

Prospek Kontrasepsi Pria dalam Pengendalian Pertumbuhan Penduduk Melalui Pendekatan Molekular

Putri Rahayu Ratri^{1*}, Mira Andriani²

¹Jurusan Kesehatan, Politeknik Negeri Jember, putri_ratri@polije.ac.id

²Jurusan Peternakan, Politeknik Negeri Jember, andriani@polije.ac.id

ABSTRAK

Metode kontrasepsi yang berkembang saat ini sebagian besar ditunjukkan pada pihak perempuan, sedangkan metode kontrasepsi yang ditunjukkan pada pria saat ini dirasakan masih sangat sedikit di antaranya kondom, vasektomi, dan senggama terputus. Metode tersebut masih memiliki banyak kekurangan seperti pada metode kondom dan senggama terputus memiliki tingkat kegagalan yang tinggi dan adanya ketidaknyamanan dalam penggunaannya. Metode kontrasepsi dengan vasektomi merupakan metode yang cukup efektif namun bersifat invasif dan mahal. Pengembangan metode kontrasepsi yang berbasis molekular dengan dampak yang minimal bagi kesehatan diharapkan menjadi terobosan yang baik dalam rangka pengendalian penduduk dan peningkatan kualitas kesehatan. Penulisan artikel review ini bertujuan untuk merangkum sekaligus menganalisis awal mula perkembangan metode kontrasepsi pada pria hingga mulai munculnya kontrasepsi berbasis molekular saat ini, ditinjau dari segi imunologi, proteomik, maupun metabolomik. Metode yang dilakukan dalam penulisan artikel review dilakukan dengan cara studi literatur pada database PubMed Central (PMC), Springer, dan Open Access ScienceDirect. Pencarian dilakukan dengan kata kunci "Contraception", "Molecular Contraception", "Male Contraception", dan "Immunocontraception". Artikel jurnal yang sesuai dengan tema review kemudian ditelaah dengan cara memparafrasa kembali inti dan benang merah dari penelitian tersebut. Penarikan kesimpulan dari telaah review adalah kontrasepsi pria menggunakan metode molekular hingga saat ini masih dikembangkan pada tahapan eksperimental pra-klinis menggunakan hewan coba maupun in vitro. Kunci keberhasilan dari metode molekular ini adalah semakin spesifik target molekul pada tingkat kesuburan pria maka semakin baik efek kontraseptifnya. Kontrasepsi berbasis molekular ini diharapkan mampu menjadi terobosan dalam hal pengendalian penduduk yang lebih efektif, aman dan nyaman khususnya kontrasepsi yang diperuntukkan bagi pria.

Kata kunci: kontrasepsi pria, kontrasepsi molekular, imunokonstrasepsi

ABSTRACT

Nowadays, developing contraception methods were mostly addressed to women. The development of male contraception was still limited. There were condoms, vasectomies, and interrupted intercourse, which used in male contraception. The condom method and interrupted intercourse have a high failure rate and inconvenience in its use. The vasectomy method is invasive and expensive. The development of molecular-based contraceptive methods with minimal impacts on health is expected to be a good breakthrough in the context of population control and improving the quality of health. The study aims to summarize and analyze the early development of contraception until the invention of molecular contraception through immunologic, proteomic, and metabolomics science. This article review was done by studying literature in the PubMed Central (PMC), Springer, and Open Access ScienceDirect databases. The search was performed with the keywords "Contraception", "Molecular Contraception", "Male Contraception", and "Immunocontraception". Journal articles that fit the theme of the review are then reviewed by paraphrasing the core of the research. The conclusion drawn from the review is that male contraception using the molecular method is still being developed at a pre-clinical experimental stage using animal laboratory technique and in vitro technique. The key to the success of this molecular method is that the more specific the molecular target at male fertility levels, the better of contraceptive effect. The molecular-based contraception is expected to be a breakthrough in terms of population control that have more effective, safe, and comfortable, especially for male contraception

Keywords: male contraception, molecular contraception, immunocontraception

*Korespondensi Author: Putri Rahayu Ratri, Jurusan Kesehatan Politeknik Negeri Jember, putri_ratri@polije.ac.id +6281384105501

I. PENDAHULUAN

Rata-rata perkembangan populasi penduduk dunia saat ini diperkirakan meningkat

sekitar 80 juta orang per tahun dan diperkirakan peningkatannya akan melebihi angka 9 miliar pada tahun 2050.¹ Pertumbuhan penduduk yang

terlalu pesat akan mempengaruhi berbagai aspek kehidupan termasuk aspek sosial, ekonomi, ekologi, sains, dan medis. Para peneliti di bidang sains dan medis melakukan berbagai cara untuk dapat mengendalikan pertumbuhan penduduk yang sangat cepat khususnya di negara berkembang.^{1,2,3}

Sejak Salah satu cara yang sering dipakai dalam pengendalian pertumbuhan penduduk adalah kontrasepsi. Salah satu penyebab sedikitnya penggunaan kontrasepsi pada pria adalah terbatasnya jumlah pilihan pada kontrasepsi pria. Metode kontrasepsi yang berkembang saat ini sebagian besar ditunjukkan pada pihak perempuan, sedangkan metode kontrasepsi yang ditunjukkan pada laki-laki saat ini dirasakan masih sangat sedikit di antaranya kondom, vasektomi, dan senggama terputus.⁴ Metode tersebut masih memiliki banyak kekurangan seperti pada metode kondom dan senggama terputus memiliki tingkat kegagalan yang tinggi dan adanya ketidaknyamanan dalam penggunaannya. Metode kontrasepsi dengan vasektomi merupakan metode yang cukup efektif namun bersifat invasif dan mahal.⁵

Pengembangan metode kontrasepsi pada pria telah lama dikembangkan. Beberapa penelitian fokus pada kontrasepsi hormonal yang mampu menekan jumlah sperma yang dihasilkan oleh testis. Metode tersebut menggunakan androgen dan/atau progestin yang mampu menghambat produksi hormon gonadotropin dari hipofisis. Hasil penelitian pada pria fertil menunjukkan metode tersebut memiliki angka kegagalan yang lebih rendah bila dibandingkan dengan kondom. Namun, metode kontrasepsi hormonal tersebut dirasa kurang efektif dan memiliki banyak hambatan seperti sulitnya mengontrol jutaan sperma yang dihasilkan setiap hari dengan jumlah hormon yang tepat tanpa mempengaruhi sistem endokrin normal.^{2,4,6,7}

Pengendalian pertumbuhan penduduk di negara berkembang dengan cara yang tepat dan efektif bukan hanya berdampak pada satu individu atau keluarga saja, namun juga sangat bermanfaat dalam meningkatkan kualitas kesehatan.⁵ Pengembangan metode kontrasepsi

yang berbasis molekular dengan dampak yang minimal bagi kesehatan diharapkan menjadi terobosan yang baik dalam rangka pengendalian penduduk dan peningkatan kualitas kesehatan.

II. METODOLOGI

Artikel review ini bertujuan untuk merangkum literatur-literatur yang berhubungan dengan kontrasepsi molekular ditinjau dari segi imunologi, proteomik, maupun metabolomik. Penulisan artikel review dilakukan dengan cara merangkum sekaligus menganalisis awal mula perkembangan metode kontrasepsi pada pria hingga mulai munculnya kontrasepsi berbasis molekular saat ini. Artikel yang ditelaah diperoleh dengan cara pencarian pada jurnal-jurnal internasional berbahasa Inggris pada database PubMed Central (PMC), Springer, dan Open Access ScienceDirect. Pencarian dilakukan dengan kata kunci “*Contraception*”, “*Molecular Contraception*”, “*Male Contraception*”, dan “*Immunocontraception*”.

Artikel yang diperoleh sebagian besar merupakan hasil penelitian ekperimental menggunakan metode hewan coba, analisis in vitro, dan sebagian lain merupakan jurnal review dari beberapa penelitian terdahulu. Artikel yang sesuai dengan tema review kemudian ditelaah dengan cara memparafrasa kembali inti dan benang merah dari penelitian tersebut. Berikut dipaparkan rincian artikel yang telah ditelaah dan di parafrase kembali.

Tabel 1. Rincian metode pencarian artikel dengan kata kunci tertentu.

No	Kata kunci	Jumlah	Referensi
1.	<i>Contraception</i>	4 artikel	5, 10, 28, 35
2.	<i>Male contraception</i>	8 artikel	1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11
3.	<i>Molecular contraception</i>	10 artikel	19, 20, 21, 24, 25, 36, 37, 38, 39, 40
4.	<i>Immunocontraception</i>	17 artikel	2, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 22, 23, 26, 27, 28, 29, 30,

No	Kata kunci	Jumlah	Referensi
			31, 32, 33, 34

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Metode kontrasepsi pada pria sudah dikembangkan sejak tahun 1970 di negara berkembang seperti Cina dan India serta di negara maju seperti Amerika. Pendekatan yang dilakukan yaitu menggunakan metode intervensi hormonal. Pada tahun 1990 penelitian mengenai kontrasepsi pria secara multicenter pertama kali dilakukan. Pemberian 200 mg testosteron enanthat (TE) pada 271 pria sehat selama 6 bulan dapat menimbulkan efek azoospermia sebanyak 65%.⁸ Beberapa penelitian menunjukkan keberhasilan pada metode hormonal tersebut. Diketahui pemberian hormon testosteron dan turunannya baik secara tunggal maupun kombinasi mampu menimbulkan efek oligospermia bahkan hingga azoospermia pada pria.⁹ Dibalik keberhasilan kontrasepsi hormonal pada pria, masih banyak terdapat keluhan efek samping seperti jerawat, perubahan emosi, peningkatan berat badan, dan memicu ketidakseimbangan jumlah lemak dalam tubuh.^{8,9}

Alternatif kontrasepsi pria yang mulai dikembangkan saat ini dan memiliki prospek yang cukup baik dan menjanjikan adalah kontrasepsi non-hormonal berbasis molekular. Vaksin kontrasepsi telah mulai dikembangkan sebagai upaya pengembangan kontrasepsi molekular. Penelitian-penelitian yang dikembangkan memiliki fokus target penghambatan produksi sperma atau melemahkan bahkan menghilangkan fungsi normal sperma dalam membuahi sel telur. Protein antibodi atau molekul kecil lainnya digunakan sebagai agen kontraseptif dalam penurunan produksi dan/atau fungsi sperma pada hewan coba maupun manusia.^{10,11} Menurut Naz (2011) Vaksin kontrasepsi yang mulai dikembangkan umumnya dikelompokkan menjadi tiga kategori:

1. Vaksin yang ditargetkan pada produksi gamet. Vaksin ini biasanya bekerja dengan cara memengaruhi kerja hormon Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH),

Folikel Stimulating Hormone (FSH), dan Luteinizing Hormone (LH).

2. Vaksin yang memiliki target mengganggu fungsi normal gamet sel gamet. Vaksin jenis ini biasanya memiliki sel target pada sel telur atau sel spermatozoa sehingga fungsi normalnya dalam proses fertilisasi terganggu, seperti contoh antigen sperma dan antigen zona pelusida (ZP).
3. Vaksin yang memiliki target hasil fertilisasi gamet. Salah satu contoh yaitu vaksin yang memengaruhi produksi hormon hCG (human Chorionic Gonadotrophin)¹²

Kontrasepsi Pria dengan Target Molekul pada Sel Gamet

Beberapa sel memiliki permukaan antigen yang unik, salah satunya adalah sel gamet (sperma) yang bersifat imunogenik, spesifik, dan dapat dikenali oleh antibodi. Sperma memiliki sifat yang unik yaitu bersifat autoantigen dan isoantigen sehingga mampu memicu produksi antibodi pada tubuh. Penelitian telah banyak dilakukan dalam pengembangan kontrasepsi molekular, seperti produksi antibodi melalui proses rekayasa genetika. Berbagai macam metode proteomik dan genomik, seperti teknik hibridisasi sel line dan substraktif DNA komplemen telah digunakan untuk mendapatkan gen atau protein spesifik dengan efektifitas yang kuat.^{13,14,15}

Salah satu protein molekular yang digunakan dalam pengembangan kontrasepsi molekular adalah *epididymal protease inhibitor* (eppin). Eppin merupakan salah satu molekul protein yang terdapat pada saluran reproduksi pria yang mengatur fungsi normal sperma. Interaksi antara eppin dengan senyawa semenogelin menyebabkan sperma dapat bertahan hidup di dalam saluran reproduksi wanita.¹⁶ Pemberian antibodi eppin pada hewan coba monyet menunjukkan adanya penurunan angka fertilitas. Hal ini membuktikan bahwa senyawa eppin dapat dijadikan kandidat kontrasepsi molekular bagi pria.^{17,18}

Molekul spesifik lain yang juga dapat dijadikan sebagai kandidat kontrasepsi adalah *bromodomain testis associated* (BRDT).

Senyawa BRDT merupakan protein spesifik yang hanya ditemukan pada sistem reproduksi pria. Protein tersebut diketahui ditemukan di spermatisit dan spermatid yang berperan penting dalam proses remodeling kromatin pada sel germinal sperma. Melalui penelitian diketahui bahwa kerja protein BRDT yang dihambat oleh molekul JQ1 dapat menyebabkan sterilitas pada hewan coba mencit.¹⁹

Molekul penting dalam proses fertilisasi juga dapat digunakan sebagai agen kontrasepsi molekuler. *Sperm Adhesion Molecule 1* (SPAM 1) merupakan molekul penting yang terdapat pada testis, epididimis, dan sperma. Gen SPAM 1 mengkode enzim hyaluronidase yang berperan penting dalam hal proses penetrasi sperma ke dalam sel telur.^{20,21} Uji coba imunisasi SPAM1 murni mampu menyebabkan 100% infertilitas terhadap guinea pig jantan.²²

Senyawa glikoprotein juga telah dikembangkan dalam penelitian kontrasepsi molekuler pria. Molekul 80 kDa *Human Sperm Antigen* (80kD HSA) merupakan glikoprotein yang hanya ditemukan pada testis dan epididimis. Imunisasi peptida yang diisolasi dari protein HSA dapat menyebabkan infertilitas terhadap tikus.²³ Senyawa BRDT, SPAM 1, dan 80 kD HSA yang digunakan dalam penelitian kontrasepsi molekuler berbasis imunokonstrasepsi memiliki kemampuan memicu infertilitas dengan cara menekan produksi sperma. Selain menurunkan jumlah sperma yang diproduksi, pengembangan metode kontrasepsi pria juga menggunakan prinsip penurunan kualitas sperma dalam memfertilisasi sel telur.²³ Penurunan kualitas sperma meliputi kemampuan dalam menembus zona pelusida pada sel telur, kemampuan sperma berenang dan bergerak (motilitas), serta kemampuannya bertahan hidup. Gerakan bergerak aktif pada sperma diketahui sangat dipengaruhi oleh protein yang mengatur pompa ion Ca^{2+} . Protein tersebut dinamakan *Cation channel of Sperm* (CatSper). Penelitian menunjukkan sperma normal yang mampu bergerak dan berenang aktif memiliki protein CatSper. Mencit jantan yang memiliki defisiensi CatSper menurut percobaan Zhang & Gopalakhrisnan diketahui tetap mampu

menghasilkan sperma yang cukup banyak, namun sperma tersebut banyak yang bersifat pasif atau lambat bergerak.^{24,25}

Baru-baru ini telah dikembangkan protein spesifik sperma sebagai bahan imunokonstrasepsi. Protein tersebut dinamakan *Voltage Dependent Anion Channel* (VDAC) karena merupakan protein kanal ion yang terdapat pada bagian membran mitokondria dan ekor sperma. Protein tersebut mengatur pertukaran molekul dan ion-ion kecil seperti Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- , ATP, dan metabolit kecil lainnya. Protein VDAC diketahui berhubungan dengan berbagai proses biologis yang terjadi pada mitokondria seperti metabolisme energi dan apoptosis.^{26,27,28}

Penelitian dengan metode *knock out gene* VDAC3 pada ekson 5 – 8 pada mencit menunjukkan VDAC3 bersifat spesifik sperma dan mampu mempengaruhi motilitas sperma sehingga mencit jantan yang tidak memiliki fragmen gen tersebut menjadi infertil tanpa mengubah struktur testis dan jumlah sperma.²⁹ Berdasarkan uji hambatan antibodi antiVDAC3 terhadap sperma dapat diketahui bahwa antibodi VDAC3 murni dapat meningkatkan jumlah sperma yang tidak bergerak dan juga dapat menurunkan kecepatan pergerakan sperma normal. Hal tersebut membuktikan bahwa antibodi anti-VDAC3 dapat berikatan dengan protein VDAC3 yang terdapat pada mitokondria dan ODF sperma. Hal tersebut sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Liu *et al.* dan Asmarinah *et al.* yang membuktikan bahwa pemberian anti VDAC mampu menurunkan motilitas sperma.^{30,31,32,33} Antibodi poliklonal VDAC3 yang diperoleh dari imunisasi 10 asam amino sintetik VDAC3 (SVFNKGYGFM) pada kelinci dapat mempengaruhi motilitas sperma manusia dengan cara meningkatkan sperma tidak bergerak dan meningkatkan waktu yang diperlukan untuk menempuh jarak 0,1 mm.³¹

Penelitian-penelitian tersebut di atas merupakan bentuk usaha pengembangan kontrasepsi berbasis molekuler. Kesulitan dalam pengembangan ini yaitu mencari molekul yang tepat dan sangat spesifik sehingga menghasilkan agen imunokonstrasepsi yang tepat dan efektif.

Metode imunokontrasepsi tersebut diharapkan memiliki banyak kelebihan seperti memiliki efek jangka panjang namun tidak permanen, spesifitas tinggi terhadap sel target, efek samping terhadap sistem endokrin lebih sedikit dan tidak membutuhkan proses bedah.^{2,34}

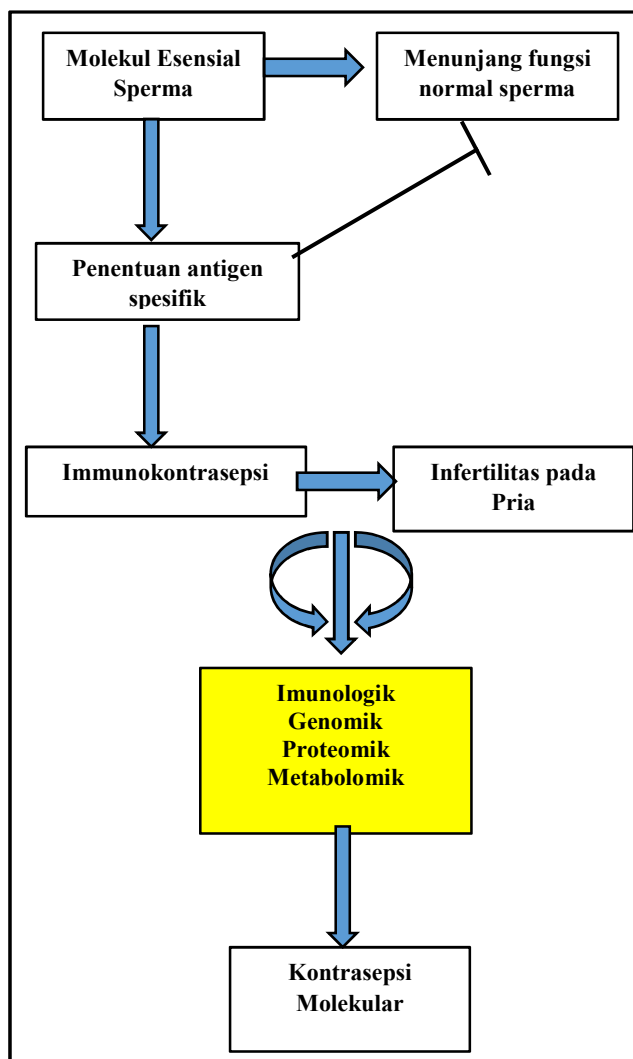
Tantangan dalam Pengembangan Kontrasepsi Berbasis Molekular pada Pria

Lebih dari 25 tahun telah dikembangkan penelitian mengenai reproduksi yang menggunakan perangkat genomik maupun proteomik sebagai alat keberhasilannya. Namun, proses mencari, mengidentifikasi, serta mengkarakterisasi gen dan protein serta menelaah mekanisme kerja pada sistem reproduksi pria yang kompleks masih sulit untuk ditelaah dengan tepat. Metode dan alat yang sesuai sangat dibutuhkan dalam pengembangannya.³⁵

Pengembangan kontrasepsi molekular berawal dari penelitian mengenai molekul-molekul esensial yang berperan penting dalam proses fertilisasi. Molekul tersebut kemudian dikembangkan di uji keefektifannya menggunakan hewan coba maupun secara *in vitro*. Peran ilmu Imunologi, genomik, dan proteomik merupakan penunjang yang sangat penting bagi kesuksesan aplikasi klinis kontrasepsi molekular (gambar 1).

Cara yang umum dilakukan untuk mengetahui gen dan protein yang tepat salah satunya adalah menggunakan hewan coba (biasanya mencit) yang telah di *knockout*. Cara ini dianggap efektif untuk membuktikan kerja suatu gen atau protein dalam sistem reproduksi. Namun, kendala pada penyediaan mencit yang telah *knockout* tidaklah mudah dan membutuhkan dana yang tidak sedikit. Selain itu diperlukan banyak sekali hewan coba yang di *knockout* dengan gen tertentu karena saat ini telah diketahui ratusan gen yang memiliki potensi sebagai agen kontrasepsi. Berdasarkan hal tersebut maka dapat disimpulkan bahwa sangat diperlukan validasi yang menyeluruh mengenai molekul yang paling tepat dalam pengembangan kontrasepsi berbasis molekular, sehingga pengembangannya lebih mudah dan

efektif.^{36,37,38,39,40}



Gambar 1. Prinsip pengembangan molekular kontrasepsi.

IV. SIMPULAN DAN SARAN

Pengendalian peningkatan populasi penduduk khususnya di negara berkembang dapat dilakukan dengan cara menekan jumlah kehamilan melalui metode kontrasepsi. Walaupun jumlah dan variasi kontrasepsi pada wanita lebih banyak, namun perkembangan kontrasepsi pria juga sudah mulai dijadikan alternatif. Hal tersebut didasarkan pada prinsip bahwa kualitas kesehatan keluarga yang baik adalah tanggung jawab dari kedua belah pihak yaitu suami dan istri.

Kontrasepsi pria menggunakan metode molekular hingga saat ini sudah dikembangkan

pada tahapan eksperimental pra-klinis menggunakan hewan coba maupun *in vitro*. Kunci keberhasilan dari metode molekular ini adalah semakin spesifik target molekul pada tingkat kesuburan pria maka semakin baik efek kontraseptifnya. Hasil akhir yang diharapkan di masa depan adalah mampu menciptakan dan menghasilkan kontrasepsi pria ideal yang bersifat aman, efektif, murah, reversibel, dan minim efek samping.

V. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Jurusan Kesehatan dan Jurusan Peternakan Politeknik Negeri Jember sehingga artikel review ini dapat terwujud dan bermanfaat bagi perkembangan ilmu kesehatan.

REFERENSI

1. Khourdaji I, Zillious J, Eisenfrats K, Foley D. The future of male contraception: a fertile ground. *Translational Andrology and Urology*. 2018;7(2):220–35.
2. Kaur K, Prabha V. Immunocontraceptives: New approaches to fertility kontrol. *BioMed Research International*. 2014;1-15.
3. Chao J, Page ST, Anderson RA. Male contraception. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2014;28:845-57.
4. Bremner WJ. Contraception for men: a breakthrough new approach. *Cell*. August 2012;150(4):[about 1 p.]. Available from: [https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674\(12\)00934-8](https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674(12)00934-8).
5. Sitruk-Ware R, Nath A, Mishell DR. Contraception Technology: past, present and future. *Contraception*. 2013;87(3):319–30.
6. Page ST, Amory JK, Bremner WJ. Advances in Male Contraception. *Endocrinology*. 2008;29:465–93.
7. Wang C, Struk-Ware R, Serfaty D. It is time for new male contraceptives. *Andrology*. 2016;4:773–75.
8. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. *Lancet* 1990;336:955–59.
9. Gava G, Meriggiola MC. Update on male hormonal contraception. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2019;10:1-9.
10. Blithe DL. Pipeline for contraceptive development. *Fertil Steril*. 2016;106(6):1295–1302.
11. Anderson RA, Baird DT. Male contraception. *Endocrine Reviews*. 2002;23(6):735–62.
12. Naz RK. Contraceptive vaccines: Success, status and future perspective. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2011;66:2-4.
13. Naz RK, Rowan S. Update on male contraception. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2009;21:165-9.
14. Naz RK. Status of contraceptive vaccines. *The American Journal of Reproductive Immunology*. 2009;61:11-8.
15. Naz RK. Antisperm vaccine for contraception. *The American Journal of Reproductive Immunology*. 2005;54:378-83.
16. Wang Z, Widgren E, Sivashanmugam P. Association of Eppin with semenogelin on human spermatozoa. *Biology of Reproduction*. 2005;72:1064-70.
17. Silva EJ, Hamil K, Richardson R, et al. Characterization of EPPIN's semenogelin I binding site: a contraceptive drug target. *Biology of Reproduction*. 2012;87:56.
18. Chen Z, He W, Liang Z, et al. Protein prime-peptide boost as a new strategy induced and Eppin dominant B-cell epitope specific immune response and suppressed fertility. *Vaccine*. 2009;27:733-40.
19. Matzuk MM, McKeown M, Filippakopoulos P. Small-molecule inhibition of BRDT for male contraception. *Cell*. 2012;150:673-84.
20. Zhang H, Martin-DeLeon PA. Mouse epididymal Spam1 (PH-20) is released in the luminal fluid with its lipid anchor. *Journal of Andrology*. 2003 24(1):51–58.
21. Cherr GN, Yudin AI, Overstreet JW. The dual functions of GPI-anchored PH-20: hyaluronidase and intracellular signaling. *Matrix Biology*. 2001;20(8):515–25.
22. Primakoff P, Woolman-Gamer L, Tung KSK, Myles DG. Reversible contraceptive effect of PH-20 immunization in male guinea pigs. *Biology of Reproduction*. 1997;56(5):1142-46.
23. Khobarekar BG, Vernekar V, Raghavan V, Kamada M, Maegawa M, Bandivdekar AH. Evaluation of the potential of synthetic peptides of 80 kDa human sperm antigen (80 kDaHSA)

- for the development of contraceptive vaccine for male. *Vaccine*. 2008;26(29):3711-18.
24. Panigrahi M, Panigrahi A. Male contraception: a molecular approach. *Indian Journal of Community Medicine*. 2010;35(3):439-40.
25. Zhang D, Gopalakrishnan M. Sperm ion channels: Molecular targets for the next generation of contraceptive medicines. *Journal of Andrology*. 2005;26:643-53.
26. Liu B, Wang P, Wang Z, Zhang W. The use of anti-VDAC2 antibody for the combine assessment of human sperm acrosome integrity and ionophore A23187-Induced acrosome reaction. *Plos One*. 2011;6(2):1-7.
27. Asmarinah, Nuraini T, Sumarsih T, Paramita R, Saleh MI, Narita V, *et al*. Mutation in exons 5, 7, and 8 of human voltage dependent anion channel type 3 (VDAC3) gene in sperm with low motility. *Andrologia*. 2011;44:46-52.
28. Colombini M. VDAC Structure, selectivity, and dynamics. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1818(6):1457-65.
29. Sampson MJ, Decker WK, Beaudet AL, Ruitenbeek W, Armstrong D, Hicks MJ, *et al*. Immotile sperm and infertility in mice lacking mitochondrial voltage-dependent anion channel type 3. *Journal of Biology Chemistry* 2001;276:39206-12.
30. Liu B, Wang P, Wang Z, Zhang W. The use of anti-VDAC2 antibody for the combine assessment of human sperm acrosome integrity and ionophore A23187-Induced acrosome reaction. *Plos One*. 2011;6(2):1-7.
31. Asmarinah, Saleh MI, Wanandi SI, Narita V, Damayanti R, Moeloek NH, *et al*. Polyclonal VDAC3 antibody decreases human sperm motility: A novel approach in male contraception. *Medical Journal of Indonesia*. 2011;20(1):5-10.
32. Asmarinah, Bachtiar EW, Malik A, Rahayu S. Establishment of human sperm-specific voltage-dependent anion channel 3 recombinant vector for the production of male contraception vaccine. *Medical Journal of Indonesia*. 2012;21(2):61-5.
33. Liu B, Wang P, Wang Z, Zhang W. The use of anti-VDAC2 antibody for the combine assessment of human sperm acrosome integrity and ionophore A23187-Induced acrosome reaction. *Plos One*. 2011;6(2):1-7.
34. Chao J, Page ST, Anderson RA. Male contraception. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2014;28:845-57.
35. Aitken RJ, Baker MA, Doncel GF, Matzuk MM, Mauck CK, Harper MJK. As the world grows; contraception in the 21th century. *Journal of Clinical Investigation*. 2008. 118(4): 1330 – 43.
36. Matzuk MM, Lamb DJ. Genetic dissection of mammalian fertility pathways. *Natural Medicine*. 2002;8: 41 – 49.
37. Roy A, Matzuk MM. Deconstructing mammalian reproduction: using knockouts to define fertility pathways. *Reproduction*. 2006;23:201 - 212.
38. Schultz, N., Hamra, F.K., Garbers, D.. A multitude of genes expressed solely in meiotic or postmeiotic spermatogenic cells offers a myriad of contraceptive targets. *Proceeding National Academy of Sciences*. 2003; 100:12201-06.
39. Andreu-Vieyra, C., Lin, Y.N., Matzuk, M.M. Mining the oocyte transcriptome. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2006;17:130-143.
40. Lin, Y.N., Matzuk, M.M. High-throughput discovery of germ-cell-specific genes. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2005;23:201-21