

Ekspresi Enzim Metabolisme Vitamin D Pada Sistem Reproduksi Pria

Ahmad Syauqy

Bagian Ilmu Biologi Kedokteran Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi

Email asqyji30@gmail.com

ABSTRACT

Nowadays molecular biology is developed. The scientist try to make a mapping of proteins that exist in male reproduction. It is supposed to know fertility factor for advance in molecular way so that it can be used as the information to solve the infertility cases in male.

One of the protein that is identified in male reproduction system is enzymes that used in metabolism vitamin d. Those enzymes is known can be found in organ that is used in metabolism vitamin D, they are liver and kidney. On liver, enzym 25-d- hidroksilase exist and it is used to activate vitamin D. Meanwhile, on kidney enzym 24-hidroksilase exist, it is used to inactivate vitamin D. All of the enzymes are used in activate and inactivate vitamin D are also use in male reproduction tract and so do sperm with variation level of expression. It show that vitamin D is also take an important role in male fertility. The use of vitaminD specifcly is not much revealed yet in male reproduction system. The use of vitaminD that has been revealed was sperm capacity, sperm motility and to increase the resistancy of sperm.

Keyword : enzym, vitamin D, male reproduction

ABSTRAK

Dengan berkembangnya ilmu biologi molekuler, saat ini para ilmuwan berusaha untuk memetakan protein-protein yang ada pada sistem reproduksi pria dengan tujuan untuk mengetahui lebih lanjut faktor fertilitas secara molekuler sehingga dapat digunakan sebagai informasi dalam mengatasi masalah infertilitas pria.

Salah satu protein yang teridentifikasi pada sistem reproduksi pria adalah enzim-enzim yang berperan dalam metabolisme vitamin D. Enzim-enzim tersebut selama ini diketahui dapat ditemukan pada organ yang berperan dalam metabolisme vitamin D yaitu hepar dan ginjal. Pada hepar dijumpai adanya enzim 25-D₃-hidroksilase (CYP27A1 atau CYP27A1) yang berperan dalam mengaktifkan vitamin D. Sedangkan pada ginjal dijumpai adanya enzim 1 α -hidroksilase (CYP27B1) yang juga berperan dalam aktivasi vitamin D serta enzim 24-hidroksilase (CYP24A1) yang berperan dalam inaktivasi vitamin D. Seluruh enzim yang berperan pada aktivasi dan inaktivasi vitamin D tersebut ternyata juga terekspresi pada saluran reproduksi pria dan juga sperma dengan tingkat ekspresi yang bervariasi. Hal ini menunjukkan bahwa vitamin D juga memiliki peran penting dalam fertilitas pria. Peran vitamin D ini secara spesifik belum banyak terungkap pada sistem reproduksi pria. Peran yang telah diketahui diantaranya adalah penting dalam kapasitas sperma, motilitas sperma dan juga penting dalam meningkatkan daya tahan hidup sperma.

Kata Kunci : enzim, vitamin D, reproduksi pria

PENDAHULUAN

Pada saat ini permasalahan reproduksi pria yang banyak mendapatkan perhatian adalah masalah infertilitas. Infertilitas pada pria mencapai angka 48,4% dari kasus infertilitas di Indonesia.¹ Berbagai penelitian telah dilakukan untuk dapat mengatasi masalah tersebut baik secara klinik maupun secara biologi molekuler. Dalam menegakkan diagnosis dan memberikan terapi pada pria yang mengalami infertilitas, dokter selama ini lebih berpatokan pada hasil analisis sperma berupa motilitas, morfologi, dan jumlah sperma. Namun melalui analisis sperma tersebut, tidak semua penyebab infertilitas pada pria dapat diketahui.

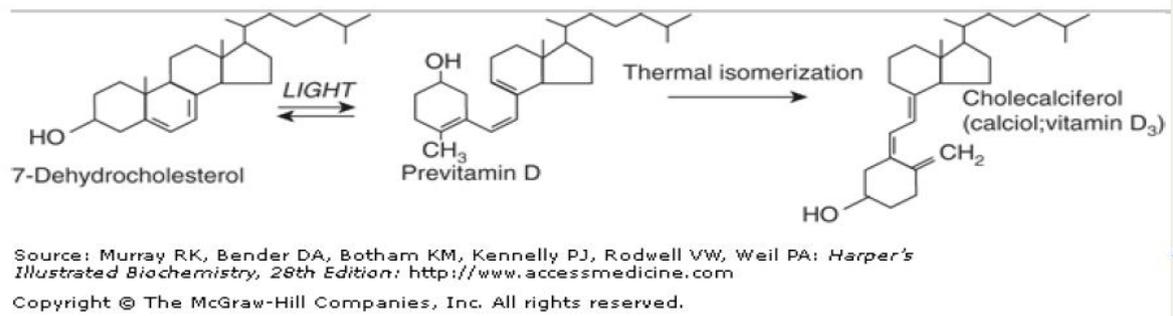
Dengan berkembangnya ilmu biologi molekuler, para ilmuwan juga mulai mencoba memandang masalah infertilitas pada pria dari aspek molekuler untuk mencari alternatif penatalaksanaan infertilitas yang lebih akurat. Pada beberapa penelitian mereka mencoba mengidentifikasi protein-protein yang ada pada organ dan saluran reproduksi pria serta mengetahui peranannya dalam menjaga fertilitas. Protein merupakan faktor utama pada makhluk hidup yang memiliki berbagai fungsi dalam mengatur organ tubuh makhluk hidup termasuk organ reproduksi pria.

Para peneliti telah menemukan beberapa protein yang terekspresi pada saluran reproduksi pria dan menyelidiki peran protein tersebut lebih lanjut. Salah satu diantaranya adalah ekspresi dari enzim-enzim yang berperan dalam metabolisme vitamin D pada saluran

reproduksi pria. Enzim-enzim tersebut selama ini ditemukan pada organ yang paling berperan dalam metabolisme vitamin D yaitu hepar dan ginjal. Dengan terekspresinya enzim ini pada saluran reproduksi pria menunjukkan bahwa vitamin D juga memiliki peran penting dalam fertilitas pria.

VITAMIN D

Vitamin D tergolong vitamin yang mudah larut dalam lemak dan merupakan prahormon jenis sterol. Vitamin D merupakan kelompok senyawa sterol yang terdapat di alam, terutama pada hewan, tetapi juga ditemukan di tumbuhan maupun ragi. Vitamin D terdiri dari dua jenis, yaitu vitamin D₂ (ergokalsiferol) dan vitamin D₃ (kholekalsiferol). Ergokalsiferol biasanya terdapat dalam steroid tanaman, sedangkan kholekalsiferol terdapat pada hewan. Kedua jenis vitamin D tersebut memiliki struktur kimia berbeda, namun fungsinya identik. Vitamin D₃ dapat dihasilkan dari 7-dehydrokolesterol yang ada pada kulit ataupun didapat dari berbagai makanan seperti ikan, susu, mentega, kuning telur, dan tumbuh-tumbuhan yang telah disinari. Pada pembentukan vitamin D dari kulit, 7-dehydrokolesterol yang ada pada kulit akan terkonversi menjadi pre vitamin D dengan bantuan sinar ultraviolet atau sinar matahari. Selanjutnya previtamin D ini akan mengalami isomerisasi thermal atau dengan penyinaran sinar ultraviolet lebih lanjut akan membentuk D₃.² Secara skematik proses tersebut dapat dilihat pada gambar 1.

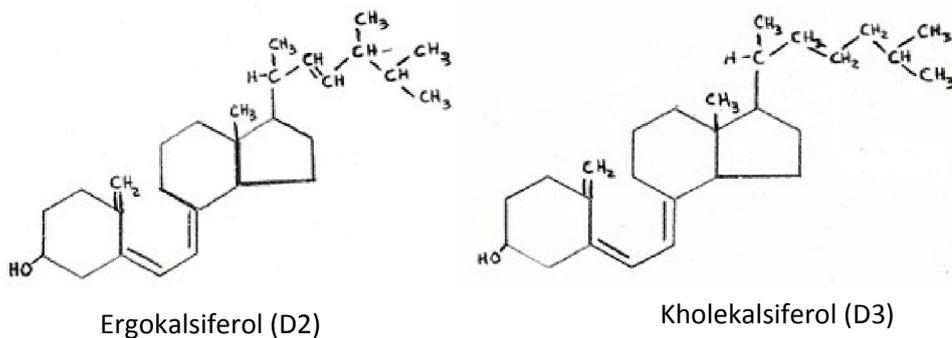


Gambar 1. Pembentukan D₃ pada kulit. 7-dehydrokolesterol yang ada pada kulit akan terkonversi menjadi pre vitamin D dengan bantuan sinar ultraviolet atau sinar matahari. Selanjutnya previtamin D ini akan mengalami isomerisasi thermal atau dengan penyinaran sinar ultraviolet lebih lanjut membentuk D₃.

1. Struktur kimia vitamin D

Vitamin D termasuk dalam grup sterol. Mula-mula disangka hanya terdapat satu jenis vitamin D, tetapi kemudian ternyata terdapat beberapa ikatan organik yang mempunyai kegiatan vitamin D ini. Berbagai jenis vitamin D ini dihasilkan dari penyinaran beberapa jenis kolesterol dengan sinar ultraviolet. Vitamin D₁ terdapat pada penyinaran ergosterol dari bahan tumbuhan. Kemudian ditemukan bahwa vitamin D₁ merupakan campuran dari dua jenis vitamin, yang diberi nama Vitamin D₂ dan vitamin D₃, sedangkan struktur molekuler vitamin D₁ sendiri

sebenarnya tidak ada. Vitamin D₃ dihasilkan dari bahan hewani, 7-dehidrokolesterol, suatu minyak yang terdapat dibawah kulit. Pada manusia pun vitamin D₃ terbentuk di bawah kulit dari 7-dehidrokolesterol tersebut dengan penyinaran ultraviolet yang berasal dari sinar matahari. Vitamin D yang dihasilkan dari penyinaran ergosterol kemudian diberi nama vitamin D₂ atau ergokalsiferol. Ergokalsiferol yang dilarutkan di dalam minyak terdapat di pasaran dengan nama viosterol. Gambar struktur kimia vitamin D₂ dan vitamin D₃ dapat dilihat pada gambar 2.



Sumber: <http://www.cholesterol-and-health.com/Vitamin-D.html>

Gambar 2. Struktur kimia ergokalsiferol (D₂) dan kholekalsiferol (D₃). Ergokalsiferol biasanya terdapat dalam steroid tanaman, sedangkan kholekalsiferol terdapat pada hewan.

Vitamin D berbentuk kristal putih yang tidak larut di dalam air, tetapi larut di dalam minyak dan zat-zat pelarut lemak. Vitamin ini tahan terhadap panas dan oksidasi. Penyinaran ultraviolet mula-mula menimbulkan aktivitas vitamin D, tetapi bila terlalu kuat dan terlalu lama maka akan terjadi kerusakan dari zat-zat yang aktif tersebut.^{3,4}

2. Manfaat vitamin D

Vitamin D berperan dalam homeostasis kalsium-fosfor bersama-sama dengan parathormon dan calcitonin. Kalsium dan fosfor sangat diperlukan pada proses-proses biologik. Kalsium penting untuk kontraksi otot, transmisi impuls saraf, pembekuan darah dan struktur membran. Vitamin D juga berperan sebagai kofaktor bagi enzim-enzim, seperti lipase dan ATP-ase. Fosfor memegang peranan penting sebagai komponen DNA dan RNA, fosforilasi protein-protein untuk pengaturan jalur-jalur metabolik.² Selain itu juga Kalsium pada reproduksi pria berperan penting dalam proses spermatogenesis, motilitas sperma dan reaksi akrosome.⁵

3. Metabolisme Vitamin D

Dari manapun sumbernya, vitamin D secara biologis inaktif saat pertama kali masuk ke dalam darah baik dari kulit maupun saluran pencernaan. Zat ini harus diaktifkan oleh dua perubahan biokimiawi berurutan berupa penambahan dua gugus hidroksil (-OH) . Reaksi yang pertamakali terjadi di hati dan yang kedua di ginjal. Hasil akhirnya adalah bentuk aktif vitamin D berupa 1,25-(OH)₂-D₃.⁶ Vitamin D₃ yang

diserap dari makanan ataupun yang berasal dari kulit akan masuk ke saluran darah. Di dalam plasma darah, vitamin D diikat oleh suatu protein transport, yaitu *vitamin D-binding protein (DBP)* atau globulin. Melalui aliran darah tersebut, vitamin D ditransportasikan ke hati dan oleh mikrosom/mitokondria hati dan selanjutnya vitamin D₃ dihidroksilasi pertama kali, menjadi kalsidiol (*calcidiol*, atau 25-hidroksi-kolekalsiferol/ 25-hidroksi vitamin D₃) dengan bantuan enzim 25-D₃-hidroksilase (CYP2R1 atau CYP27A1). Selanjutnya 25-hidroksi vitamin D₃ memasuki sirkulasi menuju ginjal dan mengalami hidroksilasi yang kedua pada ginjal dengan bantuan enzim 1 α -hydroxylase (CYP27B1) membentuk vitamin D yang merupakan metabolit aktif berupa 1,25-(OH)₂-D₃ atau calcitriol. Senyawa ini akan terikat pada vitamin D reseptor pada jaringan tertentu yang berperan dalam meningkatkan absorpsi kalsium dalam usus dan reabsorpsi kalsium dalam ginjal pada saat kadar kalsium darah rendah.

Bila kadar kalsium darah tinggi, kelenjar gondok (tiroid) mengeluarkan hormon kalsitonin (calcitonin) yang akan mengubah kalsidiol menjadi 24,25-dihidroksi vitamin D₃ dengan bantuan enzim 24-hidroksilase (CYP24A1). Metabolit 24,25-dihidroksi vitamin D₃ ini adalah bentuk vitamin D inaktif, berkepentingan dalam peningkatan absorpsi kalsium dari usus, tetapi menurunkan kalsium dan fosfor serum untuk meningkatkan mineralisasi tulang⁷. Secara skematik, metabolisme vitamin D ini dapat dilihat pada gambar 3.

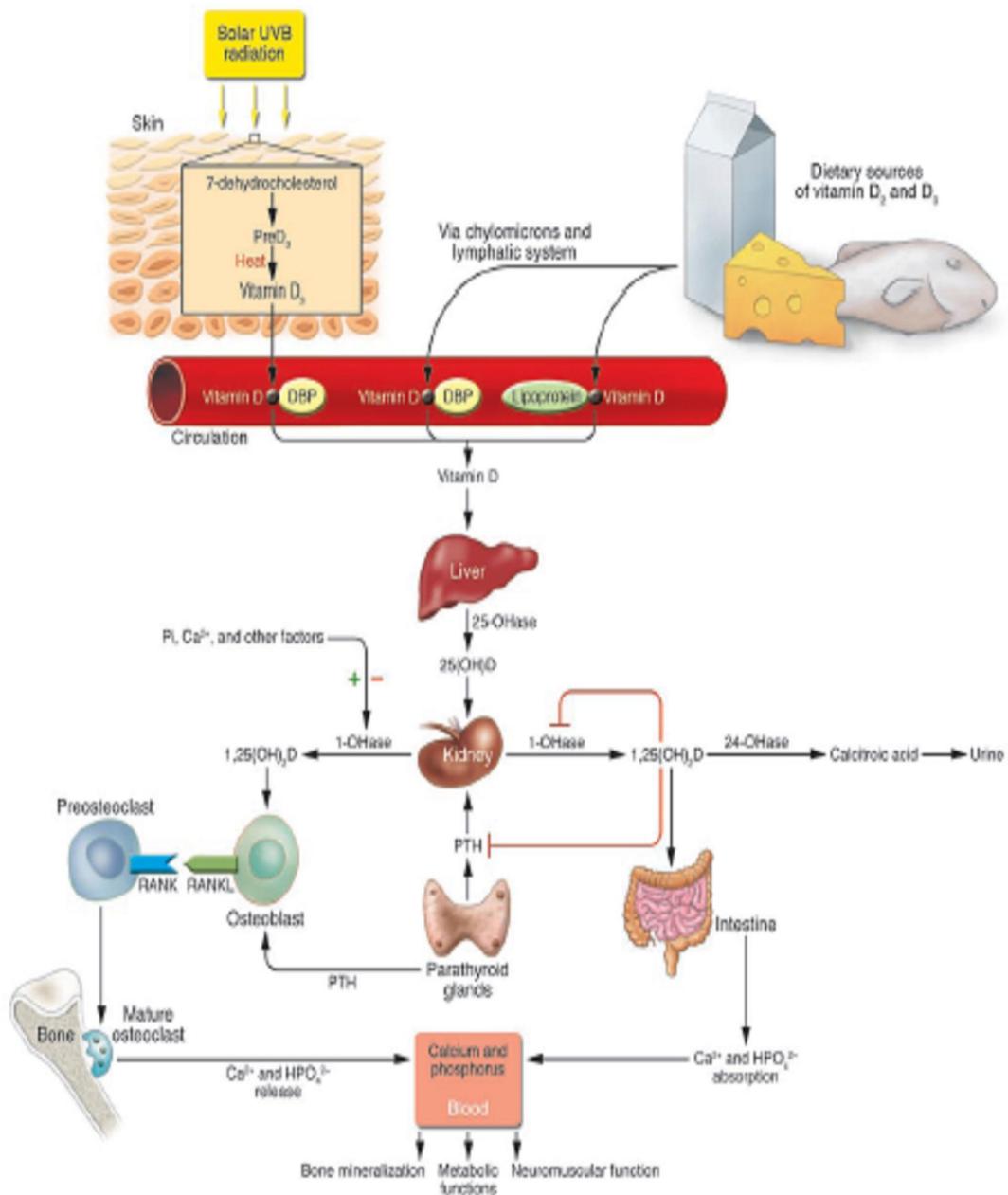


Figure 3
 The photoproduction and metabolism of vitamin D and the various biologic effects of 1,25(OH)₂D on calcium, phosphorus, and bone metabolism. Vitamin D is either produced in the skin by exposure to UVB radiation or is ingested in the diet. Vitamin D (D represents vitamin D₂ or vitamin D₃) is converted by the vitamin D-25-hydroxylase (25-OHase) in the liver to 25(OH)D. 25(OH)D is converted in the kidneys by 1-OHase to 1,25(OH)₂D. Once formed, 1,25(OH)₂D enhances intestinal calcium and phosphorus absorption and stimulates the expression of RANKL on the osteoblasts to interact with its receptor RANK on preosteoclasts to induce mature osteoclastic activity, which releases calcium and phosphorus (HPO₄²⁻). In addition, 1,25(OH)₂D inhibits the renal 1-OHase and stimulates the expression of the renal 25(OH)D-24-hydroxylase (24-OHase). The induction of the 24-OHase results in the destruction of 1,25(OH)₂D into a water-soluble inactive metabolite calcitriol acid. PreD₃, previtamin D.

Sumber: Holick, MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. The Journal of Clinical Investigation. Volume 116.No.8. 2006.p. 2064.

Gambar 3. metabolisme vitamin D

SISTEM REPRODUKSI PADA PRIA

Ada beberapa organ yang berperan dalam sistem reproduksi pada pria. Organ tersebut secara umum terdiri dari organ reproduksi eksterna dan organ reproduksi interna. Organ reproduksi eksterna merupakan organ reproduksi yang terdapat diluar tubuh yaitu berupa penis dan skrotum. Penis berfungsi sebagai alat kopulasi sedangkan skrotum berperan dalam melindungi testis sebagai penghasil gamet pada pria. Organ reproduksi interna merupakan organ reproduksi yang terdapat di dalam tubuh yang terdiri dari testis, epididimis, vas deferens, ductus ejaculatorius, vesikula seminalis, prostat, dan urethra. Testis berperan sebagai penghasil sel gamet berupa sperma dan menghasilkan hormon testosteron. Epididimis merupakan suatu saluran yang berfungsi sebagai tempat pematangan sperma dan menyimpan sperma sebelum dikirimkan ke vas deferens. Vas deferens merupakan suatu saluran yang menghubungkan epididimis dengan ductus ejaculatorius yang bermuara pada urethra. Vesikula seminalis dan prostat merupakan organ yang menghasilkan sebagian besar cairan plasma semen yang menjadi medium pergerakan bagi sperma.^{8,9}

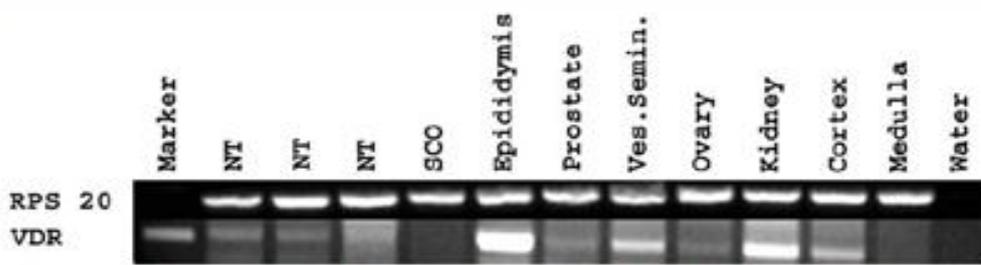
Pria mulai memproduksi sperma saat pubertas (kurang lebih usia 15 tahun) melalui proses spermatogenesis. Proses spermatogenesis akan melibatkan hormon-hormon reproduksi baik dari hipotalamus

maupun hipofisis. Setelah diproduksi di dalam testis, sperma akan disimpan di dalam saluran epididimis, kemudian ketika ejakulasi sperma melewati saluran vas deferens, dan urethra. Ketika melewati saluran-saluran tersebut, sperma bercampur dengan senyawa hasil sekresi kelenjar-kelenjar aksesori, seperti kelenjar prostat, vesika seminalis, kelenjar Littre atau periurethra, dan kelenjar bulbourethra atau Cowper. Sekret kelenjar-kelenjar tersebut kemudian dinamakan seminal plasma atau plasma semen. Sperma diproduksi sebanyak 300 juta per hari, dan mampu bertahan hidup selama 48 jam setelah ditempatkan di dalam vagina sang wanita. Rata-rata volume air mani untuk setiap ejakulasi adalah 2.5 sampai 6 ml, dan rata-rata jumlah sperma yang diejakulasikan adalah 20-100 juta per ml.^{8,9,10,11}

Ekspresi Enzim Metabolisme Vitamin D Pada Sistem Reproduksi Pria

1. Ekspresi reseptor vitamin D

Reseptor vitamin D (VDR) mRNA telah dapat diidentifikasi pada testis, epididimis, prostat, dan vesika seminalis dengan tingkat ekspresi yang berbeda-beda. Ekspresi tertinggi yang hampir sama dengan dengan ekspresi VDR pada ginjal ditemukan pada vesikula seminalis dan epididimis.⁷ Rincian ekspresi VDR pada sistem reproduksi pria dapat dilihat pada tabel 1.



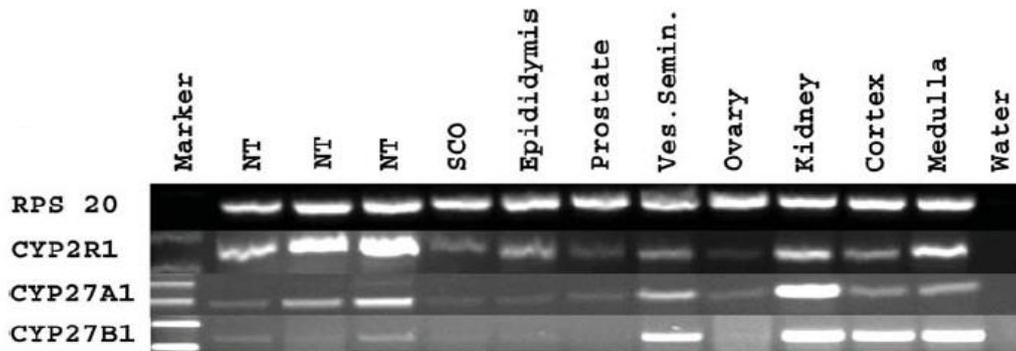
Gambar 4. hasil analisis ekspresi mRNA VDR dengan RT-PCR yang dilakukan oleh Blomberg Jensen et al, 2010. Keterangan singkatan pada gambar: testis normal (NT), sindroma sertoli (SCO).

Penelitian dilakukan oleh Blomberg Jensen et al, 2010 dengan sampel testis n=13, epididymis n=7, prostat n=5, vesikula seminalis n=3, sampel semen n=13.

2. Ekspresi enzim aktivasi vitamin D (CYP2RI, CYP27AI, dan CYP27BI)

mRNA yang mengkode CYP2RI dan CYP27AI diekspresikan pada seluruh jaringan reproduksi pria, dengan tingkat ekspresi yang terendah pada prostat dan

epididymis. Tingkat ekspresi CYP2RI mRNA tertinggi terjadi pada testis dengan ekspresi CYP27AI setara dengan ginjal. CYP27BI juga dapat ditemukan pada seluruh jaringan reproduksi pria dengan tingkat ekspresi yang berbeda, dimana ekspresi tertinggi dijumpai pada vesikula seminalis.⁷ Rincian ekspresi mRNA CYP2RI, CYP27AI, dan CYP27BI pada sistem reproduksi pria dapat dilihat pada tabel 1.



Gambar 5. hasil analisis ekspresi mRNA enzim aktivasi vitamin D dengan RT-PCR yang dilakukan oleh Blomberg Jensen et al, 2010. Keterangan singkatan pada gambar: testis normal (NT), sindroma sertoli (SCO).

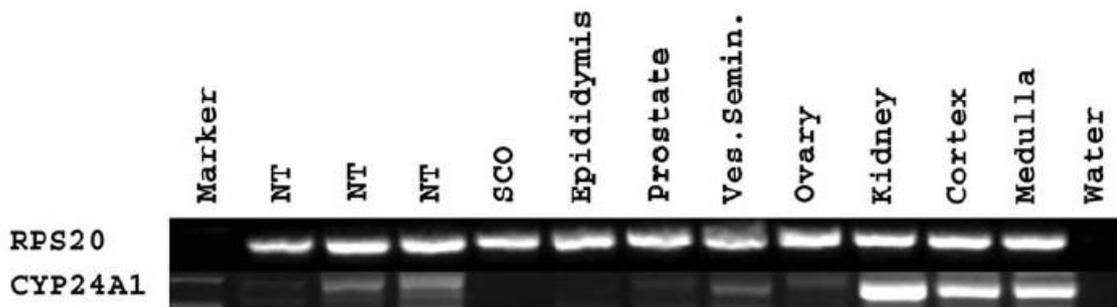
3. Ekspresi enzim inaktivasi vitamin D (CYP24AI)

Untuk mRNA CYP24AI pada sistem reproduksi pria, ternyata hanya diekspresikan dengan tingkat yang rendah

pada testis, prostat, vesika seminalis dan sperma. Ekspresi enzim tersebut lebih rendah dari ginjal sebagai organ utama yang mengekspresikan CYP24AI.⁷ Rincian

ekspresi mRNA CYP24A1 pada sistem

reproduksi pria dapat dilihat pada tabel 1.



Gambar 6. hasil analisis ekspresi mRNA enzim inaktivasi vitamin D dengan RT-PCR yang dilakukan oleh Blomberg Jensen et al, 2010. Keterangan singkatan pada gambar: testis normal (NT), sindroma sertoli (SCO).

Peran vitamin D pada sistem reproduksi pria

Peran vitamin D secara spesifik pada sistem reproduksi pria belum banyak diketahui. Dari suatu penelitian diketahui bahwa vitamin D berpengaruh pada proses kapasitas spermatozoa dan peningkatan daya tahan hidup spermatozoa.^{12,13} Kapasitas merupakan suatu tahapan yang harus dialami oleh sperma agar dapat memfertilisasi sel telur. Kapasitas ini secara *in vivo* terjadi pada saluran reproduksi wanita. Kapasitas dapat juga diartikan sebagai suatu proses yang meliputi proses pembukaan reseptor, pelepasan inhibitor atau stabilisator pada permukaan sperma. Telah diketahui bahwa di dalam plasma seminal ditemukan inhibitor proteinase yang identik dengan inhibitor proteinase yang terdapat pada sperma. Sementara itu sperma di dalam epididimis mempunyai aktivitas proteinase

(akrosin) yang lebih tinggi dari pada sperma ejakulat.⁹ Rupanya selama sperma berada di dalam saluran reproduksi pria, sperma menghimpun inhibitor proteinase. Namun selama berada di dalam saluran reproduksi wanita, inhibitor proteinase dilepaskan kembali dalam proses kapasitas. Hubungan antara kapasitas dengan inhibitor proteinase telah dibuktikan melalui percobaan dimana sperma yang telah mengalami kapasitas disuspensikan kembali ke dalam plasma seminal (dekapasitas), maka daya fertilisasinya hilang.

kemampuan fertilisasinya diperoleh kembali bila dibiarkan berada di dalam saluran kelamin wanita beberapa saat lamanya. Rupanya dalam proses kapasitas terjadi pelepasan inhibitor proteinase dan proses tersebut merupakan hal yang sangat penting, karena bila tidak dilepaskan akan menghalangi proses bekerjanya enzim-enzim proteinase yang terdapat di dalam akrosom.

Tabel 1. Ekspresi VDR dan enzim metabolisme vitamin D pada sistem reproduksi pria

Tissue and cell type	Receptor VDR	Activating enzymes			In-activating CYP24AI
		CYP2RI	CYP27AI	CYP27BI	
Normal testis					
Spermatogonia	+ to ++	neg. to +/-	neg. to +	+ to ++	+/- to ++
Spermatocytes	neg. to +	+ to +++	neg. to +/-	neg. to +	neg. to +
Spermatids (n = 7-13)	++ to +++	++ to +++	++	++ to +++	+ to +++
Leydig cells	neg. to +++	+ to ++	+ to ++	neg. to +++	++
Spermatozoa					
Head	neg. to ++	neg. to +++	neg. to ++	neg. to ++	neg. to +
Neck	neg. to ++	neg.	neg. to ++	neg. to ++	neg. to +++
Midpiece	neg. to ++	neg. to ++	neg.	neg. to ++	neg. to +++
Tail	neg.	neg. to +++	neg.	neg.	neg. to +++
Predominant location (n = 13)	P. acr., neck and mid.	P. acr. and tail	Head, p. acr. and neck	P. acr., neck and mid.	Neck and annulus
Epididymis					
Caput/corpus	+ to +++	+ to ++	+/- to ++	+/- to ++	++
Cauda (n = 7)	++ to +++	neg. to +/-	++	+ to ++	++
Prostate					
Gland	+ to +++	+/- to ++	+ to +++	++ to +++	+++
Ductal (N = 5)	+ to ++	+/- to +	+	+ to ++	++
Sem vesicle					
Gland (N = 3)	++	++	+ to +++	+ to ++	+++
Subcellular location	Nuclear and cytoplasmic	Cytoplasmic	Cytoplasmic	Cytoplasmic	Cytoplasmic

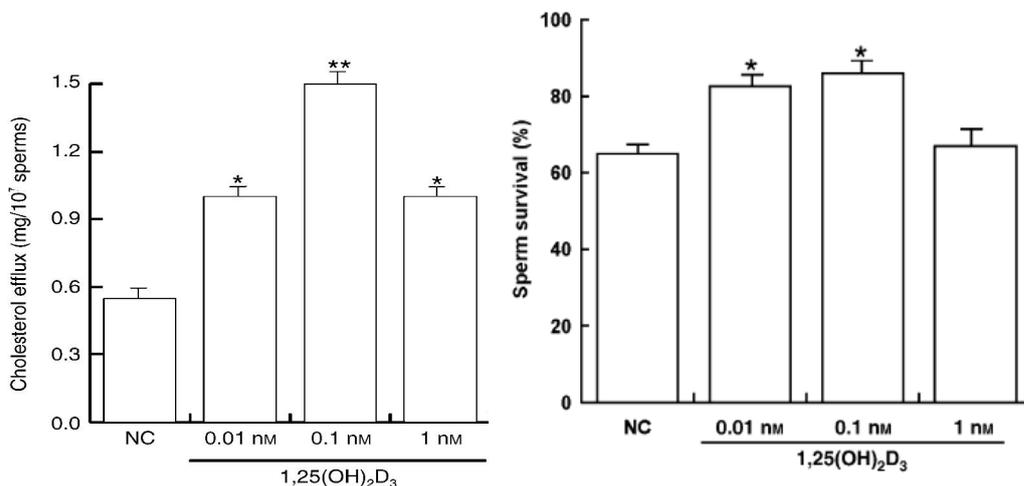
P. acr., post-acrosomal region; gland, glandular epithelia; ductal, ductal epithelia. Staining was classified according to an arbitrary semi-quantitative reference scale depending on the intensity of cellular staining; +++, strong staining; ++, moderate staining; +, weak staining; +/-, very weak staining; neg., no staining.

Sumber: Blomberg Jensen M, Nielsen JE, Jorgensen A, Rajpert-de Meyts E, et all. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. Hum Reprod 2010; 25: 1306.

Kapasitasi diinduksi oleh sekresi-sekresi yang dihasilkan oleh saluran-saluran reproduksi wanita. Pada mamalia, kapasitasi berlangsung dua tahap yaitu (i) tahap pertama berlangsung di dalam uterus, dan (ii) tahap kedua berlangsung di dalam tuba fallopii. Sperma yang telah mengalami kapasitasi

dapat menempel secara khusus pada glikoprotein utama yang terdapat pada zona pellusida, dan selanjutnya memicu sperma untuk melangsungkan reaksi akrosom. Reaksi akrosom sendiri akan dimediasi oleh adanya peningkatan Ca^{2+} intraseluler, konsentrasi cAMP serta fosforilasi fosfoprotein transmembran oleh

tirosin kinase.⁹ Kapasitas sangat tergantung pada modifikasi dari effluks kolesterol dan peningkatan fosforilasi sejumlah protein. Effluks kolesterol berkontribusi sebagai suatu mekanisme sinyal yang menginduksi perubahan pada permeabilitas membran plasma dan secara sequensial juga menstimulasi aktifnya adenyl siklase sperma dan fosforilase protein sperma pada residu tyrosine dan threonin.¹² Pada gambar 7 dapat dilihat hasil penelitian Aquila et all,2008 yang membuktikan hubungan vitamin D pada kapasitas dan peningkatan daya tahan hidup spermatozoa. Terkait dengan daya tahan hidup sperma, hal ini berhubungan dengan salah satu fungsi dari vitamin D yang berperan penting dalam stabilisasi struktur kromosom dan mencegah kerusakan DNA pada sperma baik oleh faktor eksogen ataupun endogen.¹⁴



Sumber: Aquila S, Guido C, Perrotta I, Tripepi S, Nastro A & Ando` S. Human sperm anatomy: ultrastructural localization of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D receptor and its possible role in the human male gamete. *Journal of Anatomy* .2008 213.p.559.

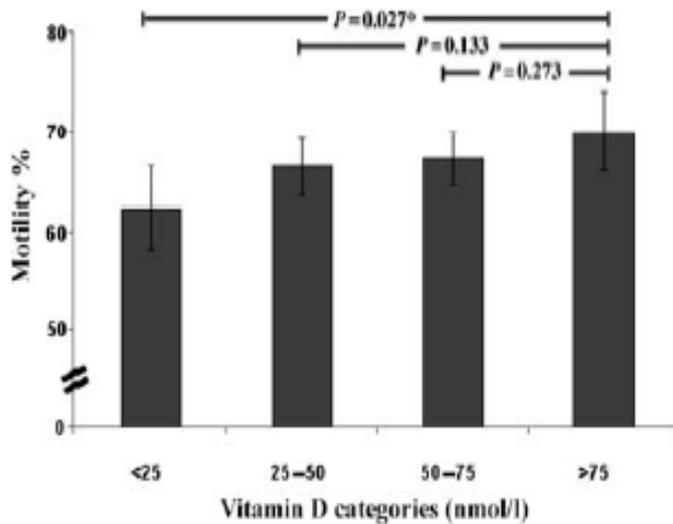
Gambar 7 Hubungan vitamin D dengan Cholesterol effluks dan daya tahan hidup spermatozoa.

Kapasitas sangat tergantung pada effluks kolesterol. Pada percobaan dimana spermatozoa yang telah dicuci diinkubasi pada medium tanpa suplemen 1,25(OH)₂D₃ (NC) dan pada medium yang mengandung suplemen 1,25(OH)₂D₃ dengan konsentrasi (0.01, 0.1, dan 1 nM). Kolesterol pada medium kultur kemudian diukur dengan alat *enzymatic colorimetric assay*. Hasilnya menunjukkan terjadi peningkatan effluks kolesterol pada medium yang diberi suplemen. Pada percobaan daya tahan hidup sperma, sperma yang telah dicuci juga diinkubasi pada medium selama 30 menit pada suhu 37°C dan 5% CO₂ tanpa

Selain itu juga, vitamin D berperan dalam motilitas sperma dimana pada penelitian yang dilakukan oleh Blomberg jensen et all berhasil menunjukkan bahwa kadar vitamin D pada serum berbanding lurus dengan motilitas spermatozoa.¹⁵ Gambaran hasil penelitiannya dapat dilihat pada gambar 8. Motilitas sperma juga sangat dipengaruhi oleh peningkatan kadar Ca²⁺ dan cAMP intraseluler.¹²

Sedangkan penelitian yang dilakukan pada hewan menunjukkan bahwa kekurangan vitamin D dapat menyebabkan penurunan kemampuan fertilitas.^{16,17} Selain itu juga hilangnya reseptor vitamin D pada binatang percobaan dapat menyebabkan penurunan jumlah sperma yang dihasilkan dan juga terjadi penurunan motilitas dari sperma yang dihasilkan.^{17,18}

suplemen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (NC) dan pada medium yang mengandung suplemen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dengan konsentrasi (0.01, 0.1, dan 1 nM). Hasilnya menunjukkan terjadi peningkatan daya tahan hidup sperma pada medium yang diberi suplemen.



Sumber: Blomberg Jensen M, Bjerrum PJ, Jessen TE, et al. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa. *Human Reproduction*. 2011 26. p. 5.
 Gambar 8. Hubungan kadar vitamin D dalam serum dengan motilitas spermatozoa. Pada penelitian yang melibatkan 300 sukarelawan yang telah terseleksi dilakukan analisis semen dan pemeriksaan darah untuk mengetahui kadar vitamin D dalam serum. Lalu dilakukan analisis statistik terhadap hasil analisis semen terkait motilitasnya dengan kadar vitamin D dalam serum. Kadar vitamin D serum dikelompokkan dalam 4 kelompok yaitu 25 nmol/l (defisiensi), 25–50 nmol/l (insufisiensi), 50–75 nmol/l (normal) dan 75 nmol/l (tinggi). Hasilnya menunjukkan adanya korelasi antara kadar vitamin D dalam serum dengan motilitas spermatozoa.

KESIMPULAN

Dengan terekspresinya enzim enzim yang berperan dalam metabolisme vitamin D pada saluran reproduksi pria memberi gambaran bahwa vitamin D memiliki peranan penting dalam sistem reproduksi pria. Peran vitamin D ini secara spesifik belum banyak terungkap pada sistem reproduksi pria. Dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa vitamin D berperan penting dalam kapasitas sperma, motilitas sperma dan dalam meningkatkan daya tahan hidup sperma.

DAFTAR PUSTAKA

1. Arsyad KM. Penatalaksanaan infertilitas masa kini. DEXA Media. No.4 Agustus-November 1994. P. 6-11.
2. Murray R K, Bender D A, Botham K M, et all. Harper's illustrated biochemistry. 28th Ed. The McGraw Hill Lange: 938-940
3. Sunita, A. Prinsip dasar ilmu gizi. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama, 2009.
4. Dewoto, H. Farmakologi dan terapi. Jakarta: Gaya Baru, 1995.
5. Yoshida M, Kawano N, Yoshida K. Control of sperm motility and fertility: diverse factors and common mechanisms. Cell Mol Life Sci 2008; 65: 3446–3457
6. Sherwood, L. Fisiologi Manusia : Dari Sel ke Sistem. EGC. Jakarta. 2001.
7. Blomberg Jensen M, Nielsen JE, Jorgensen A, Rajpert-de Meyts E, et all. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. Hum Reprod 2010; 25: 1303–1311.
8. Soeradi Oentoeng. Standarisasi analisis semen manusia in.workshop standarisasi analisis semen dan interpretasi hasil. FKUI. 2005.
9. Nieschlag E, Behre H M, Andrology male reproductive health and dysfunction. 2nd Ed. Springer. New York. 2000. p. 69-72
10. Alberts Bruce, Jhonson Alexander, Lewis Julian, et all. Molecular biology of the cell. 5th Ed. Garland Science. United States of America. 2008.
11. Campbell N A, Reece J B, Urry L A, et all. Biology. 8th Ed. Pearson Benjamin Cummings. San Francisco. 2008.
12. Lerchbaum E, Pietsch BO. Vitamin D and fertility:a systematic review. European Journal of Endocrinology .2012166765-778. ISSN 0804-4643 (doi: [10.1530/EJE-11-0984](https://doi.org/10.1530/EJE-11-0984))
13. Aquila S, Guido C, Perrotta I, Tripepi S, Nastro A & Ando` S.Human sperm anatomy: ultrastructural localization of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D receptor and its possible role in the human male gamete. Journal of Anatomy .2008 213 555–564. (doi:[10.1111/j.1469-7580.2008.00975.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2008.00975.x))
14. Chatterjee M. Vitamin D and genomic stability. Mutat Res 2001;475:69–87
15. Blomberg Jensen M, Bjerrum PJ, Jessen TE, et al. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa.Human Reproduction .2011 26. p.1-11. (doi:[10.1093/humrep/der059](https://doi.org/10.1093/humrep/der059))
16. Kwiecinski GG, Petrie GI, De Luca H. Vitamin D is necessary for reproductive functions of the male rat. J Nutr 1989;119:741–4.
17. Zannata L, Zamoner A, Zannata A P, et all. Nongenomic and genomic effect of 1 α ,25(OH)₂ vitamin D3 in rat testis. Life Science 89 (2011)515-523. (doi: [10.1016/j.lfs.2011.04.008](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2011.04.008))
18. Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, Aya K, Kato S, Seino Y. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. Endocrinology 2000;141:1317–24.