

## Tinjauan Pustaka

### Faktor Genetik sebagai salah satu Penyebab Infertilitas Pria

*Dr. Triwani, M.Kes,  
Bagian Biologi Medik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya,  
Program Studi Biomedik Program Pascasarjana Universitas Sriwijaya Palembang*

Selama ini selalu wanita yang dituding sebagai penyebab infertilitas. Ternyata, berdasarkan penelitian dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), 11-15 persen pasangan sulit memiliki keturunan disebabkan oleh faktor infertilitas dari suami. Dari beberapa penjelasan dan hasil penelitian para ahli ternyata faktor genetik berperan dalam infertilitas pria. Saat ini diketahui banyak penyebab genetik yang mempengaruhi abnormalitas spermatogenesis.

Gangguan genetik baik pada jumlah kromosom atau struktur kromosom bisa merusak produksi hormonal atau stimulasi dari spermatogenesis (proses: pretesticular), atau akan mengganggu kontrol dari proses spermatogenik itu sendiri (proses: testicular). Gangguan genetik/kromosom lainnya (seperti cystic fibrosis dan adult polycystic kidney disease) bisa merusak transportasi sperma (proses: posttesticular). Mulai dari kelainan gen sampai kelainan kromosom.

Gejala, fenotip juga bervariasi tergantung seberapa jauh efek terhadap perkembangan organ reproduksi, dan juga efek pada organ lain yang terkait. Salah satu contoh adalah pria dengan tidak terbentuknya vas deferens yang didapat sejak lahir ternyata ada hubungan dengan adanya penyakit cystic fibrosis; pria dengan sindroma immotile cilia dan beberapa variasinya. Ditemukan pula adanya gejala infertilitas pria sehubungan dengan adanya penyakit ginjal polycystic, muscular atrophy.

Ada hubungan antara fenotip dan genotip yang bisa dijelaskan lebih rinci. Penting di bentuk pelayanan terpadu dari *modern molecular genetic testing* dan kerja sama antara *andrologists/urologists*, *reproductive endocrinologists* dan *genetic counselors*. Untuk identifikasi hubungan gejala genetik dan infertilitas pria, dan mengamati hasil dari literatur mengenai kesehatan anak yang lahir sesudah dilakukan ICSI (untuk pria dengan infertilitas yang berat) memperlihatkan angka kejadian abnormalitas chromosomal, dibandingkan dengan populasi umum neonatus, akan meningkat. Terlihat sedikit peningkatan pada *de novo sex aneuploidy rate* (0.6% vs.0.2%) dan pada *structural autosomal abnormalities* (0.4% vs. 0.07%), dan dapat dipercaya ada hubungan dengan infertilitas dari ayah.

Sebelum ICSI, setiap pria dengan *idiopathic infertility* di evaluasi sedikit sekali dilakukan *genetic testing* termasuk pemeriksaan kariotip, *Y chromosome deletions* dan *androgen receptor*. Informasi genetik bisa digabungkan dengan pemeriksaan *fluorescence in situ hybridization* (FISH) pada spermatozoa pria baik yang azoospermic dan oligozoospermic untuk melihat *gene defect* atau *aneuploid chromosomes*. Banyak bentuk lain dari infertilitas pria yang jelas mempunyai penyebab genetik yang belum ditemukan.

## Pendahuluan

Selama ini, wanita seringkali dianggap sebagai penyebab pasangan suami istri sulit memiliki momongan. Ternyata, berdasarkan penelitian dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), 11-15 persen pasangan sulit memiliki keturunan disebabkan oleh faktor infertilitas dari suami <sup>1</sup>.

Kegagalan pasangan suami-istri (pasutri) dalam memperoleh keturunan, 40 persen kesulitan punya anak terdapat pada wanita, 40 persen pada pria, dan 30 persen pada keduanya. Jadi, tidak benar jika beranggapan bahwa kaum wanita lah yang lebih bertanggung jawab terhadap kesulitan mendapatkan anak <sup>2</sup>

Beberapa ahli mendefinisikan mengenai infertilitas, sebagai tidak terjadinya konsepsi setelah 12 bulan perkawinan tanpa pemakaian metode keluarga berencana /kontraseptik. Bisa terjadi primer ataupun sekunder). Definisi lain menyebutkan bahwa Infertilitas adalah suatu kegagalan dari pasangan suami-istri dalam usaha reproduksi tanpa adanya konsepsi selama dua tahun. Menurut WHO, infertilitas adalah tidak terjadinya kehamilan pada pasangan yang telah berhubungan intim tanpa menggunakan kontrasepsi secara teratur minimal 1–2 tahun. Menurut data demografis dunia, 12,5% pasangan usia subur mengalami kesulitan mendapatkan anak <sup>3</sup>

Gangguan genetik baik pada jumlah kromosom atau struktur kromosom bisa merusak produksi hormonal atau stimulasi dari spermatogenesis (proses: pretesticular), atau akan mengganggu kontrol dari proses spermatogenik itu sendiri (proses: testicular). Gangguan genetik/kromosom lainnya (seperti cystic fibrosis dan adult polycystic kidney disease) bisa merusak transportasi sperma (proses: posttesticular). Pada makalah ini saya membagi klasifikasi menjadi: (1) infertilitas pria dengan cacat/gangguan pada gen dan (2) infertilitas pria dengan aberasi kromosom (baik numerik atau struktural) <sup>4</sup>

### **Infertilitas pria dengan gangguan pada gen**

Gangguan disebabkan oleh mutasi pada lokus gen tunggal, dan terkadang bisa muncul secara *de novo* atau diturunkan secara autosomal (dominan atau resesif) atau X-linked. Diperkirakan bahwa 10.000 dari penyakit pada manusia bersifat monogenik. Gangguan genetik yang diturunkan secara Mendel yang diamati pada pria infertil terlihat pada tabel di bawah ini:

Table 1: Gene defects and male infertility				
Condition	Gene involved (mapping)	Incidence	Phenotype	Inherited
Hemochromatosis	HFE (6p21.3) HFE (1q21)-juvenile	1: 500	Organ failure (liver and testis) by iron overload	Autosomal recessive
Autosomal Dominant polycystic kidney disease	PKD1 (16p13.3) PKD2 (4q21-23) PKD3 (?)	1: 1000	Multiple cysts (kidney, liver, spleen, pancreas, testis, epididymis, seminal vesicle)	Autosomal dominant
Cystic fibrosis	CFTR (7q31.2)	1: 2500	Respiratory infections, Wolffian duct anomaly, pancreatic insufficiency	Autosomal recessive
Congenital adrenal hyperplasia	P450C21 (6p21.3) 21-hydroxylase deficiency (most common)	1: 5000	Variable, elevated ACTH, inhibited FSH/LH secretion, azoospermia	Autosomal recessive
Myotonic dystrophy	DMPK (19q13.2-3)	1: 8000	Muscle wasting, cataracts; atrophic testes	Autosomal dominant
Usher's syndrome	USH1 (14q32) USH2 (1q41) USH3 (3q21-q25)	1:17 000	Low sperm motility, hearing loss, retinitis pigmentosa	Autosomal recessive
Prader-Willi syndrome	SNRPN (15q11q13)	1:20 000	Obesity, muscular hypotonia, mental retardation, hypogonadotropic hypogonadism	Autosomal dominant
Sex reversal syndrome	SRY (Yp11.3)	1:25 000	46,XX SRY(+) 46,XY SRY(-)	Y-linked
Kallman's syndrome	KAL1 (Xp22.3) KAL2 (8p12) KAL3 (?)	1:30 000	Hypogonadotropic hypogonadism, anosmia	1. X-linked recessive 2 Autosomal dominant 3 Autosomal recessive
Immotile cilia syndrome	DNAI1 (9p21-p13) DNAH5 (5p) 19q13.2, 16p2, 15q13	1:35 000	Sinusitis, bronchiectasis, immotile sperm	Autosomal recessive
Cerebellar ataxia	CLA1 (9q34-9) CLA3 (20q11-q13)	1:50 000	Eunuchoid phenotype, cerebellar impairment, atrophic testes	Autosomal recessive
Sickle cell anemia	HBB (11p15.5) (mutation)	1:58 000	RBC sickle shape, testicular microinfarctions	Autosomal recessive
Androgen insensitivity syndrome	AR (Xq11-q12)	1:60 000	Partial/complete testicular feminization	X-linked recessive
β-Thalassemia	HBB (11p15) (deletion)	1: 114 000	Anemia; iron overload (pituitary and Testis)	Autosomal recessive
Bardet-Biedl syndrome	BBS (11q13, 16q21, 3p12-q13, 15q22.3, 2q31, 20p12, 4q27, 14q32.11)	1: 160 000	Retinal degeneration, obesity, cognitive impairment, GU malformations, polydactyly, hypogonadism	Autosomal recessive
Mixed gonadal dysgenesis??	WT1 (11p13) DAX1 (Xp21.3) testatin (20p11.2)	Rare	Unilateral testis (most common with SCO) and contralateral streak gonad, ambiguous external genitalia	Autosomal dominant Xlinked recessive cytogenetic Autosomal? X-linked
Persistent Müllerian duct syndrome	AMH (19p13.3-p13.2) AMHR (12q13)	< 200 cases reported	Incomplete involution of Müllerian structures	Autosomal?
LH/FSH hormone and receptor mutations	LHβ (19q13.32) FSHβ (11p13)	Few male cases reported	Delayed puberty, arrested spermatogenesis	Autosomal recessive?
5α-Reductase deficiency	SRD5A1 (5p15) SRD5A2 (2p23)	Unknown	Male pseudohermaphroditism, severe hypospadias	Autosomal recessive

LH, luteinizing hormone; FSH, follicle stimulating hormone; ACTH, adrenocorticotrophic hormone; RBC, red blood cell; GU, genitourinary; SCO, Sertoli cell-only syndrome

Dikutip dari: Male infertility diagnosis and treatment.2007 ed. Kruger FT, Oehninger CS

## **Beberapa faktor genetik yang akan dijelaskan disini antara lain:**

### **Kallman's syndrome**

*Kallman's syndrome* (KS) terdiri dari congenital *hypogonadotropic hypogonadism* dan anosmia. Gen terletak X-linked dalam bentuk KS, KAL, menyandi suatu protein, anosmin-1, yang berperan dalam migrasi dari GnRH neuron dan syaraf olfaktorius ke hipotalamus. Bila terjadi kegagalan migrasi neuronal, maka hipotalamus dan hipofise anterior tidak bisa merangsang testis, sehingga terjadi hambatan perkembangan pubertas dan atrofi testis (< 2 cm). Manifestasi klinik tergantung pada derajat dari hipogonadism dan pada beberapa kasus sindrom hanya sebatas subfertil. Biopsi testis bisa menggambarkan seberapa luas *aplasia germ cell* untuk pembentukan spermatogenesis. Pernah dilaporkan anak dengan KS dengan gambaran pedigree X-linked, autosomal dominan dan resesif. Bentuk Autosomal dominan KAL2 pada 8p12 (FGFR1, fibroblast growth factor receptor-1) dan autosomal resesif KAL3 ada hubungan dengan gambaran nonreproductive, termasuk *cleft palate*, *mirror movements* dan *dental agenesis*. Penelitian akhir-akhir ini mendapatkan bahwa mutasi pada sequence yang menyandi gen KAL1 muncul pada kasus minoritas KS, sementara kasus mayoritas diduga sporadis disebabkan oleh cacat paling tidak pada dua gen autosomal<sup>5</sup>.

### **Congenital adrenal hyperplasia**

*Congenital adrenal hyperplasia* (CAH) disebabkan oleh cacat yang diturunkan dari satu diantara lima lintasan enzimatis untuk biosintesa kolesterol menjadi kortisol. Bentuk yang paling umum dari CAH (95%) disebabkan oleh defisiensi enzim 21-hydroxylase yang terletak pada kromosom 6p21.3<sup>6</sup>. Mutasi dari cytochrome P450 21-hydroxylase gen (CYP21) cenderung terjadi pada pola penurunan autosomal resesif. Defisiensi dari 21-hydroxylase muncul dalam tiga bentuk: (1) simple virilizing, (2) salt-wasting dan (3) non-classical. Bentuk pertama dan kedua dari defisiensi 21-hydroxylase ditandai dengan adanya kelebihan biosintesa adrenal androgen in utero. Gangguan pada laki-laki tidak ditemukan pada saat lahir; dimana mereka akan memiliki genitalia yang normal dan tidak langsung terdiagnosa sampai kemudian didapati dalam *salt-wasting crisis*. Produksi cortisol dan aldosterone rendah, tetapi produksi testosterone normal. Peningkatan sekresi adrenal androgen pada pasien laki-laki dengan CAH bisa menekan sekresi FSH dan LH dengan hasil testes yang kecil, penurunan spermatogenesis dan produksi testicular androgen<sup>7,8</sup>.

## Prader–Willi syndrome

*Prader–Willi syndrome (PWS)* human gangguan pertama pada manusia berupa genomic imprinting, dimana ekspresi gen berbeda berdasarkan lokus pada orang tua. PWS hilangnya gen SNRPN pada ayah dengan lokus 15q11.2–13 dengan pola penurunan autosomal dominan. Hilangnya materi genomik dari ibu pada lokus yang sama akan menghasilkan *Angelman's syndrome*. Ciri khas pada gangguan ini termasuk meliputi *neonatal hypotonia*, *childhood-onset hyperphagia*, **obesity**, *mental retardation* dan *short stature*. Defisiensi dari GnRH menyebabkan munculnya hypogonadism<sup>9</sup>.

## Bardet-Biedl sindrom

*Bardet-Biedl sindrom (BBS)* adalah suatu gangguan heterogen dengan delapan lokus yaitu BBS1 (11q13), BBS2 (16q21), BBS3 (3p12-q13), BBS4 (15q22.3), BBS5 (2q31), BB 6 (20p12), BBS7 (4q27), BBS8 (14q32.11). Kelainan meliputi *obesitas*, *retinitis pigmentosa*, *polydactyly*, *hypogonadism hypogonadotropic*, *dysplasia cystic* berkenaan dengan ginjal dan keterlambatan pertumbuhan. Klinis pasien BBS didapatkan juga adanya kencing manis, hipertensi dan kelainan jantung bawaan. Hasil diagnosa klinis berdasarkan pada kehadiran sedikitnya sebanyak empat dari gejala ini. Sebagian dari BBS gen terlibat dalam fungsi cilia dan pembentukan flagella, yang dapat merusak motilitas sperma dan penyebab infertility<sup>10</sup>.

## Hemochromatosis

*Hereditary hemochromatosis (HH)* adalah gangguan autosomal dengan ciri khas adanya absorpsi besi yang berlebihan dalam diet, yang bisa menyebabkan timbunan besi pada parenkim sampai merusak jaringan. *Hypogonadotropic hypogonadism* adalah yang paling sering ditemukan sehubungan dengan HH, efek sekunder dari deposit besi pada hipofise, menyebabkan hilangnya of libido, impoten dan hilangnya rambut tubuh. Ada empat tipe dari HH, seperti terlihat pada Tabel 2.

Table 2. Classification of hereditary hemochromatosis

Hereditary hemochromatosis	Lokus	Inherited	onset
Type 1 (classical)	6p21	Autosomal recessive	> 30 years
Type 2 (juvenile)	1q21	Autosomal recessive	< 30 years
Type 3	7q22	Autosomal recessive	4 <sup>th</sup> -5 <sup>th</sup> decade of life
Type 4	2q32	Autosomal dominant	> 60 years

Dikutip dari: Male infertility diagnosis and treatment.2007 ed. Kruger FT, Oehninger CS

Tipe 1 adalah yang paling umum ditemukan, tipe lain dari HH adalah jarang, pernah dijumpai pada penelitian dari sejumlah kecil keluarga<sup>11</sup>.

### **Cerebellar ataxia and hypogonadism**

*Cerebellar ataxia* dan *hypogonadism* merupakan kasus jarang diturunkan secara autosomal resesif sering ditemukan pada perkawinan sedarah, dengan onset usia 20 tahun. Gambaran klinis termasuk gangguan cerebellar (gangguan bicara dan berjalan), dan fenotip *eunuchoid* disertai dengan atrofi testis dan libido yang menurun. Infertilitas sekunder disebabkan disfungsi dari *hypothalamic-pituitary*, terjadi akibat atrofi otak atau hiplasia. Gen yang terlibat adalah CLA1 (9q34-9) yang paling umum untuk tipe adult-onset, dan CLA3 (20q11-q13) untuk infant onset<sup>12</sup>.

### **Other idiopathic hypogonadotropic hypogonadism**

Beberapa bentuk lain dari *hypogonadotropic hypogonadism* yang sebelumnya di klasifikasi sebagai idiopathic (IHH) telah diketahui ada hubungan dengan mutasi genetik. Termasuk disini DAX1 gen, yang menyandi faktor transkripsi dari inti, mengarah ke X-linked IHH dan ada hubungan dengan with congenital adrenal hypoplasia (CAH). Mutasi lain pada gen prohormone convertase (PC1) ada hubungan dengan hypogonadotropic hypogonadism, sebagai penyebab obesitas yang ekstrim, hypocortisolemia dan defisiensi untuk konversi proinsulin menjadi insulin. Mutasi homozygous dari GPR54, suatu gen yang menyandi *G-protein-coupled receptor-54*, telah dilaporkan sebagai penyebab lain dari *hypogonadotropic hypogonadism*<sup>13</sup>.

### **Immotile cilia syndrome**

*Immotile cilia syndrome* (ICS) adalah kelompok penyakit heterogen dengan lemahnya atau tidak adanya gerakan silia, dan yang paling umum ditemukan adalah sindroma Kartagener. Abnormalitas dari apparatus motorik atau dynein axonema, sehubungan dengan hilangnya sebagian dari lengan pendek, menyebabkan kurangnya gerakan sperma. Manifestasi klinik terdiri dari batuk kronis, infeksi sinus, polip nasal, bronchiectasis dan infertilitas dengan asthenozoospermia. Meskipun tidak ada gen yang spesifik berkaitan dengan penyakit ini, pedigree dalam suatu keluarga menunjukkan adanya pola autosomal resesif. ICS disebabkan oleh mutasi gen yang menyandi rantai dynein axonema chains (DNAI). Pada ICS yang berada pada 9p21-p13 (CILD1) disebabkan oleh mutasi DNAI1. Bentuk lain (CILD2) disebabkan oleh mutasi pada 19q13.2-qter. Lokus lain telah ditemukan pada gen yang terletak di 5p (CILD3, DNAH5), 16p12 dan 15q13. karena defek gen selalu

resesif, maka turunannya seolah normal, sebetulnya dianjurkan untuk melakukan konseling genetik untuk keperluan reproduksi<sup>14</sup>

### **Autosomal dominant polycystic kidney disease**

Sejumlah besar renal kista, liver, pancreas dan spleen, dan peluang untuk 10–40% ditemukannya *berry aneurysms* di otak, khas untuk kelainan ini, karena sindroma ini hampir selalu tanpa gejala sampai usia dewasa, menyerang laki-laki yang sering disertai dengan infertilitas. Kista pada epididymis dan vesikula seminalis atau duktus ejaculatorius bisa tersumbat dan menyebabkan infertilitas. Tiga lokus gen yang tersebar biasanya ada hubungan dengan *autosomal dominant polycystic kidney disease* (ADPK). PKD1 rata-rata 85% dari kasus dan telah ditemukan pada kromosom 16p13.3, dimana ia menyandi integral protein mirip reseptor integral membran protein menyebabkan lemahnya interaksi antar sel dan matriks<sup>14</sup>

### **Cystic fibrosis transmembrane regulator mutations**

*Cystic fibrosis* (CF) adalah penyakit yang umum ditemukan secara autosomal-resesif dan bersifat fatal pada orang Caucasians, dengan insiden of 1:2500 kelahiran dan frekuensi karier 1:25. Gambaran klinik dari CF meliputi penyakit obstruksi paru kronis, insufisiensi bagian eksokrine pancreas, ileus mekonium pada neonatus dan infertilitas pria. Gen CF, *cystic fibrosis transmembrane regulator* (CFTR; 7q31.2), menyandi protein yang meregulasi *cyclic adenosine monophosphate chloride channel* yang mengontrol transportasi elektrolit pada beberapa epitel sekresi. Lebih dari 1000 mutasi telah diidentifikasi pada gen CFTR, dari sekitar 90% kasus CF. Gen CFTR juga diperlukan dalam pembentukan vesica seminalis, vas deferens dan 2/3 distal epididymis. Lebih dari 95% pria dengan CF mempunyai struktur duktus Wolffian yang abnormal, terlihat sebagai *congenital bilateral absence of the vas deferens* (CBAVD)<sup>15,16</sup>.

### **Congenital bilateral absence of the vas deferens**

Ditemukan pada 1–2% dari pria infertil, dan diduga merupakan satu bentuk genital dari cystic fibrosis. pasien mengalami defek pada duktus Wolffian seperti terlihat pada cystic fibrosis, tetapi secara umum hambatan perkembangan paru yang berat, masalah pada pancreas dan intestinal. Spermatogenesis normal pada hampir 90% pria dengan CBAVD. Secara Anatomi, tidak ditemukan badan dan ekor dari epididymis, vas deferens dan vesiculus seminalis, tetapi duktus efferent dan caput epididymis hampir selalu ada<sup>16</sup>

## Congenital unilateral absence of the vas deferens

Fenotip lain dari infertilitas pria (sehubungan dengan mutasi CFTR masih kontroversial) mengenai 0.5% dari populasi, dan juga jarang ditemukan dengan infertilitas. Hampir 40% dari pasien dengan congenital unilateral absence dari vas deferens (CUAVD) yang dilaporkan paling tidak ada satu mutasi dari CFTR. CUAVD adalah yang lebih sering (70%), dan kemungkinan ada hubungan dengan contralateral renal agenesis (75%). Meskipun demikian, bila CUAVD ada hubungan dengan renal agenesis, kemungkinan untuk ditemukannya mutasi CFTR rendah (31%)<sup>17</sup>

## Androgen receptor gene mutations

Androgen receptor (AR) adalah steroid receptor yang terbesar dimana gen ini terletak pada kromosom X (Xq11–q12), dan sangat penting untuk maskulinisasi (selama kehidupan fetus) dan virilisasi. Mutasi AR menyebabkan tidak ada atau struktur AR yang berubah (gangguan fungsi), menyebabkan resisten terhadap androgen sebagian atau seluruhnya. Fenotip bervariasi, berkisar antara insensitiviti komplit (fenotip wanita) sampai ke virilisasi normal pria, tetapi infertil. Gambaran klinik terdiri dari: genitalia ambigu, atrofi testis, micropenis dan hypospadia. Lebih dari 300 mutasi AR telah dilaporkan. Mutasi pada exon 1 menyebabkan insensitivitas androgen yang komplit, sementara beberapa mutasi pada *C-terminal ligand-binding domain* (LBD) menyebabkan insensitivitas partial. Sehubungan dengan fenotip yang bervariasi, telah diketahui bahwa sebanyak 40% dari pria dengan gangguan spermatogenesis parsial atau total sulit untuk dipisahkan<sup>18</sup>.

Tabel 3. Syndrome associated with androgen receptor gene mutations	
<i>Complete androgen insensitivity syndrome</i>	<i>Partial androgen insensitivity syndrome</i>
Testicular feminization syndrome (Morris' syndrome)	Male pseudohermaphroditism
	Lub's syndrome
	Reifestein's syndrome
	Gilbert-Dreyfus syndrome

Dikutip dari: Male infertility diagnosis and treatment.2007 ed. Kruger FT, Oehninger CS

Table 4. Exon of androgen receptor gene (AR) involve in androgen sensitivity	
Exon 1	
Exon 2 and 3	Encode a peptide domain responsible for DNA-binding domain
Exon 4 and 8	Transactivation domain function (TAD) modulates transcriptional activity of AR downstream genes

Dikutip dari: Male infertility diagnosis and treatment.2007 ed. Kruger FT, Oehninger CS

## Myotonic dystrophy

*Myotonic dystrophy* (MD) adalah penyebab yang paling sering muncul pada adult-onset, dan seringkali disertai dengan adanya katarak, kelemahan otot, hypogonadism, perubahan gelombang electrocardiogram, diabetes (5% kasus) dan batu empedu (25%). Gejala sering muncul pada usia dewasa paling cepat pada



dekade kedua. Gen yang terlibat terletak pada lengan panjang kromosom 19, region q13.2–3 (DMPK gene), dan menyandi serine/threonine proteinkinase family (myotonin-1). Pada MD terdapat adanya ekspansi (lebih dari 35 kali pengulangan) dari sekuen CTG pada region 3'-untranslated exon 5. Sementara berkurangnya fungsi gen ada hubungannya dengan tingkatan ekspansi pengulangan, beratnya kondisi bervariasi dengan sejumlah pengulangan: normal secara individual terdapat pengulangan antara 5 dan 35 kopi CTG, sedang bila pengulangan kopi antara 50 dan 80 dan berat bila penderita mempunyai 2000 kopi atau lebih. seperti pada Kennedy's disease, kelainan ini ditandai dengan adanya amplifikasi dari penyakit dengan mengamati transmisi khususnya dari ibu ke anak. Infertilitas pria telah di amati sekitar 30% dari subjek, berapa tingkatan dari atrofi testis yang muncul paling tidak pada 80% pria yang menderita kelainan ini (tubulus seminiferus lebih sering terlibat (75%) dibandingkan dengan sel Leydig). Level FSH dan LH levels meningkat, dengan level testosteron normal <sup>19</sup>.

### **Usher's syndrome**

Ini adalah penyebab paling umum dari *deafness-blindness* pada manusia. Defek bersifat autosomal-recessive terletak pada tiga kromosom dan menghasilkan tiga fenotip yang berbeda (US1 (14q32), US2 (1q41), US3 (3q21–q25)). Baru-baru ini telah dilaporkan hubungan antara *Usher's syndrome* dan infertilitas. Tanda umum untuk hubungan ini adalah abnormalitas pada struktur cilia dari sperma dan sel fotoreseptor, selama ada pembagian dari *docosahexaenoic acid* (DHA). Level DHA dalam darah kurang dari normal pada pasien dengan *retinitis pigmentosa* (RP), dan sperma dari pasien dengan RP biasanya gerakan berkurang dan morfologi abnormal. Pasien dengan *Usher's syndrome* type II mempunyai penurunan DHA pada sperma<sup>20,21</sup>.

### **β-Thalassemia and sickle cell anemia**

Secara genomik merupakan kelainan yang bersifat autosomal-dominant delesi gen β-globin (HBB), 11p15.4, hampir 10% dari semua mutasi β-thalassemia. Paling tidak ada 60 delesi yang berbeda yang telah dijelaskan sampai saat ini. Gambaran klinik berkisar dari anemia ringan sampai anemia hemolitik (bergantung dengan transfusi) dan kelebihan besi (major thalassemia). Infertilitas disebabkan oleh adanya deposit besi pada kelenjar hipofise dan testis. Pada tingkat molekuler, ada hipotesis bahwa kelebihan besi bisa dipengaruhi oleh reactive oxygen species (ROS), sperm DNA oxidation dan mengubah membran sperma<sup>57</sup>. Sickle cell anemia adalah suatu penyakit genetik autosomal-recessive yang disebabkan oleh substitusi

dari valine untuk glutamic acid 11p15.5 dari HBB, berperan untuk bentuk cacat dari hemoglobin, hemoglobin S (HbS). Adanya infark kecil dari hipofise dan testis dari penyakit sickle cell bertanggung jawab untuk hypogonadism sekunder dan infertilitas<sup>22</sup>.

### **SRY gene defects**

SRY (*sex determining region* pada kromosom Y) gen berlokasi pada lengan pendek dari kromosom Y (Yp11.3), dan ini penting untuk menentukan 'kelelakian'. Gen SRY menyandi faktor transkripsi, merupakan anggota dari HMG-box family (DNA-binding proteins) yang disebut sebagai testis determining factor (TDF), yang mengawali diferensiasi seks pada pria. Mutasi pada gen ini (1 : 25 000) memberikan perkembangan menjadi wanita XY (Xp22.11–p21.2) dengan gonadal dysgenesis (Swyer's syndrome); translokasi dari SRY ke kromosom X menyebabkan fenotip pria XX. Semua pria XX steril sehubungan dengan tidak adanya lengan panjang pada kromosom Y yang mengandung gen azoospermia factor (AZF), yang diperlukan untuk spermatogenesis yang normal, tetapi genitalia eksterna dan testis tetap berkembang dengan adanya kromosom-Y dan fragmen genetik yang terdapat pada kromosom-X<sup>23</sup>.

### **5 $\alpha$ -Reductase deficiency**

Defisiensi 5 $\alpha$ -reductase type-2 isozyme menghasilkan pria yang pseudo hermaphroditism (autosomal resesif) sehubungan dengan adanya hambatan dari konversi dari testosteron menjadi dihydrotestosteron (DHT). Ada dua gen yang menyandi 5 $\alpha$ -reductase: type 1 terletak pada kromosom 5, sementara type 2 terletak pada kromosom 2p23 (gen SRD5A2). Mutasi pada isozyme 2 ada hubungannya dengan DHT yang rendah (penting untuk perkembangan prostat dan genitalia eksterna) kendati level yang tinggi dari testosteron. Gambaran klinik terdiri dari struktur duktus genitalia interna yang normal dan testes, tetapi virilisasi genitalia eksterna tidak komplit. Individu yang menderita memperlihatkan perineoscrotal hypospadias dan hampir selalu ada kantong vagina. Umumnya, tests ditemukan pada lipatan labioscrotal atau canalis inguinalis, vesicula seminalis rudimenter dan kemungkinan prostat tidak terbentuk. Infertilitas yang disebabkan oleh abnormalitas struktur dari genitalia eksterna<sup>24</sup>.

### **Mixed gonadal dysgenesis**

Pada pria dan wanita, mixed gonadal dysgenesis adalah kondisi yang heterogen ditandai dengan unilateral testis pada satu sisi dan *streak gonad* pada sisi yang berlawanan. Fenotip berkisar antara pria normal sampai penderita dengan ambigu genitalia eksterna atau wanita, tergantung pada jumlah testosteron yang dikeluarkan oleh testis. Secara genotip, pasien dengan 46,XY atau 45,X/46,XY mosaik (paling umum), keduanya disertai dengan gangguan perkembangan gonad. Selama mutasi dari gen SRY tidak dapat dideteksi (80% mempunyai gen SRY normal), gonadal dysgenesis bisa disebabkan oleh cytogenetic mosaicism atau oleh mutasi pada testis-organizing gen dekat dengan region SRY gen. Satu dari gen kemungkinan merupakan klon baru dari gen testatin manusia (20p11.2), hambatan yang baik dari cathepsin inhibitor bisa diekspresikan lebih awal pada perkembangan testis tidak lama sesudah ekspresi dari gen SRY<sup>25</sup>.

### **MALE INFERTILITY WITH CHROMOSOMAL ABERRATIONS**

Gangguan Chromosomal bisa diartikan sebagai hilang, kelebihan, atau pembagian materi genetik yang abnormal pada tingkat kromosom. Gangguan ini dibagi menjadi abnormalitas numerikal dan struktural. Gangguan kromosom yang struktural bisa muncul sebagai kelainan kromosom yang tunggal (delesi, duplikasi dan inversi) atau multipel (translokasi). Seringkali kerusakan muncul selama proses meiosis, dan menjadi lebih sering ditemukan sebagai faktor penyebab infertilitas pria (15% azoospermia dan 5% oligozoospermia)<sup>26</sup>.

### **Klinefelter's syndrome**

Klinefelter's syndrome (1:1000) adalah bentuk kelainan genetik yang paling umum ditemukan dengan azoospermia, terhitung sekitar 14% dari kasus. Ini ada hubungannya dengan trias klinik: testis yang kecil (tidak ditemukan germ cells), azoospermia dan disertai dengan gynecomastia. Fenotip bervariasi mulai dari pria normal, pria dengan virilisasi, sampai pada pria dengan defisiensi androgen. Gambaran histologi testis memperlihatkan hialinisasi tubulus seminiferus dengan hiperplasia sel Leydig. Sindrom ini ada hubungan dengan tubuh yang tinggi, distribusi rambut yang feminin, IQ rata-rata rendah, varises tungkai, obesitas, diabetes, peningkatan insiden leukemia dan *non-seminatous extragonadal germ-cell tumors*, dan *breast cancer* (20 kali lebih tinggi dari pria normal). Sekitar 90% dari pria mempunyai bentuk klasik dengan genotip 47,XXY; sisanya (10%) mosaik, dengan kombinasi kromosom XXY/XY (30 ditemukan pola mosaik). Hampir 50% dari kasus XXY diturunkan dari ayah, dan penelitian akhir-akhir ini menyatakan adanya hubungan dengan usia lanjut ayah. Ekstra kromosom X kemungkinan

berasal dari paternal meiosis I (nondisjunction dari XY 50% kasus), atau pada maternal meiosis I atau II (40% dari kasus), ada hubungan dengan usia ibu. Garis orang tua secara alamiah dengan sindrom ini jelas berkaitan, tetapi hampir selalu pada genotip yang mosaik<sup>27</sup>

### **XYY syndrome**

Sindrom XYY mempunyai insiden 1:1000 dari kelahiran hidup. Kurang dari 2% pria dengan kariotip 47,XYY kemungkinan infertil. Adanya ekstra kromosom Y (86%) paternal meiotic II nondisjunction, kasus lainnya ada hubungan dengan masalah *postzygotic*. Fenotip terdiri dari tubuh yang tinggi, perilaku yang agresif dan antisosial dan berisiko tinggi untuk menderita leukemia. Penelitian yang terpusat pada komplemen kromosom pada sperma yang matang dari pria XYY memperlihatkan bahwa sangat sedikit sperma (<1%) yang mengandung *sex chromosomal disomy* (YY, XX, XY). Penemuan ini mendukung hipotesis bahwa ekstra kromosom-Y bisa disingkirkan pada saat meiosis, selama pembentukan spermatogenesis, dan memperlihatkan bahwa pria dengan sindrom 47,XYY bisa mempunyai ayah dengan kariotip normal<sup>28</sup>.

### **Noonan's syndrome**

Sindrom ini relatif umum, dengan insiden 1:1000–2500 kelahiran hidup. Penderita Noonan's syndrome (NS) secara fenotip mirip dengan Turner's syndrome (XO), dan mempunyai karakteristik yang mirip, misalnya: webbed neck, short stature, lymphedema, low-set ears, wide-set eyes, cubitus valgus, cardiovascular disorders dan pulmonary stenosis. Sindrom ini diturunkan dengan pola autosomal dominant dengan kariotip 46,XY/XO mosaicism.

### **Chromosomal translocations**

Translokasi kromosom di klasifikasikan menjadi Robertsonian (insiden 1:900) bila melibatkan kromosom 13, 14, 15, 21 atau 22, atau reciprocal (insiden 1:625) bila beberapa kromosom lain yang terlibat. Bila tidak terjadi penambahan atau kehilangan materi kromosom, translokasi dikatakan 'balanced' (fenotip normal). Risiko reproduksi translokasi yang balanced adalah sperma akan membawa kromosom yang unbalanced, menyebabkan tidak bisa dipertahkannya suatu kehamilan. Translokasi yang resiprok bisa membuat berkurangnya fertilitas, abortus spontan, atau ada defek pada bayi yang dilahirkan, tergantung pada kromosom yang terlibat pada translokasi alamiah. Kebanyakan translokasi ada hubungannya dengan infertilitas pria. Khusus translokasi resiprok dan Robertsonian (kromosom

Robertsonian melibatkan paling tidak 15 translokasi yang berbeda) paling tidak 8.5 kali lebih sering pada pria infertil dibandingkan dengan pria yang dipilih secara random. Translokasi Robertsonian yang paling sering ditemukan pada pria infertil adalah t(13q14q), dimana penyusunan kembali autosom yang abnormal saat meiosis menyebabkan kerusakan spermatogenesis. Carrier dari translokasi Robertsonian lainnya melibatkan kromosom 14 dan 21 (t(14;21)) berisiko untuk kehilangan atau kegagalan kehamilan dan melahirkan anak dengan Down's syndrome disertai dengan defek kelahiran<sup>29</sup>.

### **Chromosomal inversions**

Inversi muncul bila kromosom terpisah menjadi dua tempat dan materi diantaranya berputar sejauh 180°, sehingga pesan yang disampaikan juga terbalik (inciden 1:1000). Setelah penyusunan kembali ada bagian gen yang penting menjadi terputus pada titik perpisahan, atau bergabung dengan pasangan kromosom normal selama meiosis, karena tidak imbangnya masa dalam kromosom. Inversi Autosomal, sebagian melibatkan kromosom 9, bisa muncul baik pada pria infertil maupun normal. Gangguan pada kromosom cenderung seimbang sehingga fenotipnya pria normal, tetapi dengan oligoasthenoteratospermia berat atau azoospermia<sup>30</sup>.

### **Y chromosome microdeletions**

Perubahan struktural (kehilangan atau microdeletions) dari region yang bervariasi pada lengan pendek atau panjang dari kromosom Y bisa menyebabkan gagalnya spermatogenesis, dan merupakan penyebab genetik sekunder terhadap infertilitas yang paling sering. Microdeletions berasal dari rekombinasi homolog dari segment yang identik dalam sekuen palindromik. Region spermatogenesis pada Yq11 ada hubungan dengan infertilitas, dikenal dengan azoospermia factor (AZF). Region AZF dibagi menjadi AZFa (proximal), AZFb (central), AZFc (distal) dan AZFd (benar-benar AZFc proximal region), dan kehilangan beberapa bagian dari region ini bisa menyebabkan variasi dari spermatogenesis dan fenotip dari infertilitas. Unit transkripsi units pada region ini. Region AZFa, AZFb, AZFc, menyandi protein (kebanyakan RNA-binding proteins) yang terlibat dalam regulasi spermatogenesis melalui kontrol translasi. Lebih dari 30 gen dan famili gen pada kromosom Y telah diidentifikasi, meskipun fungsinya pada spermatogenesis belum diketahui secara lengkap<sup>31</sup>.

---

Table 5. Candidate genes involves in spermatogenesis

---

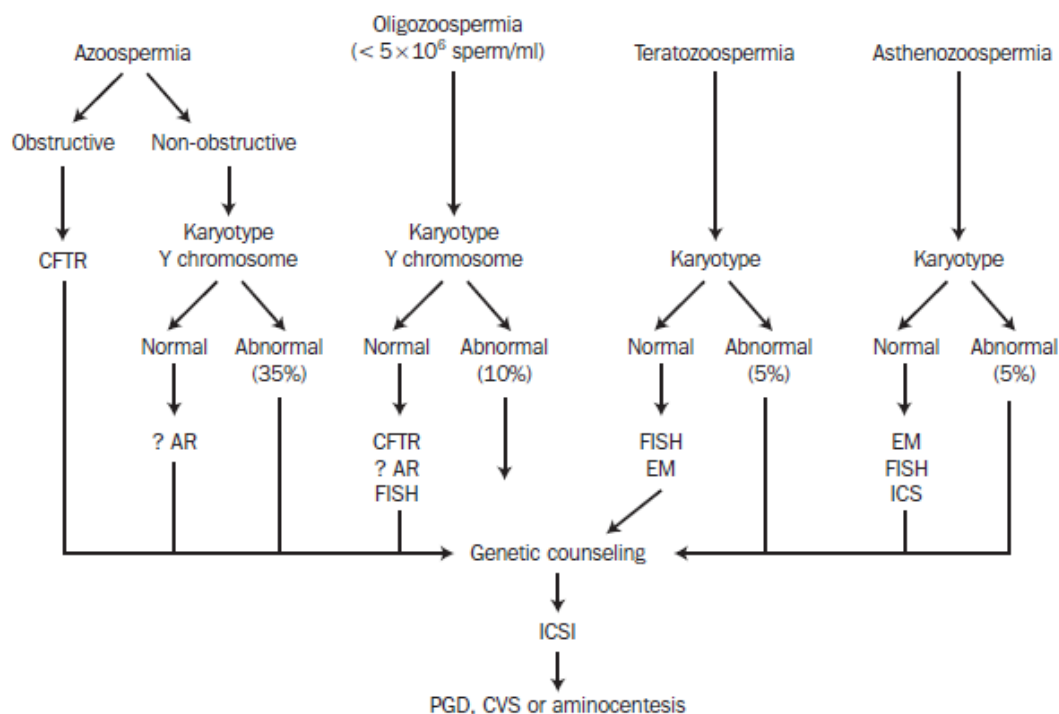
Region	Gene involve
AZFa	USP9Y, DBY, UTY
AZFb	RMBY, EIF1A, CDY
AZFc	DAZ
AZF, azospermia factor	

Dikutip dari: Male infertility diagnosis and treatment.2007 ed. Kruger FT, Oehninger CS

## Kesimpulan

Skreening genetik sebelum ICSI mengungkapkan bahwa 35% pria dengan *non-obstructive azoospermia* (20% kariotip abnormal dan 15% genetik atau *Y deletions*), dan sekitar 10% pria dengan *severe oligozoospermia* (5% kariotip abnormal dan 5% genetik atau *Y deletions*), telah dijelaskan secara genetik mengenai tidak ada atau berkurangnya spermatogenesis. Semakin jelas bahwa abnormalitas spermatogenesis, baik kualitatif maupun kuantitatif, bisa menunjukkan gejala atau variasi fenotip yang patologis pada organ *non-reproductive*. Beberapa contoh adalah *congenital absence of the vas deferens* yang etiolog nya ada hubungan dengan *cystic fibrosis*; pria dengan *immotile cilia syndrome* dan beberapa varian (seperti *sperm fibrous sheath dysplasia*), dengan gejala yang nampak bisa berupa sinusitis kronis atau bronchiektasis; atau infertilitas pria sehubungan dengan penyakit ginjal polikistik atau yang jarang seperti *spinobulbar muscular atrophy*. Beberapa bentuk dari infertilitas pria dengan penyebab genetik yang pasti masih belum ditemukan. The time has come to associate phenotype with genotype in a more detailed and comprehensive manner. Penting di bentuk pelayanan terpadu dari *modern molecular genetic testing* dan kerja sama antara *andrologists/urologists*, *reproductive endocrinologists* dan *genetic counselors*. Untuk identifikasi hubungan gejala genetik dan infertilitas pria, dan mengamati hasil dari literatur mengenai kesehatan anak yang lahir sesudah dilakukan ICSI (untuk pria dengan infertilitas yang berat) memperlihatkan angka kejadian abnormalitas chromosomal, dibandingkan dengan populasi umum neonatus, akan meningkat. Terlihat sedikit peningkatan pada *de novo sex aneuploidy rate* (0.6% vs. 0.2%) dan pada *structural autosomal abnormalities* (0.4% vs. 0.07%), dan dapat dipercaya ada hubungan dengan infertilitas dari ayah. Sebelum ICSI, setiap pria dengan *idiopathic infertility* di evaluasi secara penuh dan sedikit sekali dilakukan *genetic testing* termasuk disini pemeriksaan kariotip, *Y chromosome deletions* dan *androgen receptor*. Informasi genetik tambahan bisa digabungkan dengan menggunakan pemeriksaan *fluorescence in situ hybridization* (FISH) pada spermatozoa, selama pria baik yang azoospermic dan oligozoospermic mempunyai risiko yang meningkat sebagai pembawa *gene defect* atau *aneuploid chromosomes*. Algoritma terlihat pada gambar

1 disarankan untuk evaluasi genetik secara umum dari pria infertil sebelum dan sesudah ICSI.



Gambar 1 Algoritma untuk evaluasi genetik pria infertil untuk menjalani *intracytoplasmic sperm injection* (ICSI). EM, electron microscopy; CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene; AR, androgen receptor; PGD, preimplantation genetic diagnosis; CVS, chorionic villi sampling; FISH, fluorescence in situ hybridization; ICS, (gene screening for) immotile cilia syndrome or Kartagener's syndrome

#### Daftar Pustaka:

1. <http://parentsindonesia.com> Isu kesuburan.
2. Pria sebagai Penyebab Sulit Punya Anak, *Dr dr Akmal Taher SpBU, Sub-Bagian Urologi, Bagian Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia*
3. Genetik defek that cause male infertility may pose to offspring
4. Poongothai J, Gopenath T S, Manonayaki S. Genetics of human male infertility. *Singapore Med J* 2009; 50(4) : 336
5. Pasquale Patrizio, Jose Sepúlveda, Sepideh Mehri, 2007. Chromosomal and genetic abnormalities in male infertility dalam: *Male infertility diagnosis and treatment* ed. Kruger FT, Oehninger CS, informa UK Ltd. pp:239-254
6. Oliveira LM, et al. The importance of autosomal genes in Kallmann syndrome: genotype–phenotype correlations and neuroendocrine characteristics. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86
7. Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 469
8. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3070
9. Yang RM, Fefferman RA, Shapiro CE. Reversible infertility in man with 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Fertil Steril* 2005; 83:223

10. Gunay-Aygun M, et al. The changing purpose of Prader–Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 2001; 108:e92
11. Beales P. Lifting the lid on Pandora's box: the Bardet–Biedl syndrome. *Curr Opin Genet Dev* 2005;
12. Worwood M. Inherited iron loading: genetic testing in diagnosis and management. *Blood Rev* 2005; 19: 69
13. Tranebjaerg L, et al. Genome-wide homozygosity mapping localizes a gene for autosomal recessive nonprogressive infantile ataxia to 20q11–q13. *Hum Genet* 2003; 113: 293
14. Semple RK, et al. Two novel missense mutations in G protein-coupled receptor 54 in a patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1849
15. Chemes HE. Phenotypes of sperm pathology: genetic and acquired forms in infertile men. *J Androl* 2000;
16. Patrizio P, Zielenski J. Congenital absence of the vasdeferens: a mild form of cystic fibrosis. *Mol Med Today* 1996; 2: 24
17. Bernardino LF, Lima CE, Zats M. Analysis of mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene in patients with obstructive azoospermia. *Genet Mol Biol* 2003; 26: 1
18. Casals T, et al. Heterogeneity for mutations in the CFTR gene and clinical correlations in patients with congenital absence of the vas deferens. *Hum Reprod* 2000; 15: 1476
19. Aiman J, et al. Androgen insensitivity as a cause of infertility in otherwise normal men. *N Engl J Med* 1979; 300: 223
20. Hortas ML, Castilla JA, Gil MT. Decreased sperm function of patients with myotonic muscular dystrophy. *Hum Reprod* 2000; 15: 445
21. Connor WE, et al. Sperm abnormalities in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 2619
22. Tosi MR, et al. Clinicopathologic reports, case reports, and small case series: Usher syndrome type 1 associated with primary ciliary aplasia. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 407
23. Barden EM, et al. Body composition in children with sickle cell disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 218
24. Layman LC. Human gene mutations causing infertility. *J Med Genet* 2002; 39: 153
25. Turek PJ, Pera RA. Current and future genetic screening for male infertility. *Urol Clin North Am* 2002; 29: 767
26. Eriksson A, et al. Isolation of the human testatin gene and analysis in patients with abnormal gonadal development. *Mol Hum Reprod* 2002; 8: 8
27. Nudell DM, Pagani R, Lipshultz LI. Indications for genetic evaluation of men in a reproductive medicine program. *Braz J Urol* 2001; 27: 105
28. Lowe X, et al. Frequency of XY sperm increases with age in fathers of boys with Klinefelter syndrome. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1046
29. Rives N, et al. Meiotic segregation of sex chromosomes in mosaic and non-mosaic XYY males: case reports and review of the literature. *Int J Androl* 2003; 26: 242
30. Krausz C, Forti G, McElreavey K. The Y chromosome and male fertility and infertility. *Int J Androl* 2003; 26: 70
31. Griffin DK, Finch KA. The genetic and cytogenetic basis of male infertility. *Hum Fertil* 2005; 8: 19