

FORUM DIAGNOSTICUM

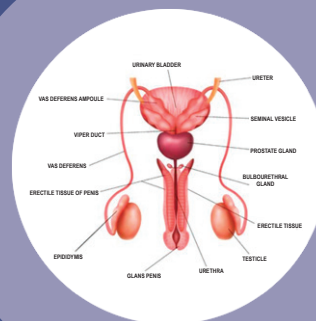
PRODIA DIAGNOSTICS EDUCATIONAL SERVICES

ISSN 0854-7173 | No. 3/2022



ANALISIS MIKRODELESI REGION AZF DALAM KROMOSOM Y PADA PRIA INFERTILITAS MENGUNAKAN TEKNOLOGI RT-PCR

Siska Darmayanti



PENDAHULUAN

Infertilitas dijelaskan sebagai ketidakmampuan pasangan untuk hamil minimal dalam rentang waktu satu tahun dengan kondisi aktif berhubungan seksual tanpa kontrasepsi. Kondisi infertilitas ini secara global memengaruhi 15% pasangan, setidaknya 180 juta di seluruh dunia, dan di Indonesia kondisi ini menjadi salah satu masalah kesehatan utama dari 10-15% pasangan (1,2). Namun karena penyebab infertilitas ini baik dari pria dan wanita sering muncul bersamaan, maka penting bahwa kedua pasangan dilakukan observasi dan dikelola bersama (2). Secara keseluruhan, faktor pria secara substansial

berkontribusi pada sekitar 50% dari semua kasus infertilitas dengan beberapa alasan terjadinya kesuburan pria, dari adanya beberapa faktor termasuk disrupsi endokrin karena polusi lingkungan, radikal bebas, fisiologis, ataupun kelainan genetik. Penyebab infertilitas pria yang terkait genetik, dapat dilihat dari kualitas DNA sperma, dan juga berhubungan dengan spermatogenesis, yakni 10-15% dari kasus tersebut disebabkan oleh azoospermia, dan 35% karena oligospermia (3,4).

Kompleksitas spermatogenesis ini menunjukkan bahwa infertilitas pria menjadi sangat kompleks dengan presentase fenotipe yang sangat

heterogen di antara pria infertil. Saat ini diperkirakan bahwa faktor genetik yang diketahui seperti aneuploidi, mikrodelsi kromosom Y, dan kecacatan gen tunggal bertanggung jawab atas setidaknya 15%-30% infertilitas pria (3,5). Tinjauan baru tentang faktor genetik yang terkait dengan etiologi infertilitas pada pria ini menjadi suatu alasan penting untuk melakukan evaluasi komprehensif terhadap pasangan pria pasangan infertil; sehingga setiap kondisi medis yang mendasari dan signifikan dapat diidentifikasi dan ditangani dengan tepat.

KLASIFIKASI INFERTILITAS PADA PRIA

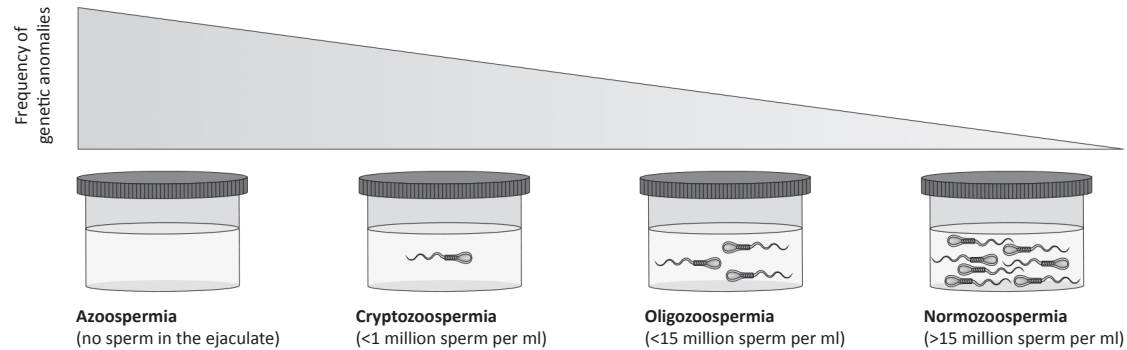
Klasifikasi dari kegagalan spermatogenik dibagi menjadi empat kategori etiologi utama: (a) cacat kuantitatif spermatogenik; (b) obstruksi atau disfungsi duktus; (c) gangguan aksis hipotalamus-hipofisis; dan (d) cacat kualitatif spermatogenik. Dari ke empat kategori utama tersebut, etiologi yang paling umum yaitu cacat kuantitatif spermatogenik yang disebabkan oleh kegagalan testis primer dan ini menyumbang sekitar 75% dari kasus infertilitas pria. Kemudian etiologi yang paling umum kedua adalah akibat dari obstruksi atau disfungsi duktus, diikuti oleh dua etiologi lainnya dari adanya gangguan aksis hipotalamus-hipofisis yang juga dikenal sebagai kegagalan testis sekunder dan etiologi yang paling jarang yakni cacat atau gangguan spermatogenik kualitatif (6).

Bentuk dari kecatatan kuantitatif spermatogenik disebabkan oleh kegagalan testis primer dapat bermanifestasi sebagai berbagai fenotipe mani, mulai dari azoospermia (tidak ada spermatozoa dalam ejakulasi),

asthenozoospermia (berkurangnya motilitas sperma), oligozoospermia (berkurangnya jumlah sperma), dan teratozoospermia (berkurangnya persentase spermatozoa dengan morfologi normal). Azoospermia sendiri merupakan manifestasi fenotipik dari beberapa kondisi seperti gagalnya testis dalam memproduksi sperma yang dikenal dengan *Sertoli cell-only syndrome* (SCOS), gangguan spermatogenesis pada berbagai tahap pematangan seperti pada tahapan spermatogonia, spermatosit, dan spermatid yang menghasilkan perubahan bentuk spermatozoa, selain itu juga adanya variasi dari *follicle-stimulating hormone* (FSH), *luteinizing hormone* (LH) dan volume testis. Heterogenitas dari klinis intrinsik ini menyiratkan keterlibatan beberapa faktor genetik yang berbeda, sehingga azoospermia yang relatif sering terjadi pada sekitar 1-2% pria dan faktor genetik ini penting untuk diketahui seperti bahwa adanya korelasi terbalik antara jumlah sperma dan prevalensi anomali genetik (6,7).

GENETIK DAN INFERTILITAS PADA PRIA

Proses spermatogenesis adalah proses biologis yang dimulai dengan pembelahan mitosis spermatogonia menjadi spermatosit primer lalu mengalami pembelahan meiosis pertama untuk membentuk spermatosit sekunder. Kemudian setelah meiosis kedua, spermatosit sekunder ini menghasilkan sel haploid yang disebut spermatid bulat, selanjutnya membentuk spermatid memanjang yang akhirnya berdiferensiasi menjadi spermatozoa dewasa. Proses spermatogenik tersebut bergantung pada banyak faktor salah satunya terkait dengan gen spesifik testis yang terletak pada kromosom Y (8).

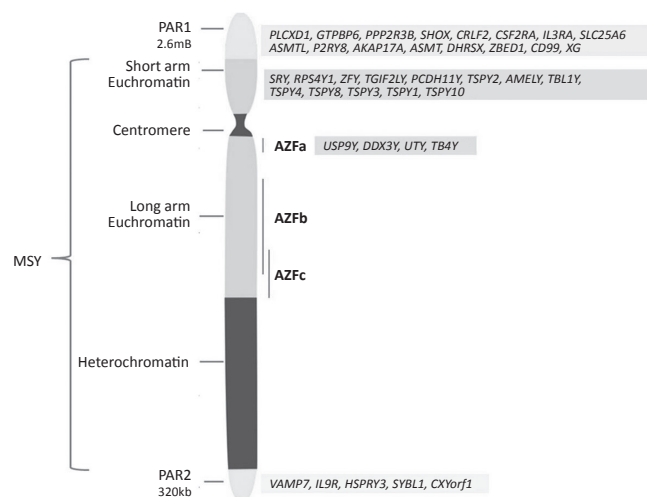


Gambar 1. Perbedaan jenis gangguan kuantitatif spermatogenesis dan frekuensi faktor genetik (6).

Kromosom Y merupakan kromosom manusia terkecil, yang mengandung 60 juta nukleotida dan berukuran 57-60 Mb, secara sitogenetik, kromosom Y adalah kromosom akrosentrik terdiri dari dua daerah pseudoautosomal (PARs), lengan pendek (Yp) dan lengan panjang (Yq) yang dipisahkan oleh sentromer (8,9), kromosom Y memiliki bagian spesifik yang disebut dengan istilah *Male Specific region of the Y chromosome* (MSY) (Gambar 2), dimana 95% dari bagian MSY tidak bersilangan dengan kromosom X pada saat meiosis dan bagian ini terdiri dari sekuens ampikonik yang terdiri dari 60 coding-genes dan 74 unit *non-coding transcription* yang hanya ditemukan pada testis dan merupakan bagian integral spermatogenesis

melalui berbagai fungsi termasuk transkripsi gen maupun *gene silencing* (10).

Pada lengan panjang kromosom Y (Yq) mengandung faktor Azoospermia (AZF) yang dari gen penting terkait spermatogenesis. Bagian ini pertama kali berhasil pada tahun 1976 ditemukan pada enam pria dengan kondisi azoospermia (11,12). Pada bagian ini pula ditemukan banyak urutan ampikonik dan palindromik yang cenderung berekombinasi sendiri selama proses spermatogenesis sehingga rentan terjadinya delesi intra-kromosom (8,9). Berdasarkan dari temuan tersebut, berkembang penelitian, yang juga menunjukkan bahwa delesi tersebut dapat menyebabkan copy number variation (CNV) dalam gen di kromosom Y yang mengakibatkan infertilitas, sehingga kecacatan genetik ini menghambat perkembangan gonad jantan atau saluran urogenital selama perkembangan, dan menyebabkan terhentinya produksi dan pematangan dari sel germinal, sehingga menghasilkan spermatozoa yang tidak berfungsi. Di antara berbagai faktor, mikrodelesi pada lengan Yq ditemukan pada 1 dari 4000 laki-laki pada populasi umum tetapi frekuensi ini terus meningkat seiring meningkatnya kasus infertilitas pada pria, yang umumnya sekitar 90% diantaranya



Gambar 2. Struktur Kromosom Y (8).

mengalami oligospermia atau azospermia, dimana mikordelesi ini telah diidentifikasi sebagai penyebab kegagalan spermatogenik sebesar 10-15% dari semua kasus azospermia dan 5-10% oligospermia berat (8,12).

Kondisi tersebut disebabkan karena proses spermatogenesis dikendalikan oleh banyak gen yang spesifik untuk kromosom Y dan sebagian besar gen tersebut terdapat di region AZF di kromosom Y lengan panjang region 1 band 1 (Yq11), sehingga apabila terjadi mikordelesi pada region tersebut maka akan mengarahkan kepada ketidakberhasilan dalam memproduksi sperma. Region AZF ini terbagi menjadi dua subregio yaitu yaitu region AZF I (AZFa) dan region AZF II (AZFb dan AZFc) (9).

REGION AZFa

AZFa terletak dibagian proksimal sepanjang 792 kb dari kromosom Y memiliki sekitar 400-600kb DNA meliputi 4 gen USP9Y, DDX3Y, UTY dan TMSB4Y, mengkode dua protein unik yaitu protein USP9Y yang berperan dalam pengaturan perputaran protein selama spermatogenesis, dan protein DDX3Y yang terlibat dalam proses hidrolisis *adenosine triphosphate* (ATP), pengikatan RNA dan juga interaksi antar molekul yang terlokalisasi hanya pada testis, khususnya pada tahap spermatogonia dan awal spermatosit (9,11,13). Adanya delesi pada bagian ini bertanggung jawab atas kejadian azospermia dan menyebabkan penurunan jumlah sel germinal erat kaitannya dengan infertilitas pria (9).

REGION AZFb

AZFb memiliki sekitar 1-3 Mb DNA yang terletak dibagian distal dari kromosom Y. AZFb mencakup dari enam gen pengkode protein yaitu gen EIFA1Y, HSFY, PRY, RBMY1, RPS4Y/JARID1D, SMCY/KDM5D (14). Salah satu peran gen yang terdapat di region AZFb ini, contohnya PRY yang berfungsi pada spesifik testis, dimana pada pria yang dengan parameter analisa sperma abnormal maka akan terkait dengan peningkatan kerja dari PRY ini yang berhubungan pada ekspresi dan kegagalan spermatogenesis (9).

REGION AZFc

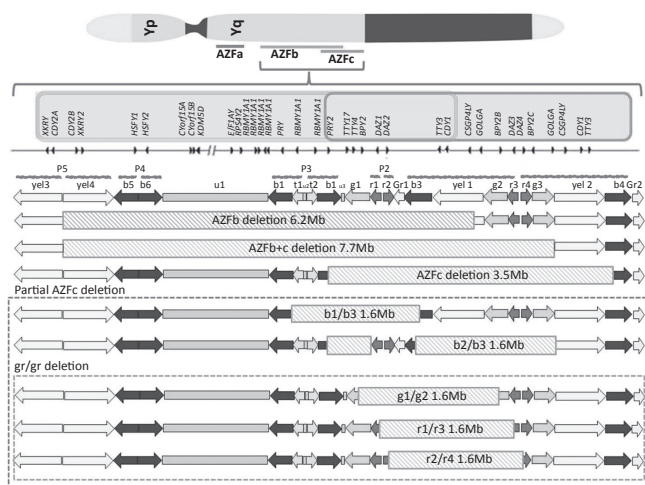
AZFc terletak di bagian distal kromosom Y dan mencakup hampir 3,5 Mb eukromatin. Pada AZFc terdapat 8 gen AZFc masing-masing yaitu BPY2, CDY, DAZ, CSPG4LY, GOLGAZLY, TTY3, TTY4 dan TTY7. Salah satu gen yang berkontribusi penting dalam spermatogenesis adalah gen DAZ yang berperan dalam mengontrol meiosis dan mengatur produksi gamet yang haploid, sehingga adanya mikordelesi pada AZFc akan memungkinkan kehilangan gen DAZ ini yang dapat menyebabkan azospermia/ oligospermia (9).

Gambaran delesi yang paling banyak ditemukan terjadi pada region AZFc sekitar 80%, diikuti dengan AZFa sekitar 4%, AZFb sekitar 5%, dan AZFbc sekitar 3%, dimana terjadi perbedaan gen yang terkait dengan region AZF dari kromosom Y seperti yang diilustrasikan pada Tabel 1.

Sebagai contoh mikordelesi kromosom Y, salah satunya apabila adanya delesi yang akan pada AZF Yq11.21-Yq11.23 (Gambar 3), menggambarkan

Tabel 1. Perbandingan gen yang terkait dengan mikordelesi pada region AZF (9)

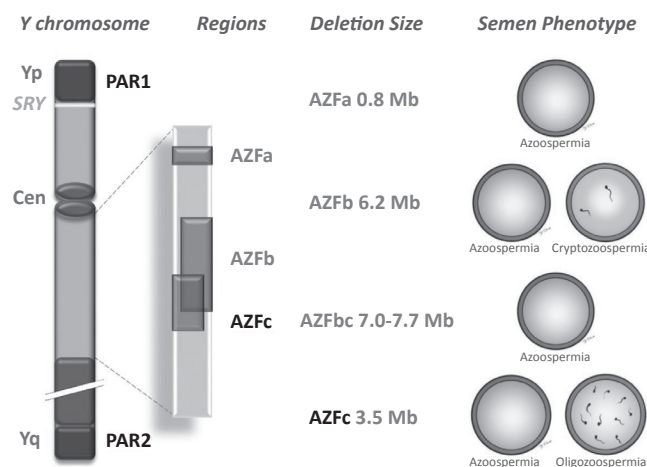
S. No.	Title	Target gene	Method	Conclusion
1	DDX3Y gene rescue of a Y chromosome AZFa deletion restores germ cell formation and transcriptional program	AZFa (<i>DDX3Y</i> and <i>USP9Y</i>)	Whole-genome RNA sequencing of purified GCLCs revealed an enrichment of genes	<i>DDX3Y</i> gene rescue of Y chromosome <i>AZFa</i> shows restoration of the germ cell formation and transcriptional program.
2	The sperm quality and clinical outcome were not affected by sY152 deletion in Y chromosome for oligozoospermia men after ICSI treatment	<i>sY152</i>	Multiplex PCR analysis	<i>sY152</i> is the specific marker in the AZFc region in which deletion can lead to oligozoospermia and azoospermia.
3	Development of a multiplex quantitative fluorescent PCR assay for identification of rearrangement in the AZFb and AZFc regions.	<i>AZFb</i> and <i>AZFc</i> regions	Quantitative fluorescent PCR (QF-PCR) assay	AZF band AZFc region has a number of palindromic sites; deletion and duplication affect spermatogenesis.
4	The role of DAZ family in spermatogenesis	<i>DAZ</i> (<i>AZFc</i>)	Vivo UV-crosslinking followed by IP and RT-PCR,	<i>DAZ</i> family gene has a vast variety of functions which may be determined by the concern.
5	Microdeletion of a Y specific marker, <i>Yfm1</i> and implication for a role in spermatogenesis	<i>Yfm1</i>	PCR, DNA sequencing	There are many loci of <i>Yfm1</i> which corresponds to the <i>DAZ</i> gene which may play a crucial role in azoospermia or oligospermia.
6	Human Y chromosome variation and male dysfunction	<i>SRY</i> gene	DNA sequencing	<i>AZF b/c</i> -deleted male infertility is not caused due to absence of Y chromosome but instead microdeletion of the <i>AZF b/c</i> .
7	Comparative analysis of human masculinity	Male-specific Y (<i>MSY</i>) genes	SNP with PCR method	<i>DAZ</i> genes are considered as testis-specific with multiple copies.
8	Human AZFb deletions cause distinct testicular pathologies depending on their extensions in Yq11 and Y haplgroup: New cases and review of literature	Y genes, <i>EIFA1Y</i> , <i>HSFY</i> , <i>PRY</i> , <i>RBMY1</i> , <i>RPS4Y</i> , <i>SMCY</i>	STS with PCR method	STS markers Y153 deletions in g1 besides presence in g2 and g3 are therefore impossible to identify in routine PCR.
9	A fibre FISH contig spanning the non-recombining region of the human Y chromosome	Gene families, <i>CDY</i> , <i>DAZ</i> , <i>RBMY</i> , <i>TSPY</i> and <i> XKRY</i> along the <i>NRY</i>	FISH method	In Y chromosomes it is easy to detect aberration such as terminal and interstitial deletion ring formation para and pericentric inversion.
10	AZF microdeletions and partial deletions of AZFc region on the Y chromosome in Moroccan men	<i>AZF (b+c)</i>	PCR method	Deletion found with the patient with oligospermia/azoospermia.



Gambar 3. Struktur organisasi genAZF yang menggambarkan mikordelesi (15).

apabila terjadi delesi berulang pada bagian AZFa, AZFb, dan AZFc, akan terkait dengan keparahan klinis yang berbeda.

Ini menggambarkan adanya keterkaitan antara genotipe dan fenotipe dari adanya delesi pada region AZF ini, dimana umumnya terjadi secara de novo (gambar 4). Ada lima situs yang rapuh pada lengan Yq, sehingga menghasilkan keterulangan bagian DNA yang terdelesi, bagian tersebut berkisar mulai dari 0,8 hingga 7,7 Mb. Bagian



Gambar 4. Fenotipe Analisa sperma dengan tipe mikordelesi AZF (16).

AZF yang paling sering mengalami delesi adalah AZFc (sekitar 80%), diikuti oleh AZFa (sekitar 0,5-4%), AZFb (sekitar 1-5%), dan AZFbc, dengan dua breakpoint berbeda (sekitar 1-3%), hal ini memberikan gambaran yang berbeda dari fenotipe yang terkait (16).

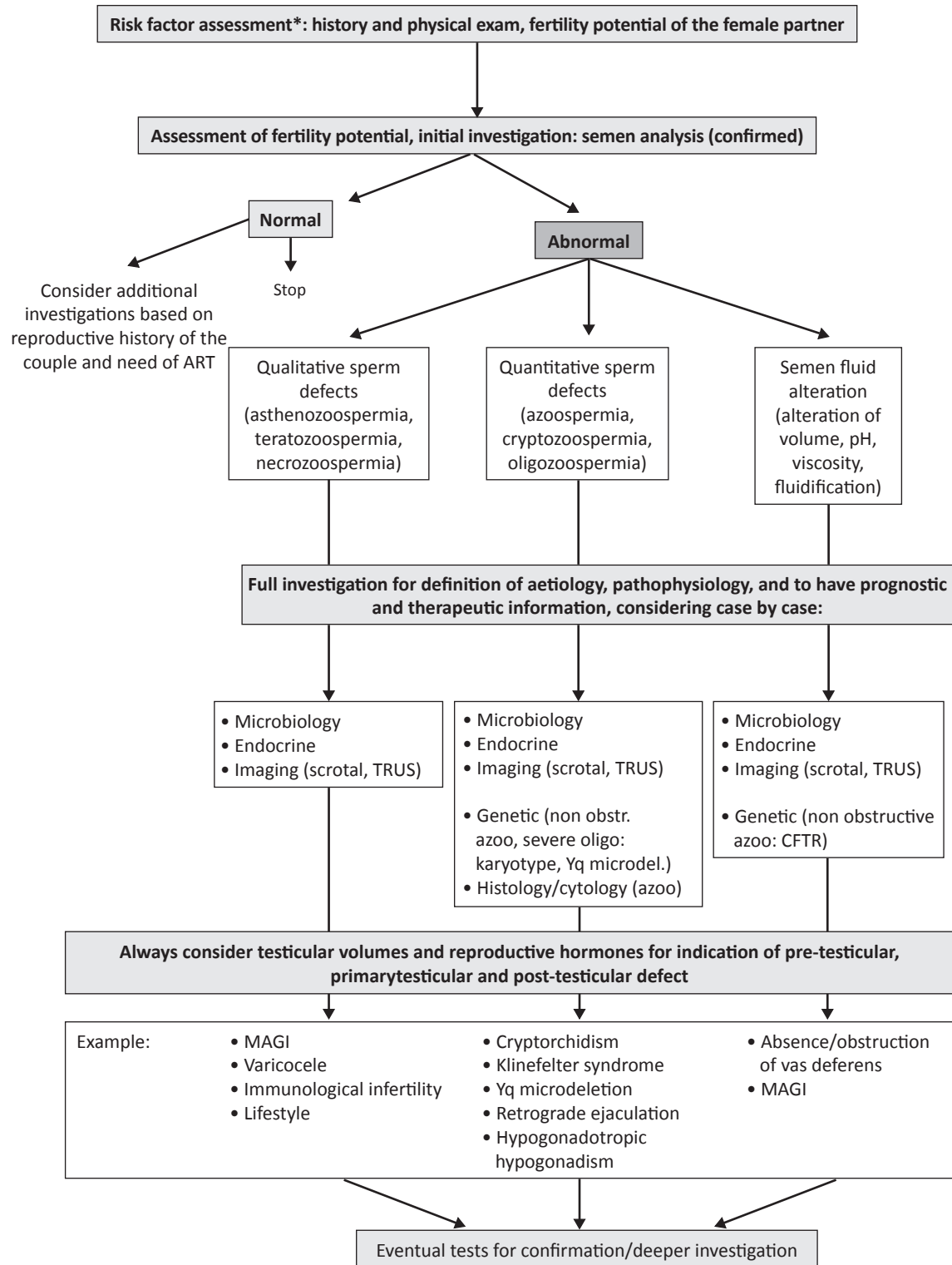
Terjadinya delesi secara keseluruhan di lokus AZFc ini umumnya berhubungan dengan tingkat keparahan yang bervariasi, dari oligospermia berat hingga azoospermia, lalu apabila terjadi delesi yang parsial dari AZFc berkaitan dengan risiko variabel untuk kegagalan spermatogenik, dimana delesi parsial AZFc ini juga ditemukan pada hampir 4% pada pria dengan normozoospermia dan kesuburan normal, sehingga selain untuk mengetahui penyebab terjadinya azoospermia maupun oligospermia, deteksi mikordelesi ini dapat sebagai faktor risiko infertilitas. Berbeda halnya dengan hanya adanya delesi di AZFc, delesi AZFb yang disertai dengan delesi AZFc dapat menyebabkan azoospermia atau berhentinya proses pematangan sperma. Kemudian apabila terjadi delesi nya di region AZFa, hal ini berkaitan dengan sindrom dari sel Sertoli yang parah (8,15).

APLIKASI PEMERIKSAAN MIKRODELESI REGION AZF DALAM KROMOSOM Y PADA INFERTILITAS PRIA

Etiologi yang sangat kompleks dari infertilitas pria, dimana faktor genetik dari mikordelesi region AZF kromosom Y telah dilaporkan memiliki kontribusi sebesar 20%, sehingga pemeriksaan molekuler mikordelesi AZF menjadi satu standar investigasi klinis yang digunakan dalam manajemen infertilitas pada pria. Indikasi yang disarankan untuk aplikasi penelusuran atau skrining secara genetik dalam kasus kondisi sperma dengan jumlah dan/atau motilitas yang rendah, dimana komponen evaluasi awal pada pria tanpa faktor risiko infertilitas yang diketahui harus mencakup minimal dari riwayat medis, pemeriksaan fisik, dan analisis semen. Aplikasi lain, pemeriksaan ini dapat digunakan untuk sebelum memasuki program reproduksi berbantu, hal ini mampu dalam menentukan penyebab infertilitas pria dan mengembangkan strategi program yang tepat bagi pasien. Selain itu penegakan etiologi adanya mikordelesi kromosom Y ini juga bisa dilakukan pada kondisi primary testicular yang digambarkan dengan kondisi endokrinologi, seperti yang digambarkan pada gambar 5 (4,17,18,19).

METODE PEMERIKSAAN MIKRODELESI KROMOSOM Y REGION AZF

Pendekatan pemeriksaan molekuler untuk mikordelesi AZF menjadi pemeriksaan yang disarankan untuk penyelidikan klinis standar dalam infertilitas pria berat namun delesi pada region AZF tersebut terdeteksi pada heterogenitas



Gambar 5. Skema sistematis diagnostik untuk infertilitas pada pria (4).

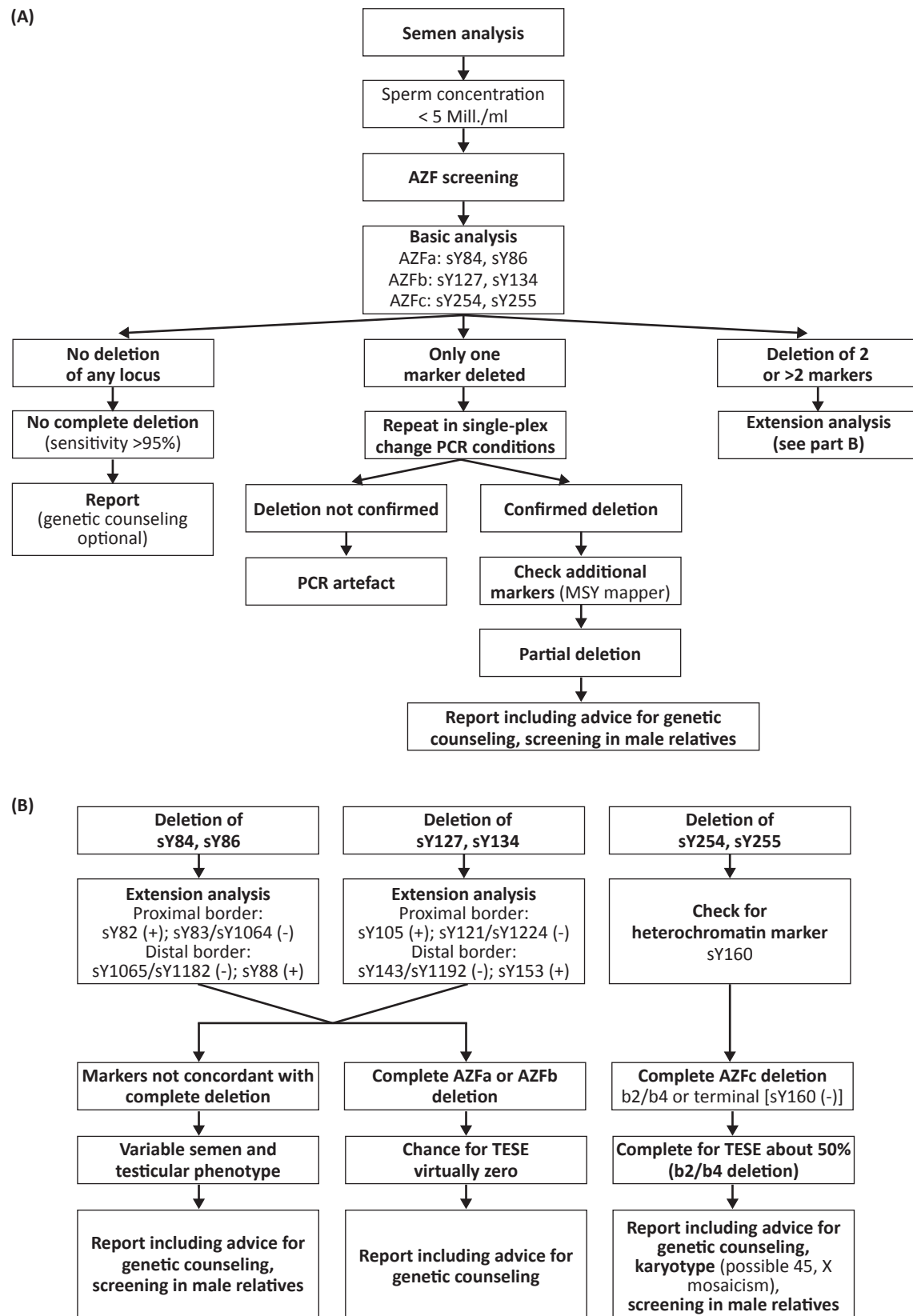
Tabel 2. Locus dan sekuens primer PCR (20).

Locus	Primer	Sequence	Product size [bp]	Genomic locus UCSC ChrY. hg19	Status in classic, complete deletion
Format A and B ZFX/Y	ZFX/Y -F ZFX/Y -R	5'-ACC RCT GTA CTG ACT GTG ATT ACA C-3' 5'-GCA CYT CTT TGG TAT CYG AGA AAG T-3'	495		Present
SRY	sY14-F sY14-R	5'-GAA TAT TCC CGC TCT CCG GA-3' 5'-GCT GGT GCT CCA TTC TTG AG-3'	472		Present
Format A AZFa	sY86-F sY86-R	5'-GTG ACA CAC AGA CTA TGC TTC-3' 5'-ACA CAC AGA GGG ACA ACC CT - 3'	318		Absent
AZFb	sY127-F sY127-R	5'-GGC TCA CAA ACG AAA AGA AA-3' 5'-CTG CAG GCA GTA ATA AGG GA-3'	274	22570359-22570742	Absent
AZFc	sY254-F sY254-R	5'-GGG TGT TAC CAG AAG GCA AA-3' 5'-GAA CCG TAT CTA CCA AAG CAG C-3'	380	25316193-25316572	Absent
Format B AZFa	sY84-F sY84-R	5'-AGA AGG GTC CTG AAA GCA GGT-3' 5'-GCC TAC TAC CTG GAG GCT TC-3'	326		Absent
AZFb	sY134-F sY134-R	5'-GTC TGC CTC ACC ATA AAA CG-3' 5'-ACC ACT GCC AAA ACT TTC AA-3'	301	23555947-23556406	Absent
AZFc	sY255-F sY255-R	5'-GTT ACA GGA TTC GGC GTG AT-3' 5'-CTC GTC ATG TGC AGC CAC-3'	123	26999443-26999566	Absent
<i>Extension analysis</i>					
AZFa	sY82-F sY82-R	5'-ATC CTG CCC TTC TGA ATC TC-3' 5'-CAG TGT CCA CTG ATG GAT GA-3'	264		Present
AZFa ¹	sY83-F sY83-R	5'-CTT GAA TCA AAG AAG GCC CT-3' 5'-CAA TTT GGT TTG GCT GAC AT-3'	275-277		Absent
AZFa ¹	sY1064-F sY1064-R	5'-GGG TCG GTG CAC CTA AAT AA-3' 5'-TGC ACT AAA GAG TGA TAA TAA ATT CTG-3'	110		Absent
AZFa ²	sY1065-F sY1065-R	5'-TCA GGT ACT GTG ATG CCG TT-3' 5'-TGA AGA GGA CAC AAA GGG AAA-3'	239		Absent
AZFa ²	sY1182-F sY1182-R	5'-ATG GCT TCA TCC CAA CTG AG-3' 5'-CAT TGG CCT CTC CTG AGA CT-3'	247		Absent
AZFa	sY88-F sY88-R	5'-TTG TAA TCC AAA TAC ATG GGC-3' 5'-CAC CCA GCC ATT TGT TTT AC-3'	123		Present
AZFb	sY105-F sY105-R	5'-AAG GGC TTC TTC TCT TGC TT-3' 5'-AGG GAG CTT AAA CTC ACC GT-3'	301	19357220-19357589	Present
AZFb ³	sY121-F sY121-R	5'-AGT TCA CAG AAT GGA GCC TG-3' 5'-CCT GTG ACT CCA GTT TGG TC-3'	190	21052033-21052360	Absent
AZFb ³	sY1224-F sY1224-R	5'-GGC TTA AAC TTG GGA GGG TG-3' 5'-CAA AGA GCC TCC CAG ACC A-3'	640	20611625-20612264	Absent
AZFb ⁴	sY143-F sY143-R	5'-GCA GGA TGA GAA GCA GGT AG-3' 5'-CCG TGT GCT GGA GAC TAA TC-3'	311	23977880-23978312	Absent
AZFb ⁴	sY1192-F sY1192-R	5'-ACT ACC ATT TCT GGA AGC CG-3' 5'-CTC CCT TGG TTC ATG CCA TT-3'	255	24872541-24873141	Absent
AZFb	sY153-F sY153-R	5'-GCA TCC TCA TTT TAT GTC CA-3' 5'-CAA CCC AAA AGC ACT GAG TA-3'	139	24912639-25112794	Present
gr/gr	sY1291-F sY1291-R	5'-TAA AAG GCA GAA CTG CCA GG-3' 5'-GGG AGA AAA GTT CTG CAA CG-3'	527		Absent
gr/gr	sY1191-F sY1191-R	5'-CCA GAC GTT CTA CCC TTT CG-3' 5'-GAG CCG AGA TCC AGT TAC CA-3'	385		Present
Hetero-chromatin	sY160-F sY160-R	5'-TAC GGG TCT CGA ATG GAA TA-3' 5'-TCA TTG CAT TCC TTT CCA TT-3'	236	58911807-58912042	

1,2,3,4 Penanda yang dapat ditukar

fenotip yang luas. Perkembangan teknologi pemeriksaan diperlukan untuk dapat menyelidiki relevansi delesi di kromosom Y, CNV yang terkait kromosom Y serta variabel fenotip dari pria infertil sehingga dapat menjelaskan hubungan antara heterogenitas fenotipik dengan delesi pada kromosom Y. Deteksi klinis mikordelesi kromosom Y sejak awal pedoman pertama tahun 1999

diterbitkan metode yang disarankan menggunakan teknologi *polymerase chain reaction* (PCR), sehingga berkembang beberapa metode alternatif yang diterbitkan untuk menilai mikordelesi kromosom Y ini. Namun perkembangan metode dan kit komersial dipasaran, hampir seluruhnya menambahkan penanda dalam jumlah yang tidak perlu (tabel 2), penambahan ini menyebabkan



Gambar 6. Langkah analitik umum dan lanjutan dari skrining gen AZF (20).

mikrodelesi yang didapatkan menjadi positif palsu, terutama ketika pada sampel dengan kualitas DNA dan kondisi PCR yang kurang optimal. Sehingga saat ini penerapan teknologi deteksi mikrodelesi region AZF kromosom Y, berpedoman pada pedoman *European Academy of Andrology (EAA)/European Molecular Quality Network (EMQN)* tahun 2014, yang menyatakan menggunakan teknologi *Sequence-Tagged Site Polymerase Chain Reaction (STS-PCR)*, teknologi PCR multipleks ini diterapkan berdasarkan penanda spesifik gen yang memiliki keuntungan memberikan hasil lebih cepat, dan hemat biaya. Pemeriksaan ini mencakup 6 lokus STS khusus kromosom Y dasar (sY84, sY86, sY127, sY134, sY254, sY255, AZFa, AZFb, AZFc masing-masing dua situs) dan STS ekstensibilitas yang dipilih secara otonom (sY82, sY83, sY1064, sY1065, sY1182, sY88, sY105, sY121, sY1224, sY143, sY1192, sY153, sY160), dengan langkah analitik yang ditetapkan untuk memandu dari indikasi skrining gen AZF, seperti pada gambar 6 (20).

PENUTUP

Kromosom Y memiliki gen yang berperan dalam perkembangan testis, inisiasi dan pemeliharaan spermatogenesis, dimana juga memiliki kerentanan untuk terjadinya delesi intra-kromosom. CNV dari gen Y ini menjadi salah satu faktor yang mengakibatkan infertilitas pria. Secara klinis, pemeriksaan untuk mikrodelesi Y akan membantu klinisi dalam menentukan penyebab infertilitas pria. Pengembangan teknologi laboratorium muktahir saat ini yang terstandarisasi dapat untuk mengetahui mikrodelesi pada kromosom Y khususnya region AZF mampu membantu penelusuran yang lebih

tepat pada kasus infertilitas pria dan memutuskan strategi manajemen yang rasional.

DAFTAR PUSTAKA

1. Harzif AK, Santawi VPA, Wijaya S. Discrepancy in perception of infertility and attitude towards treatment options: Indonesian urban and rural area. *Reprod Health*. 2019; 16(1):126.
2. Leslie SW, Siref LE, Soon-Sutton TL, et al. Male Infertility. [Updated 2022 Jul 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
3. Sudhakar DVS, Shah R, Gajbhiye RK. Genetics of Male Infertility - Present and Future: A Narrative Review. *J Hum Reprod Sci*. 2021;14(3):217-27.
4. Ferlin A, Foresta C. Infertility: Practical Clinical Issues for Routine Investigation of the Male Partner. *J Clin Med*. 2020;9(6):1-15.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(3):e18-25.
6. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol*. 2018;15(6):369-84.
7. Krausz C, Cioppi F. Genetic Factors of Non-Obstructive Azoospermia: Consequences on Patients' and Offspring Health. *J Clin Med*. 2021;10(17):4009.
8. Colaco S, Modi D. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):14.

9. Jaiswal A, Pandey A, Tiwari M, Ali A, Sharma R. Yq AZF microdeletions in male infertility: An update on the phenotypic spectrum, epidemiology and diagnostics. *Asian Pac J Reprod.* 2021;10(5):203.
10. Trombetta B, D'Atanasio E, Cruciani F. Patterns of Inter-Chromosomal Gene Conversion on the Male-Specific Region of the Human Y Chromosome. *Front Genet.* 2017;8.
11. Xu Y, Pang Q. Repetitive DNA Sequences in the Human Y Chromosome and Male Infertility. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10.
12. Rabinowitz MJ, Huffman PJ, Haney NM, Kohn TP. Y-Chromosome Microdeletions: A Review of Prevalence, Screening, and Clinical Considerations. *Appl Clin Genet.* 2021 Feb 12;14:51-9.
13. Matsumura T, Endo T, Isotani A, Ogawa M, Ikawa M. An azoospermic factor gene, *Ddx3y* and its paralog, *Ddx3x* are dispensable in germ cells for male fertility. *J Reprod Dev.* 2019;65(2):121-8.
14. Vogt PH, Bender U, Deibel B, Kiesewetter F, Zimmer J, Strowitzki T. Human AZFb deletions cause distinct testicular pathologies depending on their extensions in Yq11 and the Y haplogroup: new cases and review of literature. *Cell Biosci.* 2021;11(1):60.
15. McIntyre KJ, Murphy E, Mertens L, Dubuc AM, Heim RA, Mason-Suares H. A Role for Chromosomal Microarray Testing in the Workup of Male Infertility. *J Mol Diagn.* 2020;22(9):1189-98.
16. Cioppi F, Rosta V, Krausz C. Genetics of Azoospermia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):3264.
17. Ferlin A, Dipresa S, Delbarba A, Maffezzoni F, Porcelli T, Cappelli C, et al. Contemporary genetics-based diagnostics of male infertility. *Expert Rev Mol Diagn.* 2019 ;19(7):623-33.
18. Katagiri Y, Tamaki Y. Genetic counseling prior to assisted reproductive technology. *Reprod Med Biol.* 2021;20(2):133-43.
19. Colpi GM, Francavilla S, Haidl G, Link K, Behre HM, Goulis DG, et al. European Academy of Andrology guideline Management of oligo-astheno-teratozoospermia. *Andrology.* 2018;6(4):513-24.
20. Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M, Tüttelmann F. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. *Andrology.* 2014 Jan;2(1):5-19.

FORUM DIAGNOSTICUM

ISSN 0854-7173 | No. 3/2022

Redaksi Kehormatan

Drs. Andi Wijaya, Ph.D.
Prof. Dr. dr. FX Budhianto Suhadi

Penanggung Jawab

Dr. Trilis Yulianti, M.Kes.

Ketua Dewan Redaksi

Siska Darmayanti, S.Si., M.Farm.

Anggota Dewan Redaksi

Gianni Yosephine, S.Si., M.Farm
Matthew Justyn, S.Si.
Bena Zaira, S.Si.
Amadea Risanggita Kinanthi, S.Si.

Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada
Jl. Kramat Raya 150, Jakarta 10430
Telepon: (021) 3144182 (Hunting)
Fax: (021) 3926675
e-mail: produk@prodia.co.id
website: www.prodia.co.id



Certificate Number : JKT 0403247
Certified to QMS

Desember 2022 - PR0005927