

## Meta-Analysis

# GAMBARAN FAKTOR PENYEBAB INFERTILITAS PRIA DI INDONESIA

**Aidil Akbar**

Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera

email: aidilabr@gmail.com

## Abstrak

Pendahuluan: Infertilitas pada pasangan suami istri sepertiganya di akibatkan akibat adanya infertilitas pada organ reproduksi pria. Studi metaanalisis ini bertujuan untuk mendapatkan gambaran faktor penyebab infertilitas pada pria di Indonesia. Metode: Dengan melakukan penelusuran artikel dan karya ilmiah di menggunakan aplikasi google scholar. Hasil: Dari penelusuran artikel dan karya ilmiah terdapat 16 artikel dan karya tulis ilmiah yang masuk dalam kriteria inklusi. Kesimpulan dari hasil analisis ditemukan bahwa penyebab infertilitas pada pria di Indonesia disebabkan oleh faktor internal tubuh (58%), faktor eksternal tubuh (32%) dan faktor lain (10%).

**Kata Kunci** : infertilitas pria



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 License.

## PENDAHULUAN

Infertilitas di Indonesia saat ini masih menjadi masalah yang cukup menarik untuk dibicarakan, Infertilitas dapat didefinisikan sebagai ketidak mampuan pasangan pria dan wanita (suami dan istri) dalam menghasilkan keturunan setelah 1 tahun usia pernikahan dengan hubungan seksual normal dan tanpa menggunakan metode kontrasepsi apa pun atau setelah enam bulan menikah bila pasangan suami istri telah berusia diatas 35 tahun.<sup>1,2</sup>

Pasangan suami istri yang mengalami infertilitas biasanya akan mengalami proses yang panjang dalam evaluasi dan pengobatan infertilitas yang dideritanya sehingga selain menimbulkan dampak medis juga akan menimbulkan dampak ekonomi dan psikologis.<sup>3</sup>

Di tengah masyarakat wanita sering kali dianggap sebagai penyebab pasangan suami istri tidak mempunyai keturunan, padahal di Indonesia sendiri, sepertiga dari seluruh kasus infertilitas yang mencapai 10-15 % dari seluruh pasangan usia subur berasal dari masalah pada organ reproduksi pria.<sup>3,4</sup>

Berdasarkan penelitan sebelumnya infertilitas pada pria dapat dibagi menjadi dua bagian yaitu faktor umum dan faktor khusus. Faktor umum seperti umur, frekuensi senggama, lama berusaha, sedangkan yang menjadi faktor khusus seperti masalah pada pretestikular, posttestikular, adanya reaksi imunologi dan faktor lingkungan seperti terpapar dengan

logam berat, radiasi, diet, rokok, alkohol dan obat-obatan.<sup>5,6</sup>

Studi metaanalisis ini bertujuan untuk mengetahui gambaran faktor infertilitas pria di Indonesia, sehingga diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat dan tenaga kesehatan, yang berguna sebagai masukan dalam hal pencegahan maupun manajemen penatalaksanaan masalah infertilitas pria di Indonesia

### METODE PENELITIAN

Pengumpulan data dilakukan dengan mengumpulkan artikel dan karya tulis ilmiah dengan menggunakan aplikasi google scholar, dengan kriteria inklusi adalah (a) Artikel membahas tentang penelitian infertilitas pria; (b) Sumber artikel dan penelitian harus berasal dari wilayah Negara Kesatuan Republik Indonesia; (c)

Memiliki nama penulis yang jelas; (d) Penulis memiliki asal institusi yang jelas; (e) Artikel di muat di jurnal nasional atau situs resmi nasional ber issn atau esbn; (f) Memiliki metode penelitian yang jelas; (g) Untuk publikasi di jurnal, harus memiliki volume dan nomor jurnal yang jelas; (h) Tahun publikasi yang jelas.

Data yang terkumpul ditabulasi dan dibuat tabel dengan menggunakan Microsoft Exel dan data dianalisis dengan menentukan faktor-faktor penyebab infertilitas pria

### HASIL

Dari hasil penelusuran dengan menggunakan aplikasi google scholar didapatkan 16 artikel yang masuk dalam kriteria inklusi.

**Tabel 1. Daftar Literatur Dan Artikel Penelitian Tentang Faktor Infertilitas Pria Di Indonesia**

No	Penulis Utama	Keterangan	Hasil
1.	Firman S <sup>2</sup>	Studi literatur	Pajanan fisik, kimia, dan psikologis tempat kerja
2.	Ningsih YJS <sup>3</sup>	Penelitian, 82 sampel	Faktor paling dominan terhadap kejadian infertilitas pria adalah pekerjaan
3.	Khaidir M <sup>5</sup>	Studi literatur	Penyebab infertilitas pria terdiri dari primer dan skunder
4.	Idris R <sup>6</sup>	Studi Literatur	Faktor penyebab infertilitas pria adalah logam berat, radiasi, diet, alkohol, dan obat-obatan
5.	Sutyarso <sup>7</sup>	Penelitian, 30 sampel	Adanya hubungan kadar testosteron terikat dan testostosterone total terhadap infertilitas
6.	Panggabean PCT <sup>8</sup>	Studi literatur	Hubungan pajanan timbal terhadap

7.	Utami S <sup>9</sup>	Studi Literatur	infertilitas Mutasi mtDNA merupakan salah satu faktor penyebab infertilitas pada pria, yang dapat menyebabkan asthenozoospermia, oligozoospermia, dan teratozoo spermia.
8.	Hadi RS <sup>10</sup>	Studi literatur	Infertilitas pria berkorelasi positif dengan peningkatan jumlah sperma yang mengalami apoptosis
9.	Ridhoila I <sup>11</sup>	Penelitian, 64 sampel	Tidak ada perbedaan kualitas sperma antara pasangan infertile merokok dan tidak merokok
10.	Syauqy <sup>12</sup>	Studi literatur	Peran vitamin D dalam peningkatan kualitas sperma
11.	Sa'adah N <sup>13</sup>	Penelitian 83 sampel	Sebagian besar penderita infertilitas masuk dalam faktor resiko
12.	Tendean P <sup>14</sup>	Penelitian, 30 sampel	Gambaran Spermio gram penderita infertil dengan varikokel ialah abnormal dengan oligozoospermi, asthenozoospermi, dan teratozoospermi.
13.	Hanizar E <sup>15</sup>	Penelitian, 100 sampel	Adanya hubungan dengan delesi region azospermi faktor dalam kromosom y pria infertil
14.	Annisa F <sup>16</sup>	Penelitian , 21 sampel	Kadar Alpha Glucosidase lebih rendah padapria infertile, merokok dan keturunan
15.	Winarso H <sup>17</sup>	Penelitian, 20 sampel	Potensi infertilitas pada nikah kerabat
16.	Aryoseto L <sup>18</sup>	Penelitian, 80 sampel	Kelainan leukosit berhubungan dengan peningkatan kelainan sperma

Bedasarkan analisis literatur pada tabel 1, dilihat dari faktor penyebab infertilitas pria, peneliti mengelompokkannya menjadi 3 faktor penyebab

1. Faktor internal :

- a. Kelainan genetik
- b. Kelainan anatomis
- c. Kelainan senyawa tubuh seperti adanya kelainan fungsi hormon dan enzim

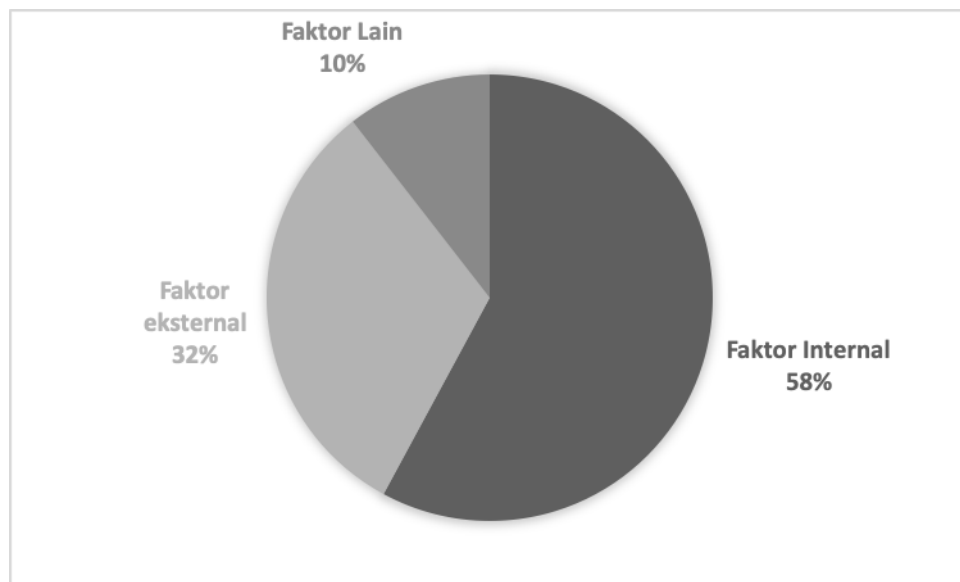
d. Usia

2. Faktor eksternal

- a. Paparan zat logam
- b. Paparan zat additif seperti rokok, alkohol
- c. Penggunaan obat-obatan

3. Faktor lain

- a. Frekuensi senggama
- b. Lama berusaha
- c. Olah raga



**Gambar 1. Persentasi faktor penyebab terjadinya infertilitas pada pria di Indonesia**

**DISKUSI**

**Faktor Internal**

**Faktor Kelainan Genetik**

Beberapa kelainan genetik menjadi faktor penyebab terjadinya infertilitas pada pria, salah satunya adalah mutase pada gen yang terdapat pada mitokondria yang berfungsi sebagai organela yang dapat melakukan replikasi mtDNA dan pembentukan asam amino, proses ini dikatalisis oleh ezim yang dikode oleh gen-

gen nDNA yaitu *nuclear-encoded polymerase gamma* (PLOG) dan *mitochondrial transcription factor- A* (MTFA).<sup>9</sup> Keadaan ini akan menyebabkan kelainan pada spermatogenesis berupa *asthenozoospermia*, *oligozoospermia*, dan *teratozoospermia*. Mutasi iniantara lain menyebabkan berkurangnya energy dari proses fosforilasioksidatif (OXPHOS) yang sangat diperlukan dalam proses spermatogenesis dan motilitas sperma. Mutasi mtDNA meliputi mutasi titik (*point*

*mutation*), delesi dan translokasi baik mikro maupun berulang, dan polimorfisme (*haplogroup*).<sup>9</sup>

Selain mutasi pada mtDNA, infertilitas pria juga terjadi akibat adanya apoptosis abnormal pada sel sperma. Selama proses spermatogenesis telah dilaporkan terjadi proses apoptosis yang diatur oleh ekspresi gen p53, p21, kaspase, bcl-2 dan Fas.<sup>19</sup>

Spermatogenesis merupakan proses yang kompleks dimulai dari proliferasi sel germinal dan

Pematangan spermatogonia menjadi spermatozoa. Selama spermatogenesis, kematian sel secara terprogram (apoptosis) memainkan peran penting untuk menghilangkan sel-sel germinal yang cacat atau yang membawa mutasi DNA. Pada proses fisiologis ini dapat terjadi disregulasi sehingga apoptosis sel germinal dapat menyebabkan infertilitas pria. Apoptosis sel germinal juga bias dihasilkan dari gangguan eksternal seperti perubahan hormonal, atau paparan bahan kimia beracun atau radiasi yang dapat menyebabkan penurunan jumlah sperma dan masalah kesuburan pria.<sup>20</sup>

Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Winarso 2011 di Bali pada masyarakat yang melakukan nikah kerabat ditemukan adanya mikrodelsi pada gen RNA binding motive (RBM) dan Deleted in azoospermia (Daz) yang terdapat pada kromosom Y pada lokus azospermia faktor (AZF) yang diduga berperan pada kejadian infertilitas pria.<sup>15</sup>

### **Varikokel**

Penelitian yang dilakukan oleh Tendean di Manado tahun 15 menyimpulkan adanya hubungan antara varikokel dengan kejadian infertilitas pada pria di Manado. Varikokel merupakan

pelebaran pembuluh arteri skrotalis. Varikokel menyebabkan inflamasi pada pembuluh darah testis yang membuat suhu testis menjadi meningkat sehingga jumlah sperma yang dihasilkan menjadi sedikit. Disamping itu retensi darah pada varikokel juga dapat menyebabkan gangguan sirkulasi darah pada testis yang berakibat kepada suplay nutrisi yang buruk serta tekanan parsial oksigen yang menurun sehingga proses spermatogenesis menjadi kurang energy dan adanya disfungsi endokrin.<sup>14</sup>

### **Senyawa tubuh**

#### **Seks Hormon Binding Globulin (SHBG)**

Sutyarso dan Hendri busman 2003 melakukan satu penelitian tentang hubungan kadar testosteron pada pria dengan kadar SHBG, dari hasil penelitian tersebut disimpulkan bahwa kadar SHBG dalam tubuh pria berkorelasi positif dengan tingkat kesuburan pria. SHBG merupakan suatu protein transport yang dapat membawa testosteron ke sel jaringan reproduksi dan sel germinal. SHBG mempertahankan keseimbangan dan disosiasi pengikatan androgen antara sistem sirkulasi dengan sel target. Biosintesis, regulasi dan bioavailabilitas SHBG ditentukan oleh banyak faktor, SHBG berkorelasi positif dengan umur, kadar testosteron total dan hormon tiroksin, namun berkorelasi negatif dengan insulin dan kadar trigliserida sehingga dapat diasumsikan bahwa SHBG berkorelasi dengan metabolisme lipid, protein dan karbohidrat yang erat kaitannya dengan konsumsi makanan.<sup>7</sup>

#### **Enzim Metabolisme Vitamin D**

Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Syauqi tahun 2016,

ditemukan adanya korelasi antara kadar ezim-enzim yang memetabolisme vitamin D dengan fertilitas pada pria. Blomberg tahun 2011 menemukan bahwa di dalam saluran reproduksi pria yaitu testis, epididimis, prostat dan vesikula seminalis ditemukan ekspresi reseptor vitamin D (VDR) mRNA (CYP2RI, CYP27AI, CYP27BI). Vitamin D berperan dalam peningkatan daya hidup spermatozoa dan kapasitas spermatozoa yaitu suatu proses yang harus dilalui spermatozoa agar dapat membuahi sel ovum, didalamnya termasuk proses pembukaan reseptor, pelepasan inhibitor maupun stabilisator pada permukaan sperma sehingga sperma mampu bertahan hidup sejak dilepaskan hingga proses fertilisasi pada saluran reproduksi wanita.<sup>12,21</sup>

#### **Kadar Leukosit Dalam Sperma**

Aryoseto pada tahun 2009 dalam penelitiannya menyimpulkan adanya hubungan antara jumlah leukosit dengan morfologi sperma, dalam penelitian tersebut disimpulkan bahwa semakin tinggi jumlah kandungan leukosit dalam sperma maka akan semakin banyak jumlah kelainan morfologi sperma yang ditemukan. Mekanisme terjadi akibat kerusakan sel-sel sertoli yang menyebabkan kelainan pada pematangan spermatozoa pada epididimis akibat adanya peningkatan sitokin-sitokin yang merupakan mediator radang yang dapat mengganggu proses spermatogenesis, mekanisme lain adalah terjadinya peningkatan jumlah ROS yang juga mengganggu proses spermatogenesis.<sup>18</sup>

#### **Kadar Alpha Glukosidase**

Alpha glukosidase merupakan suatu enzim yang mengkatalisis hidrolisis ikatan pada maltose untuk menghasilkan dua

molekul glukosa yang banyak dihasilkan pada epididimis. Ezim ini merupakan penyusun normal semen pria dimana keberadaannya dikorelasikan dengan keberadaan sebuah sperma matang yang dapat berenang. Pemeriksaan kadar Alpha Glukosidase dapat dihuungkan dengan kesehatan epididimis.<sup>16</sup>

#### **Usia**

Kesuburan pria dimulai sejak awal pubertitas dimana sudah terjadi proses spermatogenesis yang biasanya ditandai dengan adanya kemampuan pria dalam berejakulasi mengeluarkan sperma, di Indonesia usia puberta rata-rata pada usia 12 tahun, dan kestabilan pertumbuhan organ reproduksi pria dicapai pada usia 20 hingga 25 tahun. Meskipun pria dapat membuahi hingga akhir hayatnya namun fungsi organ reproduksi sudah mulai mengalami kemunduran diatas 25 tahun.<sup>5</sup>

#### **Faktor Eksternal**

##### **Paparan Zat**

##### **Timbal**

Dalam kehidupan sehari-hari, paparan manusia dengan timbal terjadi bila sering terpapar dengan gas buang kendaraan bermotor. Kadar timbal yang tinggi pada cairan semen pria dapat mempengaruhi sperma dalam mengikat dan membuahi sel ovum. Sebelum terjadinya fertilisasi, maka reseptor manosa yang terletak pada kepala sperma harus terlebih dahulu berikatan dengan manosa pada permukaan sel ovum untuk menginduksi reaksi akrosomal atau *mannose induced acrosome reaction* (MIAR) dimana sperma melepaskan enzim hyaluronidase dan enzim proteolitik yang mencerna lapisan glikoprotein pada sel ovum sehingga sel

sperma dapat berpenetrasi. Kadar timbal yang tinggi pada cairan semen dapat menurunkan kualitas dan kuantitas reseptor manosa sehingga sperma sulit melakukan penetrasi pada sel ovum.<sup>8</sup>

### **Rokok**

Kandungan zat kimia berbahaya didalam rokok dikenal sebagai golongan *reactive oxygen species* (ROS). ROS secara umum dikenal sebagai oksidan atau zat radikal bebas. ROS dapat merusak sel-sel jaringan reproduksi dengan memodifikasi basa DNA yang akan menyebabkan lesi pada DNA yang pada akhirnya memicu terjadinya apoptosis sel, menurunkan diameter tubulus seminiferus, penurunan jumlah sel Leydig dan sel sertoli yang mengganggu proses spermatogenesis sehingga berpengaruh pada konsentrasi, morfologi dan motilitas sel sperma.<sup>11</sup>

### **Alkohol**

Paparan alkohol dalam jangka panjang dapat meningkatkan kadar etanol didalam tubuh. Etanol mempengaruhi produksi ATP pada mitokondria yang berguna untuk menggerakkan ekor (flagel) sperma sehingga dapat bergerak dengan lurus dan lincah. Disamping itu etanol juga dalam menyebabkan terbentuknya peroksida lipid pada membran spermatozoa hasil dari reaksi asam lemak tak jenuh dengan etanol yang terdapat pada membran spermatozoa yang mengakibatkan kerusakan pada membran spermatozoa. Paparan alkohol juga dapat mengganggu fungsi sel Leydig dengan sintesis testosteron sehingga menyebabkan kerusakan membran basalis. Selain mengganggu organ reproduksi pria secara langsung alkohol juga menyebabkan gangguan pada sistem hipotalamus dan hipofisis anterior yang menyebabkan

impotensi, infertilitas dan karekteristik seksual skunder.<sup>2,6,13</sup>

### **Obat-obatan**

Faktor farmakologi juga memiliki peran dalam faktor penyebab infertilitas pada pria, beberapa obat-obatan telah teridentifikasi dapat menyebabkan gangguan pada fertilisasi, beberapa jenis memiliki sifat antiandrogenik diantaranya adalah: Spironolakton, spiroteron, ketokonazol, simetidin, golongan tetrasiklin dalam diketahui dapat menurunkan kadar hormon testosteron hingga 20%. Nitrofurantoin menghasilkan superoksida dan kumpulan toksin lainnya yang menghambat spermatogenesis. Sulfasalazine dapat menurunkan motilitas dan densitas sperma, sedangkan fenitoin mempengaruhi hipofisis dalam mensintesis FSH.<sup>6</sup>

### **Faktor Lain**

#### **Frekwensi Senggama**

Saat yang baik melakukan senggama agar terjadinya fertilisasi ialah saat terjadi ovulasi pada wanita, untuk itu perlu diketahui bahwa usia spermatozoa dapat bertahan hidup dalam saluran reproduksi wanita berkisar antara 1-3 hari sedangkan usia sel ovum rata-rata hanya 1x 24 jam, masa terjadinya ovulasi pada wanita berkisar pada hari ke 14 sampai 18 post menstruasi sehingga pembuahan masih dapat terjadi 1-2 hari pasca senggama jika dilakukan di periode ovulasi wanita.<sup>5</sup>

#### **Lama Berusaha**

Lamanya usaha pasangan suami istri untuk secara teratur berusaha mendapatkan fertilisasi merupakan salah satu faktor penentu terjadinya kehamilan. Dari hasil penelitian didapatkan angka

32,7% hamil dalam satu bulan pertama, 57% dalam tiga bulan pertama, 72,1% dalam enam bulan pertama, 85,4% dalam 12 bulan pertama dan 93,4% dalam 24 bulan pertama.<sup>5</sup>

### Olah Raga

Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Ningsih tahun 2016 menyimpulkan bahwa terdapat buhungan oleh raga berat dengan terjadinya infertilitas, dalam penelitian tersebut disebutkan bahwa dari 43 sampel yang terlibat didalamnya 56,1 % dengan perilaku olah raga berat mengalami infertilitas dan sebanyak 43,9 % responden dengan perilaku olah raga ringan mengalami infertilitas sedangkan berdasarkan odds ratio ditarik kesimpulan bahwa perilaku olah raga berat memiliki resiko infertilitas sebanyak 2,752 kali lebih besar dibandingkan dengan kebiasaan olah raga ringan.<sup>3</sup>

### KESIMPULAN

Faktor terjadinya infertilitas pada pria dapat disebabkan oleh faktor internal tubuh pria maupun eksternal serta faktor lainnya. Faktor internal melibatkan kelainan DNA yang mengkode asam amino pada pembentukan protein khusus yang berfungsi pada pembentukan jaringan reproduksi pria maupun proses spermatogenesis. Selain itu juga adanya kelainan anatomis yang terjadi di sepanjang saluran reproduksi pria juga akan mempengaruhi kualitas dan kuantitas spermatozoa yang dihasilkan. Faktor eksternal terjadi akibat adanya paparan terhadap zat-zat tertentu baik sengaja maupun tidak disengaja. Sedangkan faktor lainnya meliputi usia, lama berusaha dan kebiasaan olah raga.

### REFERENSI

1. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum. Reprod.* Mar 2005; Vol 20(5):1144-7.
2. Firman S. Infertilitas pria akibat kerja. *Jurnal Cermin Dunia Kedokteran.* 2012;39(7):505-11.
3. Ningsih YJS, Farich A. Determinasi kejadian infertilitas pria di kabupaten Tulang Bawang. *Jurnal Kesehatan.* Agustus 2016;7(2): 242-9.
4. Wikeko B. Infertilitas meningkat bayi tabung diminati. *E Papper Media Indonesia.* 2019 Desember.
5. Khaidir M. Penilaian tingkat infertilitas dan penanganannya pada pria. *Jurnal Kesehatan Masyarakat.* September 2006; 1(10): 30-4.
6. Idris R, Bhanu, Hartanto H. Logam berat radiasi diet rokok alcohol dan obat-obatan sebagai penyebab infertilitas pria. *Jurnal Keperawatan Indonesia;* 10(2):70-75.(6)
7. Sutyarso, Busan H. Hubungan keadaan testoteron terikat dengan jumlah dan kualitas spermatozoa pria infertili idiopatik. *Jurnal Sains dan Teknologi.* Desember 2003; 9(3):29-34.
8. Panggabean PCT, Saeng S, Ivone J. Efek pajanan timbal terhadap infertilitas pria. *Jurnal Kesehatan Masyarakat.* Juli 2008; 8(1):87-94.
9. Utami S. Etiologi infertilitas pada pria akibat dari mutasi DNA mitokondria (mtDNA). *Jurnal Kesehatan Masyarakat.* *Jurnal Kesehatan Masyarakat.* Juli 2009; 9(1):85-94.
10. Hadi RS. Apoptosis pada spermasebagai petanda adanya gangguan kesuburan pria. *Majalah Kesehatan Pharma Medika.* 2011;3(2):282-5.
11. Ridhoila I, Yusrawati, Amir A. Perbandingan kualitas spermatozoa pada analisis semen pria dari pasangan infertile dengan riwayat merokok dan tidak merokok. *Jurnal Kesehatan Andalas.* 2017; 6(2):259-264.
12. Syauqy. Ekspresi enzim metabolisme vitamin D pada sistem reproduksi pria. *Jambi Medical Journal.* Mei 2015;3(1):1-12.



13. Sa'adah N, Purnomo W. Karakteristik dan perilaku beresiko pasangan infertile di klinik fertilitas dan bayi tabung tiara cita rumah sakit Putri Surabaya. *Jurnal Biometrika dan Kependudukan*. 2016 Juli;5(1):61-9.
14. Tendean P, Tendean L, Wantouw B. Gambaran spermiogram penderita infertil dengan varikokel. *Jurnal e-Biomedik*. 2015 Desember;3(3):845-8.
15. Hanizar E. Delesi region AZF (azoospermic factor) dalam kromosom y pria infertile berdasarkan etnis di Indonesia [dissertation]. Universitas Airlangga; 2004.
16. Annisa F, Kurnaesih E, Nasruddin. Analisis trace element alpha glucosidase pada plasma sperma pria dengan infertilitas; Prosiding Seminar Nasional 2018 Sinergitas Multidisiplin Ilmu Pengetahuandan Teknologi;2018 April 9-10;2018.
17. Winarso H, Konthen PG, Sudajana FM. Mikrodelesi gen RBM dan DAZ pada pria pasangan infertile dalam masyarakat yang melakukan kawin kerabat. *Jurnal Biosains Pascasarjana*.2011 Januari;13(1):38-49.
18. Aryoseto L, Machmudi S. Hubungan antara jumlah leukosit dengan morfologi spermatozoa pada pasien infertilitas di rumah sakit dokter kariadi. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Semarang; 2009 Agustus.
19. Said TM, Paasch U, Glander HJ, Agarwal A. Role of caspases in male infertility. *Hum Reprod*. 20 04;10: 39 -51.
20. Pentikäinen V, 2002. Regulation of male germ cell apoptosis : Roles of sex steroids and the cellular death receptors Fas and TNFR1. *Dissertation*. Programme for Developmental and Reproductive Biology Biomedicum, Helsinki University of Helsinki, Finlanda.
21. 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.