-Activation, Impaired Sperm Production, and Male Infertility. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:3777-3782.
23. Adamovic T, Nordenskjold A. The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene modifies the risk for hypospadias in Caucasians. BMC Medical Genetics. 2012 Nov 20;13:109-118.

ersitas
g tulus

steran
masa