

EPIDIDIMIS DAN PERANNYA PADA PEMATANGAN SPERMATOZOA

Muslim Akmal¹, Dian Masyitah¹, Hafizuddin², Fitriani¹

¹Laboratorium Embriologi dan Histologi Fakultas Kedokteran Hewan
Universitas Syiah Kuala
Email : muslim_akmal70@yahoo.com

²Laboratorium Reproduksi dan Kebidanan Fakultas Kedokteran Hewan
Universitas Syiah Kuala

Diterima 18 Maret 2015/Disetujui 18 Agustus 2015

ABSTRAK

Epididimis merupakan organ yang berperan penting dalam sistem reproduksi pria dan berfungsi sebagai tempat transportasi, pematangan, dan penyimpanan spermatozoa. Spermatozoa yang berasal dari testis merupakan spermatozoa yang belum matang. Pematangan spermatozoa di dalam epididimis dibantu dengan adanya sejumlah protein yang disintesis dan disekresikan oleh epitel epididimis. Tulisan ini bertujuan mengetahui peran epididimis dalam menghasilkan sejumlah protein atau molekul yang berperan penting pada pematangan spermatozoa.

Kata Kunci : Epididimis, spermatogenesis, protein

ABSTRACT

Epididymis is the important organ in male reproductive system. Functions of epididymis are as transportation, maturation, and storage of sperm. Sperm of testicular are non-functional gamets, and only during transit through the epididymis, the sperm will become functional gamets. Synthesis and secretion of some proteins by epididymis epithelium are very important for maturation of sperm in epididymis. The objective is to know the important role of epididymis in secretion of some proteins or molecule and its function for sperm maturation.

Keywords : Epididymis, spermatogenesis, protein

PENDAHULUAN

Spermatogenesis pada mamalia merupakan program perkembangan yang kompleks. Program tersebut melibatkan perubahan bentuk sel germinal progenitor diploid menjadi spermatozoa (Keber *et al.*, 2013). Spermatogenesis berlangsung di dalam epitelium seminiferus testis mamalia yang menghasilkan sekitar 256 spermatid (haploid, 1n) yang berasal dari spermatogonium tipe A1 (diploid, 2n) (Siu & Cheng 2004). Satu spermatogonium (diploid, 2n) akan menghasilkan delapan spermatid (haploid, 1n) selama spermatogenesis (Lui *et al.*, 2003). Spermatogenesis dimulai ketika spermatogonia mengalami proliferasi dan diferensiasi menjadi spermatosit primer, yang selanjutnya diikuti oleh meiosis yang menghasilkan *round* spermatid haploid. *Round* spermatid mengalami perubahan morfologi yang dramatis hingga menjadi spermatozoa yang matang (Wang *et al.*, 2012).

Spermatozoa pada mamalia akan mengalami diferensiasi ketika mereka meninggalkan testis

menuju epididimis (Moore, 1998). Epididimis merupakan komponen traktus reproduksi pria dengan tingkat spesialisasi yang tinggi dan berfungsi sebagai tempat transportasi, pematangan, dan penyimpanan spermatozoa. Dalam fungsinya sebagai tempat sekresi dan absorpsi, epitelium epididimis menyediakan suatu lingkungan yang potensial untuk pematangan spermatozoa (Blaquier *et al.*, 1988). Menurut Jones (2004), epididimis mamalia mempunyai 2 fungsi utama, yaitu, 1) menyediakan suatu lingkungan mikro yang unik di dalam lumen duktus yang berfungsi membantu spermatozoa dari testikular yang masih belum matang menjadi sel-sel yang sepenuhnya fertil; 2) menyimpan spermatozoa yang sudah fertil dan poten di dalam kauda epididimis/vas deferens hingga spermatozoa diejakulasikan.

Spermatozoa meninggalkan testis dan selanjutnya memasuki epididimis sebagai gamet yang belum fungsional. Ketika spermatozoa mengalami transit disepanjang epididimis, maka spermatozoa akan mengalami pematangan yang sangat dibutuhkan untuk menginduksi motilitas progresif dan

kemampuan membuahi sel telur (ova). Pematangan spermatozoa di dalam epididimis melibatkan adanya interaksi antara spermatozoa dengan protein-protein yang disintesis dan disekresikan oleh epithelium epididimis. Meskipun sejumlah penelitian sudah dilakukan oleh para ahli untuk mengetahui peristiwa molekular dan biokimia pematangan spermatozoa di dalam epididimis, namun hingga saat ini proses tersebut belum dapat diketahui secara pasti (Cornwall, 2009).

Spermatozoa membutuhkan gerakan motilitas progresif (*forward motility*) dan kemampuan memfertilisasi sel telur selama mereka melewati epididimis. Proses pematangan melibatkan modifikasi permukaan spermatozoa dengan adanya sekresi protein-protein (molekul) yang berbeda oleh serangkaian bagian yang sudah mengalami spesialisasi di dalam epithelium epididimis (Zhan *et al.*, 2012).

Performans epididimis berperan penting pada pematangan spermatozoa (Cornwall, 2009). Epididimis merupakan saluran yang sangat melingkar yang menghubungkan saluran eferen ke vas deferen. Hasil penelitian menunjukkan pentingnya peran epididimis pada pematangan, konsentrasi, dan penyimpanan spermatozoa (Zhen *et al.*, 2009). Para ahli sependapat bahwa spermatozoa baru dapat berfungsi menjadi matang setelah berada di dalam epididimis (Rutlant *et al.*, 2001). Selain itu, potensi motilitas progresif dan kapasitas fertilisasi spermatozoa terhadap sel telur hanya dapat terjadi setelah spermatozoa mengalami pematangan di dalam epididimis (Zanich *et al.*, 2003).

Setiap bagian dari epididimis mengekspresikan protein-protein yang spesifik dengan fungsi yang khusus, yang selanjutnya berperan penting dalam penyediaan lingkungan yang esensial bagi pematangan spermatozoa (Li *et al.*, 2008). Sebagai contoh, perkembangan motilitas spermatozoa terjadi di bagian kaput, ikatan zona (*zona binding*) di dalam korpus, dan fusi oolemma terjadi di dalam kauda epididimis setelah mereka diproduksi di dalam testis (Gatti *et al.*, 2004). Secara klinik, pematangan spermatozoa di dalam epididimis berkaitan erat dengan tingkat persentase dari infertilitas pria sebagai akibat dari terjadinya gangguan fungsi epididimis (Khole, 2003). Secara teori, epididimis merupakan target kontrasepsi pria yang ideal karena di dalam epididimis tidak terjadi efek samping hormon (*no hormone side effect*) dan tidak terjadi efek samping genetik (*no side effect genetic*) serta efek samping lainnya (Reyes & Chavarria, 1981).

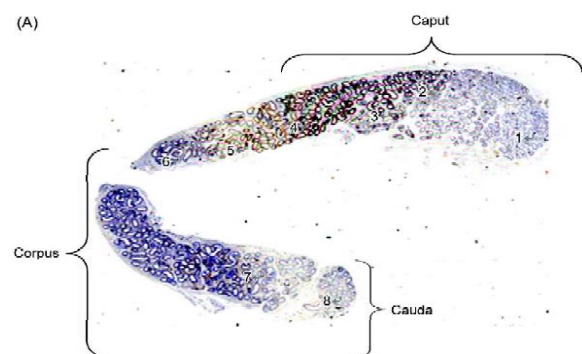
Menurut Feeder *et al.* (2007), pentingnya pengetahuan tentang fungsi epididimis dan pematangan spermatozoa disebabkan adanya fakta bahwa lebih dari 40% dari pria infertil menunjukkan infertilitas idiopatik yang mengindikasikan adanya gangguan pematangan spermatozoa. Akan tetapi sayangnya, kondisi ini sukar untuk diterapi sehingga pasien disarankan untuk menjalani *assisted reproductive techniques* (ART), seperti *intracytoplasmic sperm injection* (ICSI). Meskipun

teknik tersebut efektif untuk menginduksi kehamilan, namun fakta menunjukkan bahwa teknik ICSI dapat meningkatkan resiko gangguan genetik yang dapat diturunkan kepada anak yang dilahirkan (Cox *et al.*, 2002).

Perkembangan Struktur dan Fungsi Sel Epididimis

Hasil penelitian menunjukkan bahwa spesifitas regional dari ekspresi gen di dalam sel-sel epithel berperan penting dalam menjaga *establishnya* cairan luminal lingkungan mikro di dalam epididimis. Perubahan spasial dan temporal ekspresi gen di dalam epididimis adalah sangat penting dalam menjaga fungsi dan perkembangan epididimis (Zhen *et al.*, 2009).

Berdasarkan perbedaan histologis dan ultrastruktural, epididimis dapat dibagi ke dalam 3 (tiga) bagian, yaitu bagian kaput (kepala), bagian korpus (badan), dan bagian kauda (ekor). Setiap bagian epididimis mempunyai fungsi yang spesifik. Kaput dan korpus epididimis berfungsi sebagai tempat pematangan awal dan akhir spermatozoa, sedangkan bagian kauda berfungsi utama sebagai tempat penyimpanan spermatozoa yang matang (Cornwall, 2009). Skema bagian-bagian dari epididimis disajikan pada Gambar 1.



Gambar 1 Skematik bagian-bagian epididimis (Sumber: Li *et al.*, 2008).

Epididimis merupakan derivat dari duktus *Wolffian* dan ketika pada saat dilahirkan epididimis didominasi oleh jaringan mesenkim. Selain itu, epididimis mengalami perubahan termasuk perpanjangan dan konvolusi duktus. Pada saat pubertas, epididimis mengalami diferensiasi yang maksimal termasuk diantaranya pertumbuhan sel-sel epitel disepanjang tubulus. Perkembangan dan diferensiasi epithelium tergantung bukan hanya pada level androgen tetapi juga dibutuhkan pengaruh faktor-faktor luminal dari testis (Rodriguez *et al.*, 2007). Meskipun hasil penelitian menunjukkan adanya sirkulasi androgen dan faktor-faktor luminal yang berperan penting pada perkembangan epididimis, namun masih sedikit diketahui faktor-faktor lain yang terlibat dalam sejumlah peristiwa morfogenik yang

menyebabkan pembentukan epididimis dewasa (Zhang *et al.*, 2004).

Epididimis pada hewan dewasa terdiri dari epitel semu berlapis dari sejumlah tipe sel, seperti tipe sel prinsipal, sel basal, *clear cell*, sel *narrow*, sel apikal, sel halo. Sel-sel primer epididimis terdapat disepanjang tubulus yang meliputi hampir 80% epithelium. Akan tetapi, sampai saat ini, masih sedikit diketahui tentang fungsi sel-sel epididimis tersebut, meskipun hasil penelitian menunjukkan bahwa sel *narrow*, apikal dan *clear cell* mengandung vacuolar H⁺-ATPase yang berperan penting mensekresikan proton-proton ke dalam lumen epididimis (Kujala *et al.*, 2007). *Clear cell* diketahui sebagai sel endositik (*endocytic cells*) yang bertanggung jawab terhadap pembersihan protein-protein di dalam lumen epididimis, sedangkan sel-sel basal berkaitan erat dengan sel-sel prinsipal dan meregulasi fungsi sel-sel tersebut (Seiler *et al.*, 1999). Sel-sel halo nampaknya merupakan sel-sel imun primer yang terdapat di dalam epididimis, sedangkan sel-sel apikal nampaknya merupakan komponen dari endositose luminal (Cornwal, 2009).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sel-sel basal meregulasi transpor elektrolit sel prinsipal dengan melepaskan prostaglandin E2 (PGE2) (Cheung *et al.*, 2005). Interaksi antar sel di dalam epithelium dapat secara langsung memengaruhi lingkungan luminal dan pematangan spermatozoa. Sel-sel prinsipal juga membentuk *tight junctions* antara satu dengan yang lainnya sehingga membentuk *blood-epididymis barrier* (barier darah-epididimis). Barier tersebut membentuk pola imunoprotektif di dalam lumen epididimis yang diperlukan untuk pematangan spermatozoa. Selain itu, sejumlah *androgen-dependent transmembrane protein* termasuk diantaranya *occludin* dan *claudin* berperan dalam membentuk sejumlah *tight junctions* (Cyr *et al.*, 2007), sedangkan *gap junctions* dibentuk oleh suatu famili protein-protein integral yang dikenal sebagai *connexin* (Cornwal, 2009).

Struktur dan Fungsi Epididimis Manusia

Epididimis manusia berbeda dengan spesies lainnya. Sebagai contoh, bagian kaputnya lebih lebar bila dibandingkan dengan bagian kauda sehingga memengaruhi resevoir spermatozoa (Bedford, 1994). Transit spermatozoa di dalam epididimis manusia adalah sekitar 2-6 hari (Amann & Howards, 1980), sedangkan pada tikus transit spermatozoa memakan waktu sekitar 10-13 hari. Pematangan spermatozoa di dalam epididimis manusia juga terjadi lebih cepat sehingga penyimpanan spermatozoa tidak membutuhkan waktu yang lebih lama. Selain itu, bila dibandingkan dengan spesies lain, proses pematangan spermatozoa manusia relatif lebih sederhana (Cornwall, 2009).

Secara fungsional, fungsi epididimis manusia sama dengan spesies mamalia lainnya. Duktus eferen dan epididimis nampaknya berperan dalam merefleksikan status androgen ketika pada masa

embrio dan pubertas (De Miguel *et al.*, 1998). Mikrovaskulatur epididimis manusia juga menunjukkan pola yang sama dengan epididimis mamalia lainnya (Korman & Reijonen, 1976). Hasil penelitian menunjukkan bahwa selama transit spermatozoa di dalam epididimis terlihat adanya kaitan pematangan spermatozoa dengan perubahan motilitas, fertilitas, dan morfologi (Soler *et al.*, 2000). Selain itu, epididimis manusia mensekresikan epididimosome. Hal inilah yang membedakan antara epididimis manusia dengan epididimis pada hewan model lainnya (Thimon *et al.*, 2008).

Pematangan Spermatozoa Di Dalam Epididimis

Ketika spermatozoa yang sedang mengalami pematangan meninggalkan testis, mereka masih bersifat non-motil dan belum mampu melakukan fertilisasi sel telur secara *in vivo*. Spermatozoa baru akan mengalami pematangan yang sempurna ketika mereka mengalami perjalanan di dalam epididimis. Perubahan-perubahan yang terjadi dalam proses pematangan spermatozoa disebabkan oleh adanya perubahan konsentrasi ion luminal dan protein-protein yang disekresikan ke dalam lumen oleh epithelium epididimis.

Pematangan spermatozoa manusia meliputi peningkatan motilitas progresif, perubahan pola gerakan misalnya gerakan sirkular pada spermatozoa tikus atau gerakan dengan getaran pada spermatozoa manusia menjadi gerakan ke depan yang cepat. Flagel spermatozoa menjadi kaku dan daerah leher kurang fleksibel sehingga memungkinkan gerakan spermatozoa menjadi lebih kaku. Selain itu, terjadi pula transit bagian *droplet* sitoplasmik dari dasar kepala spermatozoa menuju bagian akhir dari *midpiece* flagelum (Cooper & Yeung, 2003).

Selama spermatozoa mengalami transit di dalam epididimis, mereka juga mengalami perubahan ukuran, ketajaman, dan struktur internal akrosom (Olson *et al.*, 2002). Selain itu, membran spermatozoa mengalami *remodeling* yang konstan dengan perubahan sejumlah molekul (Jones, 2002). Sampai saat ini diketahui bahwa faktor-faktor yang terlibat di dalam fusi spermatozoa-sel telur diproduksi di dalam epididimis bagian proksimal, sedangkan protein-protein yang terlibat di dalam ikatan spermatozoa-sel telur diproduksi dibagian distal epididimis (Cooper, 1999).

Epididimis Sebagai Sumber Molekul-Molekul Penting

Epididimis merupakan organ yang kaya dengan sejumlah protein atau molekul. Pematangan spermatozoa di dalam epididimis tergantung pada sejumlah molekul yang disekresikan oleh epithelium (Dube *et al.*, 2008). Molekul-molekul tersebut memegang peranan penting dalam meregulasi pematangan spermatozoa. Molekul-molekul tersebut adalah CRISP1, SPAG11e, DEFB126, *carbonyl reductase* P34H, CD52, and GPR64. Selain itu, di dalam epididimis terdapat famili gen proteinase dan

protease inhibitor baru yang berperan penting dalam mengatur regulasi proses pematangan spermatozoa (Sipillä *et al.*, 2009).

Molekul CRISP

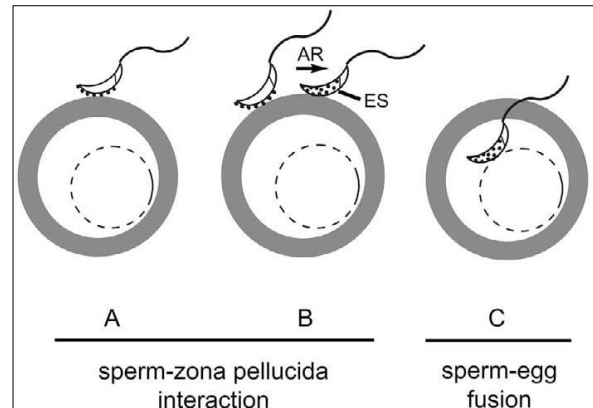
Famili protein CRISP terdiri dari 4 (empat) anggota, yaitu Crisp 1 (dikenal juga sebagai DE), Crisp2 (dikenal juga sebagai Tpx1), Crisp3 dan Crisp4. Pada tikus (mouse) Crisp1 dan Crisp4 terekspresi di dalam epididimis (Jalkanen *et al.*, 2005), Crisp2 terekspresi di dalam spermatozoa yang sedang berkembang (Mizuki *et al.*, 1992) dan Crisp3 terekspresi secara nyata di dalam kelenjar salivaris, pancreas, dan prostat (Haendler *et al.*, 1993). Pada manusia, diketahui adanya ekspresi Crisp2, 3, dan 4 (Kratzsmar *et al.*, 1996). Selain itu, juga telah diketahui bahwa CRISP3 terekspresi secara nyata di dalam kauda epididimis dan ampula vas deferens manusia (Udby *et al.*, 2005). Pada manusia dan tikus diketahui bahwa protein CRISP1 disekresikan ke dalam lumen epididimis dan diketahui juga terekspresi pada permukaan spermatozoa di dalam epididimis. CRISP1 pada tikus, juga terdapat pada bagian dorsal akrosom, sedangkan pada manusia terdapat pada bagian post-akrosomal dari kepala spermatozoa (Cohen *et al.*, 2007).

Protein CRISP1 yang terdapat dalam epididimis tikus berperan penting pada fusi gamet melalui interaksinya dengan permukaan komplementer pada permukaan sel telur. Berdasarkan percobaan *in vivo* diketahui bahwa CRISP1 berperan penting pada interaksi antara spermatozoa dengan zona pelusida (ZP) sehingga menyebabkan terfusi kedua gamet tersebut. Pada percobaan fertilisasi *in vitro* (FIV) yang juga menggunakan tikus sebagai hewan coba diketahui bahwa pemberian anti-CRISP1 atau *rat native* CRISP1 (rCRISP1) selama ko-inkubasi gamet menyebabkan terjadinya penurunan secara signifikan persentase sel telur yang terfertilisasi (Busso *et al.*, 2007).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada tikus, selama transit di dalam epididimis, CRISP1 terekspresi pada permukaan spermatozoa (Kohane *et al.*, 1980). Secara umum diketahui bahwa CRISP1 pada tikus terekspresi di dalam kepala spermatozoa pada bagian dorsal yang kemudian bermigrasi menuju segmen equatorial ketika reaksi akrosom terjadi (Rochwerger & Cuasnicu, 1992), dan selanjutnya memediasi fusi gamet pada suatu tempat khusus pada permukaan sel telur (Rochwerger *et al.*, 1992). Selain itu, hasil penelitian menunjukkan bahwa CRISP1 berperan penting bukan hanya pada fusi spermatozoa-sel telur, namun juga berperan dalam interaksi awal antara spermatozoa-sel telur (Busso *et al.*, 2007). Model peran CRISP1 dalam interaksi antara spermatozoa-sel telur disajikan pada Gambar 2.

Molekul SPAG11e

Meskipun terdapat lebih dari 40 beta defensin yang telah diidentifikasi di dalam epididimis tikus, namun masih sangat sedikit informasi yang diketahui



Gambar 2 Model peran CRISP1 pada interaksi antara spermatozoa-sel telur. (A) CRISP 1 berlokasi pada bagian dorsal kepala spermatozoa sedang berikatan dengan zona pelusida (ZP). (B) ZP menginduksi reaksi akrosom spermatozoa (AR), yang selanjutnya menyebabkan migrasi CRISP1 menuju bagian equatorial (ES). (C) CRISP1, memediasi fusi gamet (spermatozoa-sel telur) (Busso *et al.*, 2007).

tentang regulasi atau kaitannya dengan infertilitas pria (Cao *et al.*, 2010). SPAG11e dikenal juga sebagai Bin1b merupakan produk protein *Spag11b*, satu dari b-defensin spesifik dalam kaput epididimis dan terekspresi secara spesifik di dalam sel-sel epithel pada bagian tengah kaput epididimis (Li *et al.*, 2001).

Sperm-associated antigen 11 (SPAG11) pada manusia berkaitan erat dengan beta-defensins baik dalam struktur, ekspresi, dan fungsi. Seperti halnya beta-defensin, SPAG11 protein secara nyata terekspresi di dalam traktus reproduksi pria dan berperan penting pada pertahanan hospes bawaan dan reproduksi (Radhakrishnan *et al.*, 2009). Hasil penelitian menunjukkan bahwa SPAG11e menginduksi motilitas spermatozoa yang progresif melalui peningkatan kalsium oleh spermatozoa (Zhou *et al.*, 2004). Disrupsi ekspresi SPAG11e menyebabkan terganggunya motilitas spermatozoa (Cao *et al.*, 2010).

Molekul Carbonyl Reduktase P34H

Carbonyl Reduktase P34H pada manusia merupakan anggota dari *short chain dehydrogenase/reductase superfamily* dan terekspresi secara nyata di dalam bagian korpus epididimis. Selama transit di dalam epididimis, *Carbonyl Reduktase P34H* berakumulasi secara progresif di dalam bagian akrosom spermatozoa (Sullivan, 2004). *Carbonyl Reduktase P34H* nampaknya terekspresi pada kaput bagian distal, korpus epididimis bagian proksimal, dan akrosom spermatozoa (Boue *et al.*, 1994).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa *Carbonyl Reduktase P34H* berperan penting dalam ikatan spermatozoa-zona pelusida (Légaré *et al.*, 2009). Hal tersebut berdasarkan fakta bahwa adanya imunisasi

dengan menggunakan anti *Carbonyl Reduktase* P34H secara *in vitro* menyebabkan terhambatnya ikatan antara spermatozoa-zona pelusida (Boue' *et al.*, 1994). Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa defisiensi atau ketiadaan *Carbonyl Reduktase* P34H di dalam permukaan spermatozoa berhubungan dengan terjadinya infertilitas idiopatik pada pria (Moskovtsev *et al.*, 2007).

Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa defisiensi *Carbonyl Reduktase* P34H pada spermatozoa manusia menyebabkan turunnya ketidamampuan spermatozoa untuk berikatan dengan maktriks ekstraselular oosit. Defisiensi *Carbonyl Reduktase* P34H menyebabkan terjadinya infertilitas pada pria (Boue' dan Sullivan, 1996). Légaré *et al.* (1999) menyatakan bahwa pada manusia, *Carbonyl Reduktase* P34H merupakan marker pematangan spermatozoa di dalam epididimis.

Molekul CD52

Molekul CD52 atau HE5 mempunyai berat molekul yang kecil. Ia terekspresi di dalam limfosit, epididimis bagian distal, dan vas deferens (Kirchhoff, 1999). Hasil penelitian menunjukkan bahwa CD52 terekspresi di dalam membran spermatozoa, namun fungsi molekul tersebut di dalam membran spermatozoa belum diketahui secara pasti (Koyama *et al.*, 2007).

Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa pada fertilisasi *in vitro*, induksi dengan menggunakan antibodi anti CD52 menyebabkan terganggunya mobilisasi spermatozoa dan terganggunya inhibisi antara spermatozoa-sel telur pada zona *binding* (Mahony *et al.*, 1991). Selain itu, penelitian pada tikus jantan yang mengalami *knock out* (KO) atau penghilangan fungsi gen CD52 baik secara *in vivo* maupun *invitro* menyebabkan terjaganya fertilitas secara baik (Yamaguchi *et al.*, 2008).

Molekul DEFB 126

Beta-defensin 126 (DEFB126), dikenal sebagai protein sekretori di dalam epididimis 13,2 (*epididymal secretory protein 13,2*) yang berperan melapisi seluruh permukaan spermatozoa hingga berakhirnya proses kapasitasi (Yudin *et al.*, 2005). Defensin merupakan molekul antimikrobia yang berperan penting dalam pertahanan hospes terhadap bakteri, fungi, dan virus (Avellar *et al.*, 2007). DEFB126 merupakan kandidat penyedia proteksi imun bagi spermatozoa ketika berada di dalam saluran reproduksi betina (wanita) (Yudin *et al.*, 2005). Selain itu, DEFB 126 juga merupakan komponen molekul utama yang melapisi permukaan spermatozoa pada *cynomolgus macaca* (Yudin *et al.*, 2003).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa molekul DEFB 126 berperan penting pada fungsi reproduksi macaca (Zhou *et al.*, 2004). DEFB 126 berperan penting pada penetrasi spermatozoa melewati mukus serviks (Tollner *et al.*, 2008), pengenalan dan ikatan antara spermatozoa-zona pelusida (Tollner *et al.*, 2004), dan menyediakan proteksi imun dari antigen-

antigen spermatozoa yang lain (Tollner *et al.*, 2003). Hasil penelitian Yudin *et al.* (2005) menunjukkan bahwa DEFB 126 melindungi seluruh permukaan spermatozoa dari pengenalan imun ketika berada di dalam saluran kelamin betina.

Molekul HE6/GPR64

Molekul HE6/GPR64 terekspresi di dalam duktus eferen. Pada tikus, gangguan gen GPR64 menyebabkan terjadinya gangguan regulasi reabsorpsi cairan di dalam duktus eferen. Kondisi ini menyebabkan terjadinya peningkatan akumulasi cairan di dalam testis sehingga berdampak terhadap stasis spermatozoa di dalam duktus eferen sehingga menginduksi terjadinya infertilitas (Davies *et al.*, 2004). Hasil penelitian menunjukkan bahwa GPR64/HE6 berperan penting dalam proses reabsorpsi cairan di dalam duktuli eferentes dan epididimis (Kirchhoff *et al.*, 2008). Selanjutnya Kirchhoff *et al.*, 2008 juga menemukan bahwa molekul HE6/GPR64 terekspresi secara nyata di dalam sel-sel epitel duktuli eferentes dan proksimal epididimis. Selain itu, hasil penelitian menunjukkan bahwa HE6/GPR64 berakumulasi pada daerah epithelial pada bagian apikal dari sistem duktus ekskuren proksimal pria (Davies *et al.*, 2007).

Potensi Ekstrak Epididimis

Hasil penelitian kami menunjukkan bahwa pemberian ekstrak epididimis pada kambing kacang dengan dosis 1 dan 3 ml selama 13 hari berturut-turut dapat menginduksi peningkatan berat badan dan peningkatan kualitas spermatozoa, khususnya peningkatan motilitas dan konsentrasi spermatozoa. Selain itu, pemberian ekstrak epididimis juga meningkatkan konsentrasi hormon testosteron dan estradiol (Akmal *et al.*, 2014). Hal tersebut menunjukkan bahwa ekstrak epididimis berpotensi dalam menginduksi spermatogenesis dan kualitas spermatozoa.

Epididimis dan Pengembangan Kontrasepsi

Dewasa ini, penghambatan terhadap pematangan spermatozoa atau ikatan spermatozoa-oosit dilakukan dengan melakukan *blocking* terhadap protein-protein epididimis dengan menggunakan pendekatan imunologik (Koyama *et al.*, 2007). Hasil penelitian menunjukkan bahwa pendekatan imunologik terhadap pengembangan kontrasepsi pria menunjukkan kemajuan yang mengembirakan. Sejauh ini, kontrasepsi yang tersedia bagi wanita sangat efektif dan efisien. Oleh karena itu, eksplorasi terhadap pengembangan kontrasepsi pria melalui pendekatan imunologik perlu terus dilakukan, misalnya saja dengan menghambat proses pematangan spermatozoa dengan menggunakan inhibitor farmakologi molekul kecil (*small molecule pharmacological inhibitors*). Secara tradisional, inhibitor molekul kecil enzim, misalnya tirosin kinase dan reseptor, khususnya, *G-protein coupled receptors* telah berhasil dikembangkan dengan baik sebagai

kandidat obat kontrasepsi (Gadek & Nicholas, 2003). Akan tetapi, meskipun sejumlah target obat baru yang potensial telah tersedia, namun pengembangan kontrasepsi pria berbasis molekul epididimis masih belum digunakan secara klinik sebelum menjalani percobaan secara *in vitro*, praklinik secara *in vivo* pada hewan model, dan akhirnya percobaan klinik (Sipilä *et al.*, 2009).

SIMPULAN

Epididimis merupakan organ tempat transportasi, pematangan, dan penyimpanan spermatozoa. Sejumlah protein yang dihasilkan oleh epididimis, seperti CRISP1, SPAG11e, *carbonyl reductase* P34H, CD52, DEFB126, dan GPR64 mempunyai peranan penting pada pematangan spermatozoa.

DAFTAR PUSTAKA

- Akmal, M., T.N. Siregar dan Sri Wahyuni. 2014. Eksplorasi Potensi Ekstrak Ductus Epididimis Sebagai Induktor Peningkatan Kualitas Spermatozoa: Upaya Meningkatkan Populasi dan Mutu Genetik Kambing Lokal. **Laporan Tim Penelitian Pascasarjana**. Lembaga Penelitian Universitas Syiah Kuala, Darussalam, Banda Aceh.
- Amann, R.P. (1980). Howards SS. Daily spermatozoal production and epididymal spermatozoal reserves of the human male. *J Urol*, 124:211–215.
- Avellar, M.C.W., L. Honda., K.G. Hamil., Y. Radhakrishnan., S. Yenugu., G. Grossman., P. Petrusz., F.S. French and S.H. Hall. 2007. Novel Aspects of the Sperm-Associated Antigen 11 (SPAG11) Gene Organization and Expression in Cattle (*Bos taurus*). *Biology of Reproduction*, 76: 1103–1116.
- Bedford, J.M. (1994). The status and the state of the human epididymis. *Hum Reprod*, 9:2187–2199.
- Blaquier, J.A., M.S. Cameo., P.S. Cuasnicu., E.M.F. Gonzalez., L. Pineiro and J.G. Tezon. (1988). The role of epididymal factors in human sperm fertilizing ability. *Ann N Y Acad Sci*, 541:292–296.
- Boue´ F., B. Be´rube´., E. De Lamirande., C. Gagnon and R. Sullivan. (1994). Human sperm-zona pellucida interaction is inhibited by an antibody against a hamster sperm protein. *Biology of Reproduction*, 51 577–587.
- Boue´, F and R. Sullivan. (1996). Cases of human infertility are associated with the absence of P34H, and epididymal sperm antigen. *Biology of Reproduction*, 54:1018–1024.
- Busso, D., D.J. Cohen., J.A. Maldera., A. Dematteis dan P.S. Cuasnicu. (2007). A novel function for CRISP1 in rodent fertilization: involvement in sperm–zona pellucida interaction. *Biology of Reproduction*, 77 848–854.
- Cao, D., L. Yidong., R. Yang., Y. Wang., Y. Zhou., H. Diao., Y. Zhao., Y. Zhang and J. Lu. (2010). Lipopolysaccharide-Induced Epididymitis Disrupts Epididymal Beta-Defensin Expression and Inhibits Sperm Motility in Rats. *Biology of Reproduction*, 83:1064–1070.
- Cheung, K.H., G.P. Leung., M.C. Leung., W.W. Shum., W.L. Zhou and P.Y. Wong. (2005). Cell–cell interaction underlies formation of fluid in the male reproductive tract of the rat. *J Gen Physiol*, 125:443–454.
- Cohen, D.J., V.G. Da Ros., D. Busso., D.A. Ellerman., J.A. Maldera., N. Goldweic and P.S. Cuasnicu. (2007). Participation of epididymal cysteine-rich secretory proteins in sperm–egg fusion and their potential use for male fertility regulation. *Asian Journal of Andrology*, 9 528–532.
- Cooper, T.G. (1999). Epididymis. In *Encyclopedia of Reproduction*, pp 1–17. Eds E Knobil & J Neill. San Diego, CA: Academic Press.
- Cooper, T.G and C.H. Yeung. (2003). Acquisition of volume regulatory response of sperm upon maturation in the epididymis and the role of the cytoplasmic droplet. *Microsc Res Tech* 2003;61:28–38.
- Cornwall, G.A. (2009). New insights into epididymal biology and function. *Human Reproduction Update*, 15(2) pp. 213–227.
- Cox, G.F., J. Burger., V. Lip., U.A. Mau., K. Sperling., B.L. Wu and B. Horsthemke. (2002). Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects. *Am J Hum Genet*, 71:162–164.
- Cyr, D.G., M. Gregory., E. Dube., J. Dufresne., P.T. Chan and L. Hermo. (2007). Orchestration of occludins, claudins, catenins and cadherins as players involved in maintenance of the blood–epididymal barrier in animals and humans. *Asian J Androl*, 9:463–475.
- De Miguel, M.P., J.M. Marino., F. Martinez-Garcia.,

- M. Nistal., R. Paniagua and J. Regadera. (1988). Pre- and post-natal growth of the human ductus epididymidis—a morphometric study. *Reprod Fertil Dev*, 10:271–277.
- Dube, E., L. Hermo., P.T. Chan and D.G. Cyr. (2008). Alterations in gene expression in the caput epididymides of nonobstructive azoospermic men. *Biol Reprod*, 78:342–351.
- Fedder, J., A. Gabrielsen., P. Humaidan., K. Erb., E. Ernst and A. Loft. (2007). Malformation rate and sex ratio in 412 children conceived with epididymal or testicular sperm. *Hum Reprod*, 22:1080–1085.
- Gadek, T.R. and J.B. Nicholas. (2003). Small molecule antagonists of proteins. *Biochemical Pharmacology* 65 1–8.
- Gatti, J.L., S. Castella., F. Dacheux., H. Ecroyd., S. Metayer., V. Thimon and J.L. Dacheux. (2004). Post-testicular sperm environment and fertility. *Anim Reprod Sci*, 82:321–339.
- Haendler B., J. Kratzschmar., F. Theuring and W.D. Schleuning. (1993). Transcripts for cysteine-rich secretory protein-1 (CRISP-1; DE/AEG) and the novel related CRISP-3 are expressed under androgen control in the mouse salivary gland. *Endocrinology*, 133 192–198.
- Jalkanen J., I. Huhtaniemi and M. Poutanen. (2005). Mouse cysteine-rich secretory protein 4 (CRISP4): a member of the Crisp family exclusively expressed in the epididymis in an androgen-dependent manner. *Biology of Reproduction*, 72 1268–1274.
- Jones, R. (2002). Plasma membrane composition and organization during maturation of spermatozoa in the epididymis. In *The Epididymis: From Molecules to Clinical Practice*, pp 405–416. Eds B Robaire & BT Hinton. Kluwer Academic/Plenum Publishers: New York.
- Jones, R. (2004). Sperm Survival Versus Degradation in the Mammalian Epididymis: A Hypothesis. *Biology of Reproduction*, 71:1405–1411.
- Keber, R., D. Rozman and S. Horvat. (2013). Sterols in spermatogenesis and sperm maturation. *Journal of Lipid Research*, 54:20-33.
- Khole, V. (2003). Epididymis as a target for contraception. *Indian J Exp Biol*, 41: 764–772.
- Kirchhoff, C. (1999). Gene expression in the epididymis. *International Review of Cytology* 188:133–202.
- Kirchhoff, C., C. and A. Samalecos. (2008). HE6/GPR64 adhesion receptor co-localizes with apical and subapical F-actin scaffold in male excurrent duct epithelia. *Reproduction*, 136:235–245.
- Kohane, A.C., M.S. Cameo., L. Pinheiro., J.C. Garberi and J.A. Blaquier. (1980). Distribution and site of production of specific proteins in the rat epididymis. *Biol Reprod*, 23:181–187.
- Kormano, M and K. Reijonen. (1976). Microvascular structure of the human epididymis. *Am J Anat*, 145:23–27.
- Kratzschmar, J., B. Haendler., U. Eberspaecher., D. Roosterman., P. Donner & W.D. Schleuning. (1996). The human cysteine-rich secretory protein (CRISP) family. Primary structure and tissue distribution of CRISP-1, CRISP-2 and CRISP-3. *European Journal of Biochemistry*, 236 827–836.
- Koyama, K., K. Ito and A. Hasegawa. (2007). Role of male reproductive tract CD52 (mrt-CD52) in reproduction. *Society of Reproduction and Fertility*, 63:103–110.
- Kujala, M., S. Hihnala., J. Tienari., K. Kaunisto., J. Hastbacka., C. Holmberg., J. Kere and P. Höglund. (2007). Expression of ion transport-associated proteins in human efferent and epididymal ducts. *Reproduction*, 133: 775–784.
- Légaré, C., C. Gaudreault., S. ST-Jacques, and R. Sullivan. (1999). P34H Sperm Protein Is Preferentially Expressed by the Human Corpus Epididymidis. *Endocrinology*, 140(7):3318-3327.
- Li P., H.C. Chan., B. He., S.C. So., Y.W. Chung., Q. Shang., Y.D. Zhang and Y.L. Zhang . (2001). An antimicrobial peptide gene found in the male reproductive system of rats. *Science*, 291:1783–1785.
- Li, X., Q. Liu., S. Liu., J. Zhang and Y. Zhang. 2008. New member of the guanosine triphosphatase activating protein family in the human epididymis. *Acta Biochim Biophys Sin*, 40(10):855-863.
- Lui, W.Y., W.M. Lee and C.Y. Cheng. (2003). Sertoli-germ cell adherens junction dynamics in the testis are regulated by RhoB GTPase via the ROCK/LIMK signaling pathway. *Biol Reprod*, 68:2189–2206.
- Mahony, M.C., D.L. Fulgham., P.F. Blackmore and N.J. Alexander. (1991). Evaluation of human

- sperm–zona pellucida tight binding by presence of monoclonal antibodies to sperm antigens. *Journal of Reproductive Immunology*, 19:269–285.
- Mizuki, N., D.E. Sarapata., J.A. Garcia-Sanz and M. Kasahara. (1992). The mouse male germ cell-specific gene Tpx-1: molecular structure, mode of expression in spermatogenesis, and sequence similarity to two nonmammalian genes. Mammalian, *Genome*, 3:274–280.
- Moore, H.D. (1998). Contribution of epididymal factors to sperm maturation and storage. *Andrologia*, 30:233–239.
- Moskovtsev, S.I., K. Jarvi., C. Le´gare´., R. Sullivan and J.B.M. Mullen. (2007). Epididymal P34H protein deficiency in men evaluated for infertility. *Fertility and Sterility*, 88:1455–1457.
- Reyes, A and M.E. Chavarria. (1981). Interference with epididymal physiology as possible site of male contraception. *Arch Androl*, 7:159–168.
- Radhakrishnan, Y., K.G. Hamil., J. Tan., G. Grossman., P.P. Susan., H. Hall and F.S. French. *Biology of Reproduction*, 81:647–656.
- Rochwerger, L and P.S. Cuasnicu. (1992). Redistribution of a rat sperm epididymal glycoprotein after in vivo and in vitro capacitation. *Mol Reprod Dev*, 31:34–41.
- Rochwerger, L., D.J. Cohen and P.S. Cuasnicu´. (1992). Mammalian sperm-egg fusion: the rat egg has complementary sites for a sperm protein that mediates gamete fusion. *Dev Biol*, 153:83–90.
- Rodriguez, C.I and C.L. Stewart. (2007). Disruption of the ubiquitin ligase HERC4 causes defects in spermatozoon maturation and impaired fertility. *Dev Biol*, 312:501–508.
- Rutllant, J and S.A. Meyers. (2001). Posttranslational Processing of PH-20 During Epididymal Sperm Maturation in the Horse. *Biology of Reproduction*, 65: 1324–1331.
- Seiler P., T.G. Cooper., C.H. Yeung and E. Nieschlag. (1999). Regional variation in macrophage antigen expression by murine epididymal basal cells and their regulation by testicular factors. *J Androl*, 20: 738–746.
- Soler, C., F. Perez-Sanchez., H. Schulze., M. Bergmann., F. Oberpenning., C. Yeung and T.G. Cooper. (2000). Objective evaluation of the morphology of human epididymal sperm heads. *Int J Androl*, 23:77–84.
- Sipilä, P., J Jalkanen., I.T. Huhtaniemi and M. Poutanen. (2009). Novel epididymal proteins as targets for the development of post-testicular male contraception. *Reproduction*, 137:379–389.
- Siu, M.K.Y and C. Y. Cheng. (2004). Extracellular Matrix: Recent Advances on Its Role in Junction Dynamics in the Seminiferous Epithelium During Spermatogenesis. *Biology of Reproduction*, 71:375–391.
- Sullivan, R. (2004) Male fertility markers, myth or reality. *Animal Reproduction Science*, 82–83 341–347.
- Thimon, V., G. Frenette., F. Saez., M. Thabet and R. Sullivan. (2008). Protein composition of human epididymosomes collected during surgical vasectomy reversal: a proteomic and genomic approach. *Hum Reprod*, 23: 1698–1707.
- Tollner, T.L., A.I. Yudin., G.N. Cherr and J.W. Overstreet. (2003). Real-time observations of individual macaque sperm undergoing tight binding and the acrosome reaction on the zona pellucida. *Biol Reprod*, 68:664–672.
- Tollner, T.L., A.I. Yudin., C.A. Treece., J.W. Overstreet and G.N. Cherr. (2004). Macaque sperm release ESP13.2 and PSP94 during capacitation: the absence of ESP13.2 is linked to sperm–zona recognition and binding. *Molecular Reproduction and Development*, 69 325–337.
- Tollner, T.L., A.I. Yudin., C.A. Treece., J.W. Overstreet and G.N. Cherr. (2008). Macaque sperm coating protein DEFB126 facilitates sperm penetration of cervical mucus. *Human Reproduction*, 23 2523–2534.
- Udby, L., A. Bjartell., J. Malm., A. Egesten., A. Lundwall., J.B. Cowland, N. Borregaard and L. Kjeldsen. (2005). Characterization and localization of cysteine-rich secretory protein 3 (CRISP-3) in the human male reproductive tract. *Journal of Andrology*, 26 333–342.
- Wang, J., H. Gu., H. Lin and T. Chi. (2012). Essential Roles of the Chromatin Remodeling Factor Brg1 in Spermatogenesis in Mice. *Biology of Reproduction*, 86(6):186, 1–10.
- Yamaguchi, R., K. Yamagata., H. Hasuwa., E. Inano., M. Ikawa and M. Okabe. (2008). Cd52, known

as a major maturation-associated sperm membrane antigen secreted from the epididymis, is not required for fertilization in the mouse. *Genes to Cells*, 13:851–861.

- Yudin, A.I., T.L. Tollner., M.W. Li., C.A. Treece., J.W. Overstreet and G.N. Cherr. (2003). ESP13.2, a member of the beta-defensin family, is a macaque sperm surface-coating protein involved in the capacitation process. *Biol Reprod*, 69:1118–1128.
- Yudin, A.I., C.A. Treece., T.L. Tollner., J.W. Overstreet and G.N. Cherr. (2005). The carbohydrate structure of DEFB126, the major component of the cynomolgus Macaque sperm plasma membrane glycocalyx. *J Membr Biol*, 207:119–129.
- Zanich, A., J.C. Pascall and R. Jones. (2003). Secreted Epididymal Glycoprotein 2D6 That Binds to the Sperm's Plasma Membrane Is a Member of the b-Defensin Superfamily of Pore-Forming Glycopeptides. *Biology of Reproduction*, 69:1831–1842.
- Zhan, X., C. Wang., A. Liu., Q. Liu and Y. Zhang. (2012). Region-specific localization of IMDS-60 protein in mouse epididymis and its relationship with sperm maturation. *Acta Biochim Biophys Sin*, 44(11):924-930.
- Zhang, F.P., T. Pakarainen., F. Zhu., M. Poutanen and I. Huhtaniemi. (2004). Molecular characterization of postnatal development of testicular steroidogenesis in luteinizing hormone receptor knockout mice. *Endocrinology*, 145:1453–1463.
- Zhen, W., P. Li., B. He., J. Guo and Z. Yong-Lian. (2009). The Novel Epididymis-Specific Beta-Galactosidase-Like Gene Glb114 Is Essential in Epididymal Development and Sperm Maturation in Rats. *Biology of Reproduction*, 80: 696–706.
- Zhou, C.X., Y.L. Zhang., L. Xiao., M. Zheng., K.M. Leung., M.Y. Chan., P.S. Lo., L.L. Tsang., H.Y.
- Wong., L.S. Ho., Y.W. Chung and H.C. Chan. (2004). An epididymis-specific beta-defensin is important for the initiation of sperm maturation. *Nat Cell Biol*, 6:458–464.