

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Angka kejadian infertilitas di dunia cenderung meningkat pada satu dekade terakhir (Kumar dan Singh, 2015). Fertilitas pasangan mengalami penurunan sekitar 5% tiap tahunnya. Angka ini tentu tidak lepas dari kontribusi masing-masing pasangan, yaitu faktor pria, faktor wanita maupun keduanya. Infertilitas yang murni disebabkan oleh faktor pria menyumbang sekitar 20- 30% dari total angka infertilitas (Nieschlag, 2010). Infertilitas pria memiliki berbagai macam etiologi seperti karena gangguan endokrin, gangguan transport sperma, defek testis primer dan idiopatik. Dari beberapa faktor diatas, sekitar 60-70% dari etiologi infertilitas pria ini masih bersifat idiopatik (Kothandaraman *et al.*, 2016), yaitu kondisi dimana seorang pria mengalami kelainan pada parameter analisa semen, namun masih tidak bisa dijelaskan penyebabnya.

Penelitian seputar infertilitas pria idiopatik yang disebabkan oleh faktor genetik telah menemukan sekitar 2000 gen dan 600 diantaranya di ekspresikan secara spesifik pada perkembangan sel germinal pria dan mengatur fungsi reproduksi pada pria (Schultz, Hamra dan Garbers, 2003). Selain faktor genetik, penelurusan seputar adanya modifikasi dari faktor epigenetik mengungkap peran dari *MicroRNA (miRNA)* dalam sistem reproduksi pria (Khawar, Mehmood dan Roohi, 2019). Sejauh ini sekitar lebih dari 1900 *miRNA* telah diketahui berperan dalam proses biologis manusia. Mekanisme pengaturan epigenetik ini merupakan modulator yang penting dalam proses spermatogenesis, ekspresi dari gen-gen kunci, dan bahkan proses paska fertilisasi. *MiRNA* yang merupakan

bagian dari famili *hsa-34c* adalah salah satu *miRNA* yang spesifik yang paling banyak ditemukan pada sperma pria (Krawetz *et al.*, 2011). Wu *et al.*, 2012 mengungkapkan bahwa ekspresi *miRNA* pada testis berubah sesuai dengan tahapan spermatogenesis dan fakta ini didukung pula oleh penelitian lain yang menjelaskan bahwa ekspresi *miRNA* pada sperma, semen dan jaringan testis memiliki korelasi yang kuat terhadap fungsi reproduksi pria, dan perubahan-perubahan yang menjurus kepada infertilitas pria. Fakta ini semakin menguatkan teori bahwa *miRNA* berperan dalam beberapa tahapan spermatogenesis dan diekspresikan berbeda pada kasus-kasus infertilitas pria (Salas-Huetos *et al.*, 2020).

Salah satu tahapan spermatogenesis yang penting adalah spermiogenesis. Ditemukannya ekspresi *miRNA hsa-miR-34c* pada sel spermatosit primer yang akan mengalami diferensiasi menjadi spermatozoa ini menguatkan dugaan bahwa *miRNA* ini memiliki peran dalam pengendalian epigenetik dari testis dalam menghasilkan spermatozoa yang memiliki bentuk normal. Adanya abnormalitas dari morfologi ini dapat disebabkan oleh gangguan pada proses spermatogenesis, dimana proses ini sendiri merupakan proses yang tidak lepas dari pengaruh genetik dan epigenetik (Gunes dan Kulac, 2014). Perubahan pada proses ekspresi gen yang mengkode protein-protein yang penting dalam setiap tahapan spermatogenesis ini dapat berdampak pada kualitas sel sperma yang dihasilkan (Cui *et al.*, 2016).

Peneliti merasa penting untuk melakukan penelitian ini untuk mengetahui apakah *miR-34c* memiliki kaitan dengan morfologi sperma, serta mencari kandidat biomarker yang spesifik untuk diagnosis infertilitas pria idiopatik. Penelitian seputar terapi berbasis *miRNA* telah banyak dilakukan seperti pada kasus-kasus kanker (Baumann dan Winkler, 2014). Obat yang berbasis *miRNA* telah mendapat persetujuan dari FDA untuk digunakan

pada terapi kasus polineuropati (Kristen *et al.*, 2019). Hal ini membuktikan, penelitian dalam bidang epigenetik sedang mengalami kemajuan yang pesat, terutama seputar *MicroRNA*, sehingga diharapkan hasil dari penelitian ini dapat menjadi bahan referensi bagi peneliti baik pada bidang andrologi secara khusus atau bidang lainnya.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan dari ekspresi *hsa-mir-34c-3p* dan *hsa-mir-34c-5p* antara spermatozoa dengan morfologi normal dengan teratozoospermia?
2. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi *hsa-mir-34c-3p* dan *hsa-mir-34c-5p* dengan morfologi spermatozoa?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Penelitian ini secara umum bertujuan untuk menganalisis ekspresi *hsa-mir-34c-3p* dan *hsa-mir-34c-5p* pada spermatozoa dengan morfologi normal dan teratozoospermia.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis perbedaan dari isolat spermatozoa pada spermatozoa dengan morfologi normal dan teratozoospermia.
2. Menganalisis perbedaan dari ekspresi *hsa-mir-34c-3p* dan *hsa-mir-34c-5p* antara spermatozoa dengan morfologi normal dengan teratozoospermia.
3. Menganalisis hubungan antara ekspresi *hsa-mir-34c-3p* dan *hsa-mir-34c-5p* dengan morfologi spermatozoa.
4. Menentukan ekspresi relatif dari *hsa-mir-34c-3p* dan *hsa-mir-34c-5p* pada sperma dengan teratozoospermia.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Memberikan sumbangsih keilmuan baru berupa informasi pengetahuan seputar *miRNA* yang mungkin menjadi salah satu penyebab terjadinya gangguan proses spermatogenesis yang pada akhirnya menyebabkan gangguan morfologi sperma. Selain itu, hasil penelitian ini diharapkan dapat memaparkan potensi ekspresi *hsa-mir-34c-3p*, *hsa-mir-34c-5p* sebagai kandidat biomarker diagnosis epigenetik dan kedepannya dapat membuka jalan untuk pengembangan terapi baru dalam penatalaksanaan infertilitas idiopatik.

1.4.2 Manfaat praktis

Penemuan *miRNA* dan pengaruhnya terhadap fertilitas pria, terutama pada spermatozoa pria menjadi salah satu hal yang dapat dipertimbangkan dalam pengembangan strategi dalam manajemen dan penatalaksanaan yang sesuai dengan kondisi pasien, serta memberikan solusi konseling genetik pada infertilitas idiopatik. Hasil penelitian potensi ekspresi *hsa-mir-34c-3p*, *hsa-mir-34c-5p* dapat digunakan sebagai acuan dalam menentukan kandidat biomarker pemeriksaan tambahan pada diagnosis infertilitas pria idiopatik, serta membuka kesempatan penelitian- penelitian lanjutan lain. Selain itu hasil penelitian ini juga memiliki kesempatan untuk dikembangkan sebagai pendekatan baru terapi berbasis *miRNA* bagi infertilitas pria idiopatik, baik di Indonesia maupun di seluruh dunia.