

Gen-gen pada Infertilitas Pria

Enrico G. Pairunan,¹ Janette M. Rumbajan,² Grace L. A. Turalaki²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

²Bagian Biologi Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia

Penulis Korespondensi: pairunanenrico@gmail.com

Abstract: The purpose of this study was to determine the genes in male infertility and their roles, as well as to determine the quality abnormalities of spermatozoa in male infertility caused by genetic mechanisms. This research is a literature review conducted by collecting literature on the Pubmed database using the keywords “Gene” and “Male Infertility”, as well as determined criteria. This study obtained 14 literatures according to the existing criteria. The genes in male infertility are WDR19, ADGRG2, CFTR, SPATA, DNAJB13, TDRD, CHD7, DNAAF6, DNAH9, FKBPL, CFAP47, and USP26. The abnormalities obtained were azoospermia, oligozoospermia, asthenoteratozoospermia, and oligoasthenoteratozoospermia. The mechanisms of the genes involved in the above disorders are gene mutations and hypermethylation. In conclusion, ADGRG2, CFTR, CHD7, FKBPL gene mutations and the TDRD gene group and hypermethylation of the SPATA gene group were found in men with infertility who had abnormalities in spermatozoa concentration (oligozoospermia or azoospermia). DNAJB13 and DNAH9 gene mutations were found in men with infertility who had decreased sperm motility (asthenozoospermia). WDR19, DNAAF6, CFAP47, and USP26 gene mutations were found in infertile men with decreased spermatozoa motility and morphology (asthenoteratozoospermia). The CFTR gene mutation was observed in men with infertility with decreased concentration, motility, and morphology of spermatozoa (oligoasthenoteratozoospermia).

Keyword: Gene; Male infertility; Spermatozoa concentration; Spermatozoa motility; Spermatozoa morphology

Abstrak: Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gen-gen pada infertilitas pria beserta peranannya, serta mengetahui kelainan kualitas spermatozoa pada infertilitas pria yang disebabkan mekanisme genetika. Penelitian ini merupakan studi pustaka (*literature review*) yang dilakukan dengan mengumpulkan literatur pada database *Pubmed* menggunakan kata kunci “Gene” and “Male infertility”, serta kriteria yang ditentukan. **Hasil:** Penelitian ini mendapatkan 14 literatur sesuai kriteria yang ada. Gen - gen pada infertilitas pria adalah *WDR19*, *ADGRG2*, *CFTR*, *SPATA*, *DNAJB13*, *TDRD*, *CHD7*, *DNAAF6*, *DNAH9*, *FKBPL*, *CFAP47*, dan *USP26*. Kelainan yang didapatkan adalah azoospermia, oligozoospermia, asthenozoospermia, asthenoteratozoospermia, dan oligoasthenoteratozoospermia. Mekanisme pada gen yang terlibat pada kelainan diatas adalah mutasi gen dan hipermetilasi. Sebagai simpulan, mutasi gen *ADGRG2*, *CFTR*, *CHD7*, *FKBPL* dan kelompok gen *TDRD* serta hipermetilasi kelompok gen *SPATA* didapatkan pada pria dengan infertilitas yang mengalami kelainan pada konsentrasi spermatozoa (*oligozoospermia* atau *azoospermia*). Mutasi gen *DNAJB13* dan *DNAH9* ditemukan pada pria dengan infertilitas yang mengalami penurunan motilitas spermatozoa (*asthenozoospermia*). Mutasi gen *WDR19*, *DNAAF6*, *CFAP47*, dan *USP26* ditemukan pada pria infertil dengan penurunan motilitas dan morfologi spermatozoa (*asthenoteratozoospermia*). Adapun mutasi gen *CFTR* diamati pada pria yang mengalami infertilitas dengan penurunan konsentrasi, motilitas, dan morfologi spermatozoa (*oligoasthenoteratozoospermia*).

Kata Kunci: Gen; Infertilitas pria; Konsentrasi spermatozoa; Motilitas spermatozoa; Morfologi spermatozoa.

PENDAHULUAN

Infertilitas merupakan penyakit yang ditandai dengan kegagalan dalam mencapai kehamilan setelah satu tahun pasca melakukan hubungan seksual tanpa menggunakan alat kontrasepsi.¹ Masalah infertilitas menjadi perhatian penting dalam hubungan suami-istri. Selain menimbulkan dampak medis, infertilitas juga menimbulkan masalah dalam bidang ekonomi dan psikologis pada pasangan suami-istri pada saat melakukan evaluasi dan pengobatan yang panjang.²

Infertilitas menjadi permasalahan yang dihadapi oleh seluruh dunia. Pada tahun 2010 terdapat 48,5 juta pasangan di seluruh dunia yang mengalami infertilitas dari data tersebut 19,2 juta pasangan tidak dapat memiliki anak pertama dan 29,3 juta pasangan tidak dapat memiliki anak tambahan.³ Berdasarkan dari Badan Pusat Statistik (BPS) terjadi peningkatan setiap tahunnya terhadap kejadian infertilitas di Indonesia, pada tahun 2013 prevalensi pasangan infertilitas sebesar 15 – 25 % dari keseluruhan pasangan di Indonesia.⁴

Infertilitas dapat ditemukan baik pada laki-laki, perempuan maupun keduanya. Masalah infertilitas sering dikaitkan dengan masalah pada perempuan, padahal kontribusi pria pada infertilitas ditemukan pada 45 – 50 % kasus infertilitas.⁵ Infertilitas pada pria dapat disebabkan oleh beberapa kondisi seperti ketidak seimbangan hormon dan kelainan pada sperma.⁶ Sekitar 50% dari semua kasus infertilitas pada pria masih belum diketahui penyebabnya. Masalah genetik dapat menjelaskan beberapa kasus dari kejadian idiopatik pada infertilitas pria.⁷

Berkembangnya ilmu pengetahuan dan teknologi membuat masalah genetik terbukti menjadi salah satu faktor yang menyebabkan infertilitas pria. Sekitar 15 – 30 % kasus infertilitas pria disebabkan oleh masalah genetik.⁸ *Azoospermia* berkontribusi sebesar 25% pada infertilitas pria yang disebabkan oleh masalah genetik.⁹ Terdapat beberapa gen yang berperan dalam infertilitas pria. Penelitian yang dilakukan oleh Zhu, et al (2018) menemukan mutasi pada gen *Polyamine Modulated Factor 1 Binding Protein 1 (PMFBP1)* menyebabkan infertilitas pria dengan *acephalic spermatozoa syndrome*.¹⁰ Selain gen tersebut masih terdapat beberapa gen lain yang terkait dengan kejadian infertilitas pada pria. Berdasarkan temuan yang ada, peneliti

tertarik untuk mengetahui lebih lanjut mengenai peranan gen dalam kejadian infertilitas pria

METODE PENELITIAN

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian pustaka (literature review). Penelitian ini mengumpulkan data kepustakaan yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Pengumpulan data dilakukan dengan mengakses secara daring database Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Pencarian literatur menggunakan kata kunci "Gene" AND "Male Infertility" pada advanced search berdasarkan judul dan abstrak didapatkan 2114 literatur. Setelah itu, hasil pencarian menggunakan filter yang tersedia pada Pubmed diberikan pembatasan sesuai kriteria inklusi dan eksklusi yaitu: rentang waktu 2020-2021; literatur dalam bahasa inggris; dan literatur terkait pria. Hasilnya didapatkan 84 artikel. Selanjutnya, literatur diakses secara full text, hasilnya 14 literatur yang ditinjau dalam penelitian ini.

HASIL PENELITIAN

Sebanyak empat belas literatur yang didapatkan setelah melalui tahap seleksi. Informasi tentang gen dan pengaruhnya terhadap kualitas spermatozoa yang didapatkan dari masing-masing literatur disajikan pada Tabel 1. Delapan literatur menunjukkan abnormalitas gen pada penurunan konsentrasi spermatozoa (*Azoospermia* dan *Oligozoospermia*), dua literatur menunjukkan abnormalitas gen pada penurunan motilitas spermatozoa (*Asthenozoospermia*), terdapat empat literatur yang menunjukkan abnormalitas gen pada penurunan motilitas spermatozoa maupun morfologi spermatozoa (*Asthenoteratozoospermia*), dan terdapat satu literatur yang menunjukkan abnormalitas gen pada penurunan konsentrasi, motilitas, dan morfologi spermatozoa (Tabel 1)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Ni X, et al (2020) terhadap 65 individu asthenoteratozoospermia didapatkan satu individu dengan mutasi homozigot gen *WDR19* (c.A3811G, p.K1271E). Pada pemeriksaan semen didapatkan penurunan *progressive rate* mendekati nol dan gambaran multipel abnormalitas morfologi flagela spermatozoa antara lain, melingkar (52 %),

pendek (15,5 %), *angulation* (12 %), tanpa flagela (4,5 %), dan *irregular calibre* (2,5 %).¹¹

Penelitian yang dilakukan oleh Pagin A, et al (2020) menemukan adanya enam mutasi baru gen *ADGRG2* pada pria dengan *Congenital Absence of Vas Deferens* (CAVD) dengan azoospermia, meliputi c.251C>G (p.Ser84*), c.1013delC (p.Pro338Hisfs*4), c.1460delG (p.Gly487Alafs*9), c.2096dupT (p.Phe700Ilefs*29), c.2473C>T (p.Arg825*), dan c.1731_1839 + 373del (p.Asn578Thrfs*12).¹² Pada penelitian yang dilakukan oleh Wu H, et al (2020) juga menemukan adanya mutasi hemizigot *loss-of-function* gen *ADGRG2* (c.G118T: p.Glu40*) pada pria dengan *Congenital Bilateral Absence of Vas Deferens* (CBVAD). CBVAD adalah suatu kegagalan terbentuknya kedua saluran *Vas Deferens* pada pria.¹³

Penelitian yang dilakukan oleh Almaghamsi T, et al (2020) terhadap 50 pria Arab Saudi dengan *azoospermia* dan *oligoasthenoteratozoospermia* didapatkan 10 varian gen *CFTR* pada empat pria dengan *azoospermia* dan tiga pria dengan *oligoasthenoteratozoospermia* berat yaitu: c.1408G>A, c.4389G>A, c.2562T>G, c.869+11C>T, c.2909-92G>A, c.3469-65C>A, c.1210-6delT, c.1210-6T>A, c.2988+1G>A, dan c.1210-13GT>TG.¹⁴ Varian gen *CFTR* juga ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Gaikwad A, et al (2021) pada 53 CBAVD pria dengan *azoospermia* di India, terdapat 20 varian gen *CFTR* yang terdeteksi yaitu: delapan *missense* varian, dua varian *splice-site*, dan sepuluh mutasi.¹⁵

Pada penelitian yang dilakukan oleh Sujit KM, et al (2020) terhadap 30 pria dengan *oligozoospermia* didapatkan hipermetilasi yang signifikan pada gen *SPATA* (*SPATA4* ($p<0,0008$), *SPATA5* ($p=0,009$), dan *SPATA6* ($p<0,0005$)).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Li WN, et al (2020) terhadap 92 pria dengan idiopatik *asthenozoospermia*. Mutasi c.106T>C gen *DNAJB13* ditemukan pada 9 dari 92 pria dengan idiopatik *asthenozoospermia* (10 %). Pada pria dengan mutasi gen *DNAJB13* menunjukkan spermatozoa imotil yang disebabkan oleh defek pada bagian flagela spermatozoa.¹⁷

Pada penelitian oleh Babakhanzadeh E, et al (2020), terhadap pria 80 pria dengan *non-obstructive azoospermia* (*hypospermatogenesis* (HP), *maturational arrest* (MA), dan *sertoli cell-only syndrome* (SCOS)) ditemukan ekspresi yang rendah dari gen *TDRD* pada pria dengan SCOS ($p<0,001$); *TDRD1* dan

TDRD9 pada pria dengan MA ($p<0,001$); *TDRD5* pada HP, SCOS, dan MA ($p<0,001$); dan *TDRD12* pada pria dengan HP ($p<0,001$).¹⁸

Pada penelitian oleh Li L, et al (2020) terhadap 200 pria dengan *azoospermia* dan 120 pria dengan *oligozoospermia*, didapatkan tiga varian gen *CHD7* pada tiga pria (0,94%). Dua varian patogenik yaitu; c.3464G>A (p.R1155H) dan c.4516G>A (p.G1506S). Varian *CHD7* ditemukan pada pria dengan *oligozoospermia* berat dan tidak pada pria dengan *azoospermia*.¹⁹

Pada penelitian oleh Wang Y, et al (2020) menemukan satu varian hemizigot *frameshift* (c.319_329del: p.R107fs) dan satu varian hemizigot *missense* (c.290G>T: p.G97V) gen *DNAAF6*. Pada pemeriksaan semen didapatkan pria *asthenoteratozoospermia* berat dengan imotil spermatozoa. Pada pria dengan mutasi *DNAAF6* menunjukkan gambaran abnormalitas morfologi flagela spermatozoa meliputi ekor pendek, melingkar, dan melengkung.²⁰

Pada penelitian yang dilakukan oleh Tang D, et al (2021) menemukan adanya varian gen *DNAH9*. Varian gen yang ditemukan pada pria dengan *asthenozoospermia* berat (c.302dupT, p.Leu101fs*47; c.6956A>G; c.6294T>A, p.Phe2098Leu; c.10571T>A, p.Leu3524Gln). Pria dengan varian gen *DNAH9* menunjukkan proporsi spermatozoa progresif yang kurang dari 1% dengan tanpa adanya kelainan secara morfologi.²¹

Penelitian yang dilakukan oleh Sengun DA, et al (2021) terhadap 30 pria dengan *azoospermia* menemukan adanya mutasi pada gen *FKBPL*, yaitu: mutasi *missense* c.90G>A pada tiga pria, mutasi *missense* c.28A>G pada satu pria, dan mutasi insersi TCTCATAAGTCT c.229_240dup pada dua pria. Mutasi *missense* c.28A>G dan c.90G>A dikategorikan ringan dan dapat ditoleransi dikarenakan tidak menimbulkan kerusakan pada fungsi protein. Selain itu, mutasi insersi TCTCATAAGTCT c.229_240dup di ekson 2 *FKBPL* merupakan satu-satunya mutasi yang mengganggu struktur normal dan fungsi protein *FKBPL*.²²

Pada penelitian yang dilakukan oleh Liu C, et al (2021) terhadap empat pria dengan *asthenoteratozoospermia* didapatkan adanya varian hemizigot *missense* gen *CFAP47* (c.7154T>A, p.Ile2385Asn; c.5224A>G, p.Ser1742Gly; dan c.8668C>A, p.Pro2890Thr) dan satu delesi pada seluruh regio Xp.21.1 yang menghilangkan seluruh *CFAP47*.²³

Tabel 1. Gen dan Kualitas Spermatozoa Setiap Literatur

No.	Gen	Kualitas spermatozoa	Peneliti/ tahun/ tempat	Sampel/ design study
1	<i>WDR19</i>	<i>Asthenoteratozoospermia</i>	Ni X, Wang J, Lv M, et al ^{11/} 2020/ <i>China</i>	Manusia/ <i>Case control</i>
2	<i>ADGRG2</i>	<i>Azoospermia</i>	Pagin A, Bergougnoux A, Girodon E, et al ^{12/} 2020/ <i>France</i>	Manusia/ <i>Cohort</i>
3	<i>ADGRG2</i>	<i>Azoospermia</i>	Wu H, Gao Y, Ma C, et al ^{13/} 2020/ <i>China</i>	Manusia/ <i>Cross-sectional</i>
4	<i>CFTR</i>	<i>Azoospermia & Oligoasthenoteratozoospermia</i>	Almaghamsi T, Iqbal N, Al-esaai NA, et al ^{14/} 2020/ <i>Saudi Arabia</i>	Manusia/ <i>Cross-sectional</i>
5	<i>CFTR</i>	<i>Azoospermia</i>	Gaikwad A, Khan S, Kadam S, et al ^{15/} 2021/ <i>India</i>	Manusia/ <i>Case control</i>
6	<i>SPATA</i>	<i>Oligozoospermia</i>	Sujit KM, Singh V, Trivendi S, et al ^{16/} 2020/ <i>India</i>	Manusia/ <i>Case control</i>
7	<i>DNAJB13</i>	<i>Asthenozoospermia</i>	Li WN, Zhu L, Jia MM, et al ^{17/} 2020/ <i>China</i>	Manusia/ <i>Case control</i>
8	<i>TDRD</i>	<i>Azoospermia</i>	Babakhanzadeh E, Khodadadian A, Rostami S, et al ^{18/} 2020/ <i>Iran</i>	Manusia/ <i>Case control</i>
9	<i>CHD7</i>	<i>Oligozoospermia</i>	Li L, Wang R, Yu Y, et al ^{19/} 2020/ <i>China</i>	Manusia/ <i>Cross-sectional</i>
10	<i>DNAAF6</i>	<i>Asthenoteratozoospermia</i>	Wang Y, Tu C, Nie H, et al ^{20/} 2020/ <i>China</i>	Manusia/ <i>Case control</i>
11	<i>DNAH9</i>	<i>Asthenozoospermia</i>	Tang D, Sha Y, Gao Y, et al ^{21/} 2021/ <i>China</i>	Manusia/ <i>Case control</i>
12	<i>FKBPL</i>	<i>Azoospermia</i>	Sengun DA, Tanoglu GE, Ulucan H ^{22/} 2021/ <i>Turkey</i>	Manusia/ <i>Case control</i>
13	<i>CFAP47</i>	<i>Asthenoteratozoospermia</i>	Liu C, Tu C, Wang L, et al ^{23/} 2021/ <i>China & Australia</i>	Manusia/ <i>Cohort</i>
14	<i>USP26</i>	<i>Asthenoteratozoospermia</i>	Liu C, Shen Y, Shen Q, et al ^{24/} 2021/ <i>China</i>	Manusia/ <i>Cohort</i>

Pada penelitian yang dilakukan oleh Liu C, et al (2021) terhadap 150 pria dengan *asthenoteratozoospermia* menemukan adanya dua varian hemizigot *missense* gen *USP26* (c.2473C>G, p.Arg825Gly dan c.2396A>G, p.Asn799Ser). Ekspresi *USP26* ditemukan menurun pada pria dengan varian hemizigot *missense* gen *USP26*.²⁴

BAHASAN

Terdapat beberapa gen yang abnormalitasnya terkait dengan kejadian infertilitas pria. Berdasarkan *review* pada tahun 2019 menyebutkan beberapa gen yang mutasinya terkait dengan *azoospermia* seperti *CFTR*, *TEX11*, *ADGRG2*, *SYCE1*, dan

TDRD9.²⁵ Selain itu, pada suatu *review* pada tahun 2018 menyebutkan bahwa abnormalitas gen *DNAI1*, *DNAH5*, *Tekt2*, dan *CRISP2* ditemukan pada penurunan motilitas spermatozoa (*asthenozoospermia*).²⁶ Pada *review* yang lain menyebutkan pada tahun 2015 menyebutkan terdapat beberapa gen seperti *SPATA16*, *PICK1*, dan *DPY19L2* yang abnormalitasnya ditemukan pada penurunan morfologi spermatozoa (*teratozoospermia*).²⁷

Gen *WD Repeat Domain 19 (WDR19)* terletak pada kromosom 4p14 mengkode protein *Intraflagellar Transport Protein 144 (IFT144)* yang tersusun dari 1342 asam amino.^{11,28} Pada mutasi gen *WDR19* didapatkan kerusakan pada struktur mikrotubulus spermatozoa. *WDR19*

diekspresikan pada bagian leher dan flagela spermatozoa. Namun, pada mutasi gen *WDR19* tidak ditemukan adanya ekspresi *WDR19* pada spermatozoa. Mutasi *WDR19* menyebabkan ekspresi abnormal dari protein IFT, yang mengakibatkan kerusakan dan disorganisasi struktur mikrotubulus pada flagela. Pada mutasi *WDR19* ditemukan gambaran abnormal pada morfologi spermatozoa antara lain, melingkar, pendek, *angulation*, tanpa flagela, dan *irregular calibre*. Kelainan pada ekor spermatozoa tersebut membuat terjadi penurunan motilitas spermatozoa pada individu dengan *asthenoteratozoospermia*.¹¹

Gen *Adhesion G Protein-Coupled Receptor G2 (ADGRG2)* terletak pada kromosom Xp22.13.²⁹ *ADGRG2* mengkodekan salah satu *G protein-coupled receptor* yang berperan sebagai protein transmembran spesifik epididimis.²⁹ Terjadi penurunan ekspresi *ADGRG2* pada jaringan epididimis pria dengan mutasi *ADGRG2*. *ADGRG2* merupakan salah satu gen yang menyebabkan CBAVD, yang merupakan penyebab utama dari *abstructive azoospermia*. *ADGRG2* terlibat dalam mengontrol keseimbangan elektrolit dan air dalam saluran eferen. Reabsorpsi cairan yang tidak teratur pada saluran eferen akan mengakibatkan obstruksi dengan statis spermatozoa pada saluran eferen.^{12,13}

Gen *CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)* terletak pada kromosom 7q31.2 dan mengkode protein CFTR yang berperan dalam mengatur ion klorida melewati membran sel epitel.^{14,15,30} varian *splice-site* pada gen *CFTR* menyebabkan terjadinya kesalahan dalam penyambungan protein sehingga mengakibatkan kerusakan pada protein CFTR yang diekspresikan. Peranan gen *CFTR* pada *oligoasthenoteratozoospermia* masih belum diketahui. Abnormalitas *CFTR* dapat menyebabkan CBAVD yang berakibat pada *azoospermia*.¹⁵ *CFTR* terlibat dalam pengaturan proliferasi dan diferensiasi sel epitel saluran pria. Degenerasi Vas Deferens sebagian besar disebabkan oleh gangguan morfogenik dan diferensiasi sel epitel saluran pria. Pada CBAVD, tidak adanya saluran *Vas Deferens* mengakibatkan spermatozoa yang telah diproduksi di testis tidak dapat dikeluarkan. Hal ini membuat tidak adanya spermatozoa pada cairan ejakulat. Sedangkan peran gen *CFTR* terhadap penurunan motilitas dan morfologi spermatozoa masih belum diketahui.³¹

Kelompok gen *Spermatogenesis-*

Associated (SPATA) mempunyai peran penting pada proses spermatogenesis, maturasi spermatozoa, dan fertilisasi. Gen *SPATA4* terletak pada kromosom 4q43.2.³² *SPATA4* berperan dalam modulasi proliferasi sel Sertoli. Sel Sertoli menghasilkan berbagai faktor penting dalam perkembangan sel germinal. Hipermetilasi pada regio promotor *SPATA4* mengakibatkan rendahnya level transkripsi *SPATA4* dan inadekuat produksi spermatozoa. Gen *SPATA5* terletak pada kromosom 4q28.1.³³ *SPATA5* berperan dalam morfogenesis mitokondria selama spermatogenesis awal. Terganggunya produksi spermatozoa diakibatkan oleh penurunan ekspresi gen oleh hipermetilasi *SPATA5*. Gen *SPATA6* terletak pada kromosom 1p33.³⁴ Supresi *SPATA6* dapat menghambat proliferasi sel dan mengaktifkan apoptosis pada *Testicular Germ Cell Tumors (TGCTs)*.¹⁶

Hipermetilasi DNA merupakan mekanisme epigenetika, yang menyebabkan perubahan ekspresi yang bukan disebabkan perubahan pada sekuens DNA. Hipermetilasi pada DNA dapat mengakibatkan terhambatnya pengikatan protein *CCCTC-binding factor (CCTF)* pada sekuens DNA. Pengikatan protein CCTF ini pada sekuens DNA berfungsi untuk menghambat overaktivasi gen. Selain itu, metilasi DNA pada daerah promotor gen juga menyebabkan penekanan ekspresi gen.³⁵ Hipermetilasi pada kelompok gen *SPATA* mengakibatkan gangguan pada proses spermatogenesis. Hipermetilasi *SPATA4* menekan fungsinya dalam modulasi proliferasi sel Sertoli yang penting dalam perkembangan sel germinal sehingga mengakibatkan produksi spermatozoa yang inadekuat. Hipermetilasi *SPATA5* yang menekan perannya dalam morfogenesis mitokondria dan spermatogenesis awal, menyebabkan terganggunya produksi spermatozoa. Demikian juga hipermetilasi pada *SPATA6*, menyebabkan berkurangnya produksi spermatozoa.¹⁶ Produksi spermatozoa yang berkurang menyebabkan penurunan konsentrasi spermatozoa yaitu oligozoospermia.

Gen *DnaJ Heat Shock Protein Family Member 13 (DNAJB13)* terletak pada kromosom 11q13.4.³⁶ Motilitas abnormal (*asthenozoospermia*) pada sebagian besar spermatozoa dengan mutasi *DNAJB13* disebabkan oleh menurunnya protein yang dikode gen *DNAJB13* yaitu HSP40/DnaJ tipe II yang diekspresikan secara kuat di bagian

ekor spermatozoa. Keadaan ini berhubungan dengan defek bagian ekor spermatozoa yang berfungsi sebagai alat gerak spermatozoa.^{17,36}

Kelompok gen *Tudor Domain-Containing (TDRD)* memiliki peran yang penting dalam proses spermatogenesis. Gen *TDRD1* terletak pada kromosom 10q25.3. *TDRD1* mengkode protein yang berfungsi dalam menekan transposon selama proses awal meiosis.^{18,37} Transposon merupakan urutan DNA yang dapat mengubah posisinya dalam satu kromosom atau antar kromosom, proses ini dapat menyebabkan mutasi dan polimorfisme genetik.³⁸ Polimorfisme genetik adalah terjadinya beberapa alel dengan lebih dari dua frekuensi alel lebih besar dari 1% dan terdapat pada lokus. Frekuensi alel merupakan proporsi alel tertentu dari semua alel di lokus pada individu dalam populasi tertentu.³⁹

Gen *TDRD5* terletak pada kromosom 1q25.2.⁴⁰ *TDRD5* memiliki peran yang penting pada seluruh proses spermatogenesis. Penurunan ekspresi dari *TDRD5* menyebabkan tidak adanya spermatozoa, depresi transposon, dan infertilitas. Gen *TDRD9* terletak pada kromosom 14q32.33.⁴¹ Seperti *TDRD1*, *TDRD9* memiliki peran yang sama pada proses meiosis. Gen *TDRD12* terletak pada kromosom 19q13.11.⁴² *TDRD12* berperan dalam pepadatan nukleus spermatozoa dan pertukaran histon-protamin yang penting dalam diferensiasi spermatid menjadi spermatozoa.¹⁸ Berdasarkan fungsinya yang vital dalam proses spermatogenesis, mutasi pada kelompok gen *TDRD* menyebabkan terjadinya keadaan *azoospermia*.

Gen *Chromodomain Helicase DNA-Binding Protein 7 (CHD7)* terletak pada kromosom 8q12.2.⁴³ Mutasi pada *CHD7* berhubungan dengan *Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism (CHH)*. Hal ini dapat mengakibatkan terjadinya penurunan produksi pada hormon yang menyebabkan terjadinya penurunan pada produksi spermatozoa. Pada mutasi *CHD7* ditemukan kadar testosteron yang rendah, tetapi kadar FSH dan LH yang normal. *Oligozoospermia* pada pria dengan varian *CHD7* mungkin terkait dengan kadar hormon. Selain itu, volume testis pada pria dengan varian *CHD7* lebih kecil dibandingkan pria normal.¹⁹

Gen *Dynein Axonemal Assembly Factor 6 (DNAAF6)* terletak pada kromosom Xq22.3, terdiri atas 8 ekson dan mengkode protein yang terdiri atas 214 asam amino.^{20,44}

DNAAF6 berperan dalam proses pembentukan flagela spermatozoa dan perakitan *inner dynein arm (IDA)* sitoplasma spermatozoa). *DNAAF6* pada spermatozoa normal terlokalisasi di bagian tengah flagela, tetapi tidak ditemukan pada spermatozoa dengan mutasi *DNAAF6*. Pada spermatozoa pria dengan varian *DNAAF6* menunjukkan tidak adanya *outer dynein arm (ODA)* dan IDA pada flagela spermatozoa. Mutasi pada *DNAAF6* dapat mengakibatkan menurunnya protein yang diekspresikan oleh *DNAAF6*. Hal ini mengakibatkan terganggunya proses pembentukan flagela spermatozoa. Kelainan morfologi pada ekor spermatozoa tersebut yang menyebabkan terganggunya motilitas spermatozoa (*asthenoteratozoospermia*).²⁰

Gen *Dynein Axonemal Heavy Chain 9 (DNAH9)* terletak pada kromosom 17p12.⁴⁵ Pada mutasi *DNAH9* terjadi penurunan ekspresi protein yang dihasilkan. Gen *DNAH9* mengekspresikan protein yang berperan sebagai komponen inti ODA pada cilia dan flagel serta tinggi ditemukan pada bagian ekor spermatozoa. *Dynein axonemal* menempel pada mikrotubulus dan berperan dalam menghidrolisis ATP yang penting dalam pergerakan silia dan flagel.⁴⁵ Gangguan pada protein tersebut dapat mengakibatkan terjadinya penurunan pada motilitas spermatozoa dikarenakan perannya yang penting dalam hidrolisis ATP untuk pergerakan silia dan flagel.²¹

Gen *FK506-Binding Protein Like (FKBPL)* terletak pada kromosom 6p21.3. *FKBPL* diekspresikan pada sel Sertoli dan sel Leydig dalam testis. Variasi pada gen ini dapat mengganggu sinyal *Androgen Receptor (AR)* yang akan berdampak pada proses spermatogenesis. Terganggunya pembentukan hormon tersebut mengakibatkan terganggunya pembentukan spermatozoa yang dapat berakibat pada terjadinya *azoospermia*.²²

Gen *Cilia and Flagella Associated Protein 47 (CFAP47)* terletak pada kromosom Xp21.1.⁴⁶ *CFAP47* tinggi diekspresikan di dalam testis dan mengkode protein terkait silia dan flagela. Mutasi pada *CFAP47* akan mengakibatkan gangguan pada protein yang diekspresikan. Pada mutasi *CFAP47* ditemukan kelainan morfologi pada flagela spermatozoa, yaitu; tidak adanya flagela, pendek, bengkok, dan *irregular caliber*. Abnormalitas pada bentuk flagela spermatozoa dapat mengganggu motilitas spermatozoa dimana terjadi penurunan signifikan *progressive motility* spermatozoa

yaitu pada *asthenoteratozoospermia*.²³

Gen *Ubiquitin Specific Peptidase 26 (USP26)* terletak pada kromosom Xq26.2.⁴⁷ Gen *USP26* diekspresikan pada testis dan mengkode enzim Deubiquitinating. Enzim Deubiquitinating berperan penting dalam mengatur aktivitas selular dan pergantian protein selama proses spermatogenesis, seperti: penggantian histon oleh protamin, apoptosis sel germinal, proliferasi mitosis, dan diferensiasi sel spermatogonial. Pada mutasi hemizigot *USP26* didapatkan penurunan *progressive motility* spermatozoa dan abnormalitas morfologi spermatozoa, antara lain: tidak adanya flagela, flagela pendek, flagela melingkar, dan kepala spermatozoa yang tipis. Selain itu, ditemukan juga defek parsial atau hilangnya akrosom pada bagian spermatozoa dan disorganisasi dalam aksonemal atau struktur periaksonema mikrotubulus spermatozoa. Dikarenakan peran flagel yang penting dalam motilitas spermatozoa, maka kelainan pada flagel spermatozoa akan mengakibatkan penurunan pada motilitas spermatozoa (*asthenoteratozoospermia*).²⁴

Pilihan terapi yang dapat dilakukan pada pria dengan azoospermia, oligozoospermia, asthenoteratozoospermia, dan asthenozoospermia adalah *Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI)*. Pada ICSI, sel spermatozoa akan secara langsung diinjeksikan kedalam sel telur. Pada literatur yang ditinjau menunjukkan hasil yang baik pada penggunaan metode ICSI.^{11,13,15,17,20,21,23,24}

SIMPULAN

Mutasi gen *ADGRG2*, *CFTR*, *CHD7*, *FKBPL* dan kelompok gen *TDRD* serta hipermetilasi kelompok gen *SPATA* didapatkan pada pria dengan infertilitas yang mengalami kelainan pada konsentrasi spermatozoa (*oligozoospermia* atau *azoospermia*). Mutasi gen *DNAJB13* dan *DNAH9* ditemukan pada pria dengan infertilitas yang mengalami penurunan motilitas spermatozoa (*asthenozoospermia*). Mutasi gen *WDR19*, *DNAAF6*, *CFAP47*, dan *USP26* ditemukan pada pria infertil dengan penurunan motilitas dan morfologi spermatozoa (*asthenoteratozoospermia*). Adapun mutasi gen *CFTR* diamati pada pria yang mengalami infertilitas dengan penurunan konsentrasi, motilitas, dan morfologi spermatozoa (*oligoasthenoteratozoospermia*).

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril* [Internet]. 2017;108:393–406. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>
2. Soegiharto Soebijanto. Konsensus Penanganan Infertilitas. Konsensus penanganan infertil. 2013;
3. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS Med*. 2012;9:1–12.
4. Indarwati I, Budihastuti UR, Dewi YLR. Analysis of Factors Influencing Female Infertility. *J Matern Child Heal*. 2017;02:150–61.
5. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, et al. European association of urology guidelines on male infertility: The 2012 update. *Eur Urol*. 2012;62:324–32.
6. Benksim A, Elkhoudri N, Ait Addi R, Baali A, Cherkaoui M. Difference between primary and secondary infertility in morocco: Frequencies and associated factors. *Int J Fertil Steril*. 2018;12:142–6.
7. Kuroda S, Usui K, Sanjo H, Takeshima T, Kawahara T, Uemura H, et al. Genetic disorders and male infertility. *Reprod Med Biol*. 2020;19:314–22.
8. Shamsi MB, Kumar K, Dada R. Genetic and epigenetic factors: Role in male infertility. *Indian J Urol*. 2011;27:110–20.
9. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2018;15:369–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41585-018-0003-3>
10. Zhu F, Liu C, Wang F, Yang X, Zhang J, Wu H, et al. Mutations in *PMFBP1* Cause Acephalic Spermatozoa Syndrome. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2018;103:188–99. Available from:

- <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.06.010>
11. Ni X, Wang J, Lv M, Liu C, Zhong Y, Tian S, et al. A novel homozygous mutation in WDR19 induces disorganization of microtubules in sperm flagella and nonsyndromic asthenoteratospermia. 2020;1431–9.
 12. Pagin A, Bergougnoux A, Girodon E, Willoquaux C, Kesteloot M, Raynal C, et al. Novel ADGRG2 truncating variants in patients with X-linked congenital absence of vas deferens. 2020;618–24.
 13. Wu H, Gao Y, Ma C, Shen Q, Wang J, Lv M, et al. A novel hemizygous loss-of-function mutation in ADGRG2 causes male infertility with congenital bilateral absence of the vas deferens. 2020;1421–9.
 14. Almaghamsi T, Iqbal N, Al-esaei NA, Mohammed M, Eddin Z, Ghurab F, et al. original article. 2020;321–9.
 15. Gaikwad A, Khan S, Kadam S, Shah R, Kulkarni V, Kumaraswamy R, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related male infertility: Relevance of genetic testing & counselling in Indian population. 2021;575–83.
 16. Sujit KM, Singh V, Trivendi S, Singh K, Gupta G, Rajender S. Increased DNA methylation in the spermatogenesis-associated (SPATA) genes correlates with infertility. 2020;602–9.
 17. Li WN, Zhu L, Jia MM, Yin SL, Lu GX, Liu G. Missense mutation in DNAJB13 gene correlated with male fertility in asthenozoospermia. 2020;299–306.
 18. Babakhanzadeh E, Khodadadian A, Rostami S, Alipourfard I, Aghaei M, Nazari M, et al. Testicular expression of TDRD1 , TDRD5 , TDRD9 and TDRD12 in azoospermia. 2020;0:1–7.
 19. Li L, Wang R, Yu Y, Zhang H, Jiang Y, Yang X, et al. CHD7 missense variants and clinical characteristics of Chinese males with infertility. 2020;1–8.
 20. Wang Y, Tu C, Nie H, Meng L, Li D, Wang W, et al. Novel DNAAF6 variants identified by whole-exome sequencing cause male infertility and primary ciliary dyskinesia. 2020;811–20.
 21. Tang D, Sha Y, Gao Y, Zhang J, Cheng H, Zhang J, et al. Novel variants in DNAH9 lead to nonsyndromic severe asthenozoospermia. 2021;0:1–9.
 22. Sengun DA, Tanoglu GE, Ulucan H. A novel mutation in FK506 binding protein-like (FKBPL) causes male infertility. 2021;227–32.
 23. Liu C, Tu C, Wang L, Wu H, Houston BJ, Mastrosoa FK, et al. Deleterious variants in X-linked CFAP47 induce asthenoteratozoospermia and primary male infertility. 2021;309–23.
 24. Liu C, Shen Y, Shen Q, Zhang W, Wang J, Tang S, et al. Novel Mutations in X-Linked, USP26 -Induced Asthenoteratozoospermia and Male Infertility. 2021;1–15.
 25. Ghieh F, Mitchell V, Mandon-Pepin B, Vialard F. Genetic defects in human azoospermia. Basic Clin Androl. 2019;29:1–16.
 26. Heidary Z, Saliminejad K, Zaki-Dizaji M, Khorram Khorshid HR. Genetic aspects of idiopathic asthenozoospermia as a cause of male infertility. Hum Fertil [Internet]. 2020;23:83–92. Available from: <https://doi.org/10.1080/14647273.2018.1504325>
 27. De Braekeleer M, Nguyen MH, Morel F, Perrin A. Genetic aspects of monomorphic teratozoospermia: a review. J Assist Reprod Genet. 2015;32:615–23.
 28. WDR19 WD repeat domain 19 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2021 Dec 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/57728>
 29. ADGRG2 adhesion G protein-coupled receptor G2 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2021 Dec 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10149>
 30. CFTR CF transmembrane conductance regulator [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2021 Dec 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1080>
 31. Bieth E, Hamdi SM, Mieusset R. Genetics of the congenital absence of the vas deferens. Hum Genet [Internet]. 2021;140:59–76. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02122-w>
 32. SPATA4 spermatogenesis associated 4 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. Available from:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=132851>
33. SPATA5 spermatogenesis associated 5 - Gene - GTR - NCBI [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/genes/166378/>
34. SPATA6 spermatogenesis associated 6 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=54558>
35. Tan MCB, Goedegebuure SP, Eberlein TJ. Tumor Biology and Tumor Markers. In: Sabiston Textbook of Surgery [Internet]. Twenty Fir. Elsevier; 2012. p. 692–719. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-64062-6.00029-3>
36. DNAJB13 DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member B13 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/374407>
37. TDRD1 tudor domain containing 1 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2021 Dec 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/56165>
38. Genetics, Transposons - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2021 Dec 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557780/>
39. Pritchard DJ, Korf BR. Medical Genetics at a Glance. 3rd ed. UK: Wiley-Blackwell; 2013.
40. TDRD5 tudor domain containing 5 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2021 Dec 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=163589>
41. TDRD9 tudor domain containing 9 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2021 Dec 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/122402>
42. TDRD12 tudor domain containing 12 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2021 Dec 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=91646>
43. CHD7 chromodomain helicase DNA binding protein 7 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2021 Dec 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/55636>
44. DNAAF6 dynein axonemal assembly factor 6 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2021 Dec 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=139212>
45. DNAH9 dynein axonemal heavy chain 9 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2021 Dec 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?term=DNAH9%5BGene%5D%22Homo%22%5BOrganism%5D&cmd=DetailsSearch>
46. CFAP47 cilia and flagella associated protein 47 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2021 Dec 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=286464>
47. USP26 ubiquitin specific peptidase 26 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2021 Dec 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/83844>