

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 3/2021

AUTOIMUN DAN COVID-19

PENDAHULUAN

Penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh virus *severe acute respiratory syndrome* (SARS) coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Semenjak virus SARS-CoV-2 mewabah pada akhir tahun 2019 di China, kasus infeksi virus terus meningkat dan menyebar ke seluruh dunia. Berbagai informasi mengenai virus serta penyakit yang menyertainya semakin berkembang, salah satunya adalah kaitan COVID-19 dengan autoimun (1). Penyintas autoimun ternyata memiliki risiko timbulnya penyakit autoimun seperti *systemic lupus erythematosus*, anemia hemolitik autoimun, trombositopenia autoimun, sindrom Guillain-Barre, vaskulitis, sklerosis multipel dan lain sebagainya (2).

SISTEM IMUN DAN COVID-19

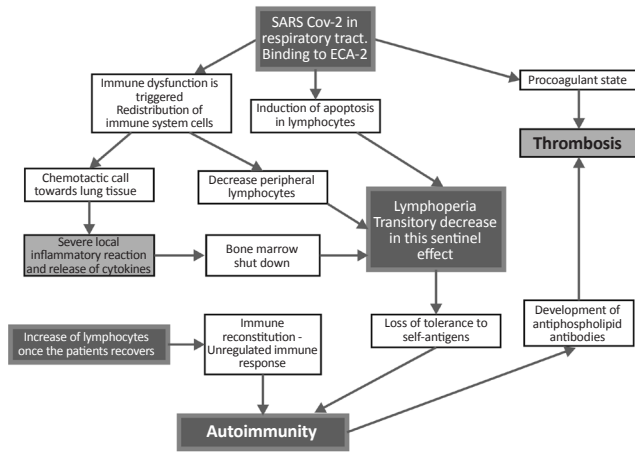
Karakteristik fundamental sistem imun adalah kemampuannya untuk mengenali protein alami dan patogen asing yang ada di dalam tubuh. Jika sistem imun gagal mengenali hal tersebut, maka tubuh akan memproduksi autoantibodi yang menyerang sel, jaringan dan organ tubuh, menyebabkan inflamasi dan menimbulkan penyakit autoimun. Virus patogen diketahui sebagai salah satu faktor

eksogen yang dapat memicu timbulnya autoimunitas. Jenis virus tertentu dapat mengaktivasi limfosit sel B dan sel T, sehingga menyebabkan tubuh memproduksi autoantibodi dan sitokin. Contohnya, kasus infeksi virus Epstein Barr dan Parvovirus B19 berkorelasi dengan tiroiditis Hashimoto, *human T-lymphotropic virus-1*, dan *human Foamy Virus with Graves' disease* (3).

Hilangnya toleransi imunitas yang menyebabkan autoimunitas pada infeksi SARS-CoV-2 dapat dikaitkan dengan hilangnya toleransi terhadap autoantigen tertentu karena immunosupresi sementara, yang terjadi selama penyakit, serta upaya normalisasi sistem imun pada masa pemulihan penyakit. Pada COVID-19, ada penurunan tajam pada limfosit, termasuk limfosit T CD4⁺, CD8⁺, dan pengaturannya (4). Komponen sel imun bawaan seperti monosit/makrofag dan sel dendritik berfungsi untuk mengidentifikasi adanya patogen yang dapat memicu respons inflamasi. Immunosupresi yang terjadi selama infeksi SARS-CoV-2, berkaitan dengan hilangnya *self-tolerance* dari beberapa autoantigen (5).

MEKANISME AUTOIMUN PADA COVID-19

SARS-CoV-2 dapat memicu fenomena autoimunitas yang berkaitan dengan immunodefisiensi sementara dari sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif, dimana keduanya gagal mengenali autoantigen. Hal ini juga diperkuat oleh adanya rekonstitusi sistem imun yang dapat menyebabkan autoimunitas (Gambar 1) (2).



Gambar 1. Hipotesis mengenai mekanisme terjadinya autoimunitas pada COVID-19 (2).

Probabilitas terjadinya fenomena autoimun didasari oleh kecenderungan genetik, yang melibatkan polimorfisme gen pada *human leukocyte antigen* (HLA) dan non-HLA, jenis kelamin (dimana wanita lebih rentan terkena autoimun), riwayat keluarga autoimun, riwayat individu autoimun (yang menyebabkan individu tersebut lebih rentan terkena penyakit autoimun lainnya), dan adanya autoantibodi, misalnya *anti-nuclear antibody* (ANA). Perkembangan kondisi autoimun pasca infeksi COVID-19 dapat dikaitkan dengan kedua faktor, yaitu immunosupresi transien dari imunitas bawaan dan imunitas adaptif yang menyebabkan hilangnya toleransi terhadap antigen sendiri, dan rekonstitusi sistem imun yang tidak tepat ketika masa pemulihan pada individu dengan kerentanan autoimun (2).

Hasil penelitian Hu, *et al.* (2020) menunjukkan bahwa infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan produksi sitokin proinflamasi yang lebih tinggi. Jumlah sitokin yang tinggi ini dapat membantu dalam melawan virus ataupun dapat menyebabkan peningkatan kemokin inflamasi dan memicu terjadi “badai sitokin” yang dapat memperburuk kondisi pasien (6). Studi Zhou, *et al.* menggambarkan karakteristik autoimun dari 21 pasien COVID-19. Dalam penelitian ini, penulis menemukan bahwa pasien dengan COVID-19 memiliki prevalensi dari anti-52kDa SSA/Ro, anti-60 kDa SSA/Ro, dan ANA antibodi (masing-masing 20%, 25%, dan 50%); mereka menyimpulkan bahwa mekanisme autoimun teraktivasi pada pasien COVID-19 (7).

AUTOANTIBODI PADA COVID-19

Pada penelitian Lerma, *et al* (2020), dilaporkan bahwa ANA terdeteksi pada 25% (16/64) pasien COVID-19. Dari seluruh pasien yang positif ANA, diketahui bahwa 75% diantaranya adalah COVID-19 yang parah dan memerlukan perawatan di ICU. Sebagian besar sampel positif tersebut bereaksi

pada antigen tunggal, dengan anti-RNP sebagai antigen yang paling banyak ditemukan. Target antigen lainnya yang dinyatakan positif adalah kromatin, centromere B, SS-A, SS-B and dsDNA. Namun tidak ada sampel yang bereaksi terhadap antigen ribosomal protein, Scl-70/topoisomerase I, atau Jo-1. Terdapat 2 orang pasien yang bereaksi terhadap lebih dari satu antigen (pasien a dan b). Pasien “a” memiliki reaktivitas sebelumnya terhadap dsDNA, kromatin, RNP, Sm, dan SmRNP, yang pola identiknya ditemukan pada pengujian ulang selama COVID-19 akut. Sedangkan Pasien “b” memiliki riwayat reaktivitas terhadap antigen SS-A dan fosfolipid, tetapi reaktivitas terhadap RNP sebelumnya tidak ditunjukkan (8).

PEMERIKSAAN LABORATORIUM AUTOIMUN PADA COVID-19

Sesuai dengan data diatas, maka pemeriksaan laboratorium yang dapat dilakukan adalah ANA (IF) dan ANA Profile. ANA (IF) merupakan pemeriksaan skrining pada autoimun dengan metode *indirect immunofluorescence* yang dapat mendeteksi lebih dari 150 jenis autoantibodi yang paling umum ditemukan pada autoimun. Sedangkan ANA Profile merupakan pemeriksaan penunjang diagnosis yang dapat mendeteksi 16 jenis autoantibodi secara bersamaan. Autoantigen yang terdapat pada pemeriksaan ANA Profile diantaranya adalah nRNP, Sm, SS-A, Ro-52, SS-B, Scl-70, PM-Scl100, Jo-1, CENP-B, PCNA, dsDNA, Nucleosome, Histone, Rib.P.Prot, AMA M2, dan DFS70. Dengan melakukan pemeriksaan ANA (IF) dan ANA Profile diharapkan dapat membantu klinisi untuk menegakan diagnosis autoimun pada pasien pasca COVID-19.

PENUTUP

Salah satu faktor risiko terjadinya penyakit autoimun adalah adanya infeksi virus, termasuk infeksi SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 memicu timbulnya autoimun terkait dengan 2 hal, yaitu kegagalan tubuh mengenali antigen sendiri dan rekonstitusi sistem imun yang tidak sempurna pada masa pemulihan COVID-19. Pemeriksaan laboratorium yang bermanfaat untuk menegakan diagnosis autoimun pasca COVID-19 diantaranya adalah ANA (IF) dan ANA Profile.

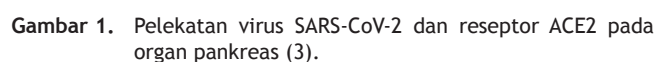
Gianni Yosephine

Rujukan:

1. Murtas R, Andreano A, Gervasi F, Guido D, Consolazio D, Tunesi S, et al. Association between autoimmune diseases and COVID-19 as assessed in both a test-negative case-control and population case-control design. *Auto Immun Highlights*. 2020;11(1).

- # ONSET BARU DIABETES MELITUS PADA COVID-19

Diabetes melitus (DM) telah muncul sebagai salah satu komorbiditas utama yang terkait dengan prognosis yang buruk dan peningkatan mortalitas pada pasien COVID-19. Hal ini dibuktikan dalam sebuah penelitian dari China yang melaporkan bahwa dari 72.314 kasus, pasien dengan DM memiliki mortalitas yang lebih tinggi (7,3% pada DM vs 2,3% secara keseluruhan). Komorbiditas DM juga ditemukan



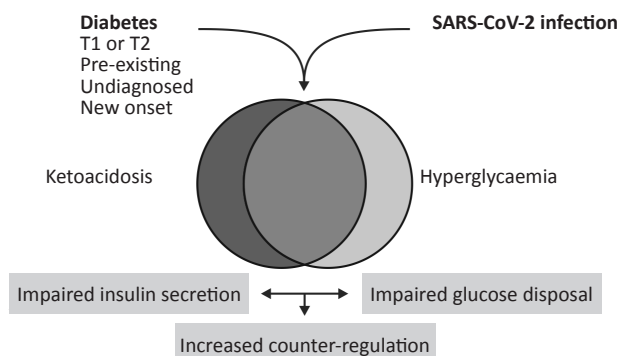
COVID-19 DAN RESISTENSI INSULIN

COVID-19 dapat memperburuk resistensi insulin pada orang dengan diabetes melitus tipe 2 (DMT2) dan diabetes melitus tipe 1 (DMT1), khususnya mereka yang menderita obesitas dan memiliki beberapa komponen resistensi insulin selain dari defisiensi insulin absolut. Bahkan infeksi COVID-19 pada tahap awal dapat menyebabkan peningkatan proinflamasi, yang dibuktikan dengan meningkatnya IL-6, IL-1b, TNF α , MCP-1 dan IP-10 yang selanjutnya dapat menyebabkan penurunan sensitivitas insulin. Selain itu, obesitas yang umumnya terkait dengan DMT2 kemungkinan akan semakin memperburuk respons sitokin, sehingga semakin memperburuk resistensi insulin. Selain itu, SARS-CoV-2 meningkatkan kadar serum fetuin A yang telah dikaitkan dengan gangguan sensitivitas insulin. Faktor lain seperti adanya *lockdown* dan pembatasan dalam pergerakan keluar rumah dapat menyebabkan kurangnya paparan sinar matahari yang menyebabkan defisiensi vitamin D. Hipovitaminosis D telah lama dianggap sebagai faktor risiko resistensi insulin dan suplementasi vitamin D dapat meningkatkan sensitivitas insulin. Dengan demikian, Hipovitaminosis D dapat menyebabkan perburukan profil glukosa pada pasien yang selanjutnya terinfeksi COVID-19. Peran tidak langsung obat-obatan yang digunakan dalam pengelolaan COVID-19 terhadap memburuknya kendali glukosa juga perlu dipertimbangkan. Kortikosteroid yang digunakan pada pasien dengan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dan sepsis secara bersamaan juga memberikan efek samping ekskursi glikemik. Lopinavir-ritonavir dapat menyebabkan lipodistrofi dan resistensi insulin, penggunaan itonavir, sebagai penghambat enzim juga diketahui dapat memperpanjang waktu paruh glukokortikoid dan secara tidak langsung berkontribusi pada profil glukosa yang buruk (4,5,6). Selain memburuknya hiperglikemia, sebuah penelitian retrospektif dari Wuhan melaporkan bahwa sekitar 10% pasien dengan DMT2 dan COVID-19 menderita setidaknya satu kali hipoglikemia (<3.9 mmol/L). Hipoglikemia, berkontribusi pada tingginya jumlah kejadian kardiovaskular pada pasien dengan DM,

hipoglikemia menyebabkan aktivasi dari sistem saraf simpatis dengan memobilisasi sel mononuklear proinflamasi dan meningkatkan reaktivitas platelet. Dengan demikian, COVID-19 pada pasien dengan penyebab DM yang mendasari memperburuk profil glikemik yang selanjutnya membahayakan respons imun bawaan dan mendorong pembentukan sitokin proinflamasi yang juga dapat menyebabkan pasien tanpa DM menjadi memiliki DM karena adanya infeksi viral tersebut (7).

COVID-19 DAN KETOASIDOSIS

Infeksi COVID-19 menyebabkan ketosis atau ketoasidosis, dan menginduksi ketoasidosis diabetik (DKA) untuk pasien DM. Keton terbentuk di hati dari asam lemak bebas. Infeksi dari COVID-19 dapat mempercepat pemecahan lemak dan memicu ketosis, dengan perkembangan ketoasidosis lebih lanjut. Sebuah penelitian melaporkan bahwa pasien dengan ketosis cenderung memiliki risiko untuk menderita DMT2. Oleh karena itu, pasien non-DM dengan ketosis yang dapat diinduksi oleh COVID-19 harus mengontrol pola makan dan sering berolahraga untuk mengurangi risiko DM. DKA adalah komplikasi metabolik yang berpotensi fatal yang disebabkan oleh glukosa darah yang tidak terkontrol yang lebih sering terjadi pada penderita DMT1. Namun, bisa juga terjadi pada DMT2 dan infeksi virus. Temuan hiperglikemia dan ketoasidosis pada pasien COVID-19 telah menimbulkan pertanyaan apakah ada DM yang mendasari, terlepas dari apakah sudah dikenali sebelumnya. Ketoasidosis dapat terjadi secara independen dari hiperglikemia bahkan pada pasien yang tidak diobati dengan penghambat natrium / glukosa kotransporter SGLT2. Mekanisme kelainan metabolik ini melibatkan gangguan pemanfaatan glukosa serta penurunan sekresi insulin. Contoh fitur patofisiologis yang menonjol adalah adanya keterkaitan antara DM, penyakit bawaan, dan infeksi COVID-19 (Gambar 2) (8,9).



Gambar 2. Peran berbagai faktor yang menyebabkan terjadinya ketoasidosis dan hiperglikemia (9).

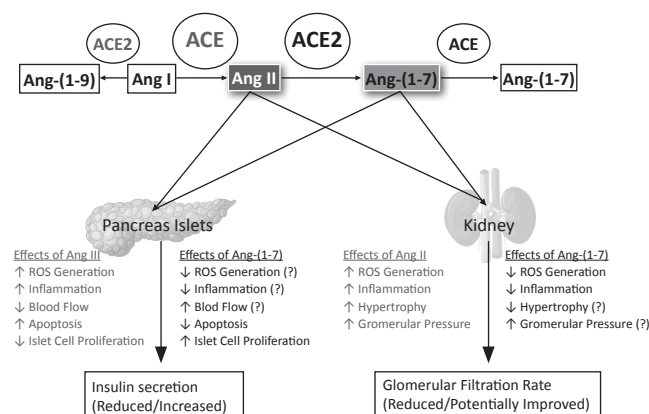
COVID-19 DAN PANKREATITIS

Data virologi terbaru dari Jerman dan China mengungkapkan kesamaan penting antara infeksi SARS-CoV-2 dan SARS-CoV-1, dan menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 menggunakan reseptor ACE2 yang sama dengan SARS-CoV-1 untuk masuk ke dalam sel inang. Reseptor ACE2 ini diekspresikan pada berbagai organ tubuh termasuk pankreas, bahkan reseptor ini diekspresikan lebih tinggi pada pankreas dibandingkan pada organ paru-paru (10,11). Infeksi langsung dari virus ini dapat menyebabkan terjadinya pankreatitis akut. Cedera pankreas ini dapat disebabkan oleh dua faktor yaitu, efek sitopatik langsung dari virus, atau akibat tidak langsung dari respons inflamasi sistemik yang parah yang disertai dengan disfungsi multiorgan dalam konteks penyakit COVID-19 yang parah. Sebuah data dari Liverpool, Inggris mengungkapkan bahwa dari 35 pasien yang datang dengan pankreatitis akut selama 6 minggu, 25 pasien negatif COVID-19 dan dikeluarkan. Dari 10 pasien tersisa yang positif COVID-19, 5 pasien dikeluarkan karena mereka menunjukkan etiologi yang jelas (misalnya, koledokolitiasis). 5 pasien yang tersisa adalah laki-laki, kelebihan berat badan atau obesitas, mengalami sakit perut, amilase sedikit meningkat, dan peradangan pankreas-duodenum dengan steatosis hati dari hasil CT-scan. Meskipun semua memiliki penanda inflamasi yang terus berlanjut, tidak ada yang mengalami kegagalan multiorgan sementara atau persisten. Tiga dari mereka memiliki onset baru DM sehingga membutuhkan suntikan insulin eksogen. Meskipun tidak satupun dari laporan ini membuktikan kausalitas, peran kerusakan virus sitopatik langsung pada organ pankreas tidak dapat diabaikan (12,13).

COVID-19 DAN ONSET BARU DM

Onset baru DM semakin sering bermunculan pada kasus infeksi COVID-19 pada orang dewasa tanpa riwayat DM sebelumnya. Peradangan, aktivasi sitokin dan resistensi insulin yang dihasilkan dapat menyebabkan stres hiperglikemi. COVID-19 juga dapat bertindak sebagai pemicu infeksi yang dapat mendekompensasi dan memicu DKA pada pasien COVID-19. Beberapa penelitian multisentral baru-baru ini dari Inggris menggambarkan peningkatan DMT1 onset baru pada pasien dewasa, dengan bukti infeksi atau paparan SARS-CoV-2 pada beberapa di antaranya. Virus ini tampaknya tidak hanya masuk melalui reseptor ACE2 tetapi juga menurunkan regulasi ekspresi ACE2 sedemikian rupa sehingga enzim tidak dapat memberikan efek perlindungan pada organ. Pelekatan virus SARS-COV-2 menyebabkan terjadi penurunan regulasi ACE2 pada permukaan sel. Infeksi dan replikasi virus yang berlanjut berkontribusi pada penurunan ekspresi ACE2 pada membran sel. Aktivitas sistem Renin-Angiotensin-Aldosterone (RAA) terhadap pankreas yang diakibatkan oleh obesitas,

peradangan, atau mekanisme lain seperti COVID-19 dapat menurunkan regulasi ekspresi ACE-2 dan meningkatkan Angiotensin II. Peningkatan dari angiotensin II ini dapat menyebabkan berbagai hal seperti peningkatan *reactive oxygen species* (ROS), inflamasi, peningkatan tekanan darah, dan penurunan proliferasi dari sel beta pankreas. Faktor tersebut dapat menjadi salah satu mekanisme untuk menginisiasi dan perkembangan kerusakan sel beta yang mengarah ke onset baru DM (Gambar 3) (14,15).



Gambar 3. Pengaruh ACE2 pada organ pankreas dan ginjal (15).

PENUTUP

Pengamatan dari pasien yang dirawat karena COVID-19 ditemukan memiliki perkembangan ke arah DM onset baru selama tinggal di rumah sakit. Perkembangan DM onset baru ini dapat melalui berbagai mekanisme seperti SARS-CoV-2 yang melekat langsung dengan reseptor ACE-2 sehingga menurunkan ekspresi reseptor ACE-2 di pankreas, dan juga karena adanya inflamasi sistemik yang menyebabkan terjadinya hiperglikemia dan peningkatan resistensi insulin. Sampai saat ini etiologi DM onset baru ini masih belum jelas oleh sebab itu dibutuhkan penelitian lebih lanjut. Namun demikian, hal ini dapat menjadi kewaspadaan kita bersama untuk memantau profil glikemik pada pasien yang mengalami COVID-19 sebagai bentuk antisipasi terjadinya efek jangka panjang COVID-19 berupa DM onset baru.

Matthew Justyn

Rujukan:

1. Pal R, Bhadada S. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):513-17.
2. Boddu S, Aurangabadkar G, Kuchay M. New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):2211-7.
3. Liao Y, Zheng J, Zheng C, Lu K, Chao Y. Novel Molecular Evidence Related to COVID-19 in Patients with Diabetes Mellitus. *J Clin Med*.

2020;9(12):3962.

4. Kassir R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. *Obes Rev*. 2020;21(6):e13034.
5. Carter S, Baranaukas M, Fly A. Considerations for Obesity, Vitamin D, and Physical Activity Amid the COVID-19 Pandemic. *Obes*. 2020;28(7):1176-7.
6. Sallard E, Lescure FX, Yazdanpanah Y, Mentre F, Peiffer-Smadja N. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antivir Res*. 2020;178:104791.
7. Zhou J, Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better blood glucose management in Wuhan, China. *Metabolism*. 2020;107:154216.
8. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID -19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1935-41.
9. Accili D. Can COVID-19 cause diabetes?. *Nature Metabolism*. 2021;3(2):123-125.
10. Yang J, Lin S, Ji X, Guo L. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2009;47(3):193-9.
11. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(9):2128-30.
12. Szatmary P, Arora A, Raraty MGT, Dunne DFJ, Baron RD, Halloran CM. Emerging phenotype of SARS-CoV2 associated pancreatitis. *Gastroenterology*. 2020. 159(4): 1551-4.
13. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic Injury Patterns in Patients With Coronavirus Disease 19 Pneumonia. *Gastroenterology*. 2020;159(1):367-370.
14. Boddu S, Aurangabadkar G, Kuchay M. New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):2211-7.
15. Katkar R, Madam N. Case series: COVID-19 infection causing new-onset diabetes mellitus?. *Endocrinol Metab Int J*. 2021;9(1): 16-8.

PERAN PEMERIKSAAN CHROMOSOMAL MICROARRAY UNTUK INFERTILITAS PADA PRIA

PENDAHULUAN

Infertilitas merupakan suatu kondisi kegagalan mencapai kehamilan setelah 12 bulan atau lebih dengan hubungan seksual tanpa pelindung. Di Indonesia kondisi ini menjadi salah satu masalah kesehatan utama yang memengaruhi 10-15% pasangan (1,2). Pada sekitar 50% kasus, infertilitas pria menjadi faktor penyebabnya, baik sendiri atau dalam kombinasi dengan penyebab wanita, dimana penyebab terbesarnya adalah masalah sperma, yakni 10-15% dari

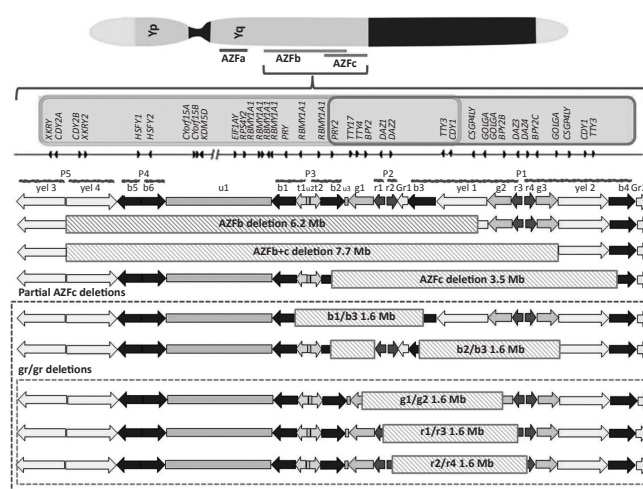
kasus tersebut disebabkan oleh azoospermia, dan 35% karena oligospermia (3). Infertilitas pada pria ini dapat disebabkan karena faktor termasuk disrupsi endokrin karena polusi lingkungan, radikal bebas, fisiologis, ataupun kelainan genetik (4). Penyebab infertilitas pria yang terkait genetik, dapat dilihat dari kualitas DNA sperma. Selain itu juga adanya kelainan kromosom seperti adanya mikrodelsi dari lengan panjang kromosom Y. Namun parameter saat ini yang digunakan untuk mendefinisikan infertilitas pada pria masih berdasarkan analisis sperma, dimana analisis ini hanya mewakili titik akhir dari mekanisme patofisiologis yang berbeda (5,6). Sehingga pengembangan teknologi tes diagnostik perlu untuk dilakukan sebagai pendekatan klinis dan diagnostik yang tepat untuk membantu penelusuran yang lebih tepat untuk kasus infertilitas pada pria.

HUBUNGAN FAKTOR GENETIK DAN INFERTILITAS PRIA

Proses spermatogenesis adalah proses biologis yang rumit yang dimulai dengan pembelahan mitosis spermatogonia menjadi spermatosit primer lalu mengalami pembelahan meiosis pertama untuk membentuk spermatosit sekunder. Selanjutnya setelah meiosis kedua, spermatosit sekunder ini menghasilkan sel haploid yang disebut spermatid bulat, yang selanjutnya membentuk spermatid memanjang yang akhirnya berdiferensiasi menjadi spermatozoa dewasa. Proses spermatogenesis tersebut bergantung pada banyak faktor seperti hormon, faktor sekretori lokal dan gen spesifik testis. Kecacatan pada salah satunya dapat menyebabkan gangguan spermatogenesis yang mengarah ke infertilitas pria. Terkait dengan gen spesifik testis, kromosom Y menyimpan gen yang bertanggung jawab untuk perkembangan testis, inisiasi dan pemeliharaan spermatogenesis di masa dewasa. Pada lengan panjang kromosom Y (Yq) mengandung banyak urutan amplikonik dan palindromik yang cenderung berekombinasi sendiri selama proses spermatogenesis sehingga rentan terjadinya delesi intra-kromosom. Delesi tersebut dapat menyebabkan *copy number variation* (CNV) dalam gen Y kromosom yang mengakibatkan infertilitas (7).

Secara sitogenetik, kromosom Y merupakan kromosom akrosentrik yang terdiri dari dua daerah pseudoautosomal (PARs), lengan pendek (Yp) dan lengan panjang (Yq) yang dipisahkan oleh sentromer. Daerah Pseudoautosomal [PAR1 dan PAR2] terletak di ujung terminal Y kromosom. Lengan panjang, Yq, terdiri dari eukromatin dan daerah heterokromatin yang tidak aktif secara genetik. Wilayah ini mengandung faktor azoospermia AZFa, AZFb dan AZFc (8).

Mikrodelsi pada lengan panjang kromosom Y telah diidentifikasi sebagai penyebab kegagalan spermatogenik sebesar 10-15% dari semua kasus azoospermia dan 5-10% oligospermia berat. Contohnya adanya delesi pada faktor azoospermia (AZF) pada kromosom Yq11.21-Yq11.23 (Gambar 1). Delesi berulang pada bagian tersebut, yang disebut dengan AZFa, AZFb, dan AZFc, yang terkait dengan keparahan klinis yang berbeda. Terjadinya delesi secara keseluruhan di lokus AZFc umumnya berhubungan dengan tingkat keparahan yang bervariasi, dari oligospermia berat hingga azoospermia, sementara apabila terjadi delesi yang parsial di 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 sulit untuk mengetahui penyebab terjadinya azoospermia maupun oligospermia, deteksi mikrodelsi ini dapat sebagai faktor risiko infertilitas. Berbeda dengan delesi AZFc, delesi AZFb yang disertai dengan delesi AZFc dapat menyebabkan azoospermia atau berhentinya proses pematangan sperma, kemudian apabila terjadi delesi AZFa ini berkaitan dengan sindrom pada sel Sertoli yang parah (7,9).



Gambar 1. Struktur organisasi gen AZF yang menggambarkan mikrodelsi (7).

PERKEMBANGAN PEMERIKSAAN PENUNJANG

Mikrodelsi AZF dianggap terkait dengan infertilitas pria, namun delesi pada gen tersebut terdeteksi pada heterogenitas 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. Salah satu pengembangan teknologi untuk mengetahui itu dengan analisis microarray kromosom

(*Chromosomal Microarray/CMA*) yang mampu menganalisis ribuan lokus secara bersamaan untuk mendeteksi CNV yang terkait dengan kromosom Y (6).

A. Pengertian *Chromosomal Microarray (CMA)*

Pemeriksaan CMA merupakan pemeriksaan yang dapat mengidentifikasi kelainan kromosom yang besar secara otomatis dan mudah serta dapat mendeteksi ketidakseimbangan kromosom submikroskopis. CMA menjadi teknologi yang mampu mengatasi keterbatasan dari pemeriksaan karyotipe tradisional yang tidak mampu mendeteksi kelainan kromosom dengan resolusi rendah dibawah 4-10 Mb yang merupakan ukuran normal dari 1 pita kromosom. Perkembangan CMA ini, mewakili susunan segmen DNA kecil yang berasal dari sampel keseluruhan genom, dapat untuk deteksi kelainan kromosom pada resolusi yang lebih tinggi secara otomatis, lebih cepat dan lebih akurat (10).

B. Peranan Pemeriksaan CMA untuk Infertilitas pada Pria

Adanya etiologi yang kompleks penyebab infertilitas pria ini, maka pengujian rutin dengan CMA disarankan pada kondisi kasus azoospermia non obstruktif dan oligospermia. Selain itu penegakan etiologi adanya mikrobelesi kromosom Y juga bisa dilakukan pada

kondisi testis primer yang digambarkan dengan kondisi endokrinologi, adanya peningkatan FSH namun untuk nilai LH dan testosteron dalam keadaan normal, seperti pada Gambar 2, anjuran investigasi diagnosis untuk faktor penyebab infertilitas pria (3).

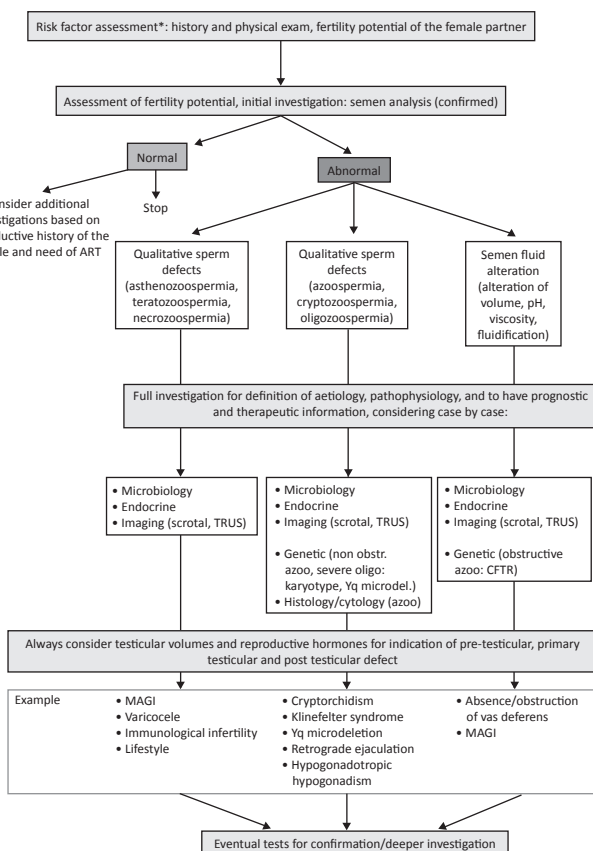
PENUTUP

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, skrining untuk mikrobelesi Yq akan membantu klinisi dalam menentukan penyebab infertilitas pria. Pengembangan teknologi laboratorium mutakhir saat ini yang dapat untuk mengetahui mikrobelesi pada kromosom Y yaitu *Chromosomal Microarray (CMA)* yang diketahui mampu mendeteksi kelainan kromosom besar dan juga kelainan kromosom submikroskopis sehingga mampu membantu penelusuran yang lebih tepat untuk kasus infertilitas pada pria dan memutuskan strategi manajemen rasional.

Siska Darmayanti

Rujukan:

1. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013;99(1):1-15.
2. Harzif AK, Santawi VPA, Wijaya S. Discrepancy in perception of infertility and attitude towards treatment options: Indonesian urban and rural area. *Reprod Health.* 2019;16:1-3.
3. Ferlin A, Foresta C. Infertility: Practical Clinical Issues for Routine Investigation of the Male Partner. *J Clin Med.* 2020;9(6):1-3.
4. Konsensus penanganan infertilitas: Himpunan Endokrinologi. Reproduksi dan Fertilitas Indonesia; 2013; 83:9.
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. Zhu Y, Hu L, Cao D, Ou X, Jiang M. Chromosomal microarray analysis of infertile men with azoospermia factor microdeletions. *Gene.* 2020;735:144389.
7. Colaco S, Modi D. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018; 16:14.
8. Hughes JF, Page DC. The Biology and Evolution of Mammalian Y Chromosomes. *Annu Rev Genet.* 2015;49:507-27.
9. 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;12(29):1189-98.
10. Rajcan-Separovic E. Chromosome microarrays in human reproduction. *Hum Reprod Update.* 2012;18(5):555-67.



Gambar 2. Skema sistematik diagnosis untuk infertilitas pada pria (3).

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 3/2021

Redaksi Kehormatan

Drs. Andi Wijaya, Ph.D.

Prof. Dr. dr. FX Budhianto Suhadi

Ketua Dewan Redaksi/Penanggung Jawab

Rina Triana, M.Farm., Apt.

Anggota Dewan Redaksi

Dr. Trilis Yulianti, M.Kes.

Elva Aprilia Nasution, S.Farm.

Siska Darmayanti, S.Si, M.Farm.

Gianni Yosephine, S.Si, M.Farm.

Ardian Susanto, M.Farm.

Matthew Justyn, 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