

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Hipospadia merupakan anomali kongenital yang dikarakteristikan oleh letak orificium urethra externa disisi ventral penis, yaitu di gland penis hingga penoscrotal, scrotal, dan perineal.<sup>1</sup> Sekitar 80% kasus hipospadia merupakan *isolated hypospadias*, yaitu hipospadia tanpa disertai kelainan kongenital lainnya.<sup>2</sup> Hipospadia terjadi sekitar 17 per 10.000 kelahiran bayi laki-laki<sup>2</sup> dan merupakan faktor kontribusi besar disabilitas anak serta ketika dewasa. Prevalensi hipospadia pada setiap negara sangat bervariasi, di Australia barat prevalensi hipospadia sekitar 4 sampai 43 kasus setiap 10.000 kelahiran.<sup>3</sup> Beberapa peneliti menyatakan bahwa terjadi peningkatan prevalensi hipospadia di beberapa negara, seperti di Australia<sup>3</sup>, Cina<sup>4,5</sup>, dan Denmark.<sup>6</sup>

Berdasar letak anatomis orificium urethra externa, klasifikasi hipospadia dibagi menjadi hipospadia anterior/distal/derajat 1, hipospadia media/derajat 2, dan hipospadia proksimal/derajat 3.<sup>7</sup> Sebagian besar kasus hipospadia atau sekitar 59% merupakan hipospadia anterior.<sup>8</sup>

Dampak kesehatan pada pasien hipospadia cukup signifikan. Hipospadia dapat menyebabkan konsekuensi mental dan fisik yang serius. Pasien hipospadia lebih rentan terdiagnosis gangguan intelektual, gangguan emosi, dan *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD).<sup>9</sup> Akibat gangguan fungsi seksual dan gangguan psikososial yang dialaminya, biasanya pasien dengan hipospadia

mempunyai koreksi bedah.<sup>10</sup> Hipospadia lebih sering terjadi pada bayi yang berat badan lahir rendah, usia ibu terlalu tua, ibu yang mengalami infeksi selama hamil, ibu dengan hipertensi atau preeklamsia, mengonsumsi alkohol dan obat-obatan, serta bekerja di bidang agrikultural.<sup>11, 12</sup> Meskipun sejumlah faktor risiko hipospadia telah diidentifikasi, tetapi sebagian besar etiologinya tetap belum diketahui. Kemungkinan gabungan antara monogenik dan multifaktorial yang berimplikasi terhadap genetik dan lingkungan disebut sebagai penyebab terbesarnya.<sup>13</sup>

Faktor genetik seperti adanya riwayat keluarga telah diidentifikasi sebagai salah satu penyebab terjadinya hipospadia. Individu yang memiliki saudara laki-laki hipospadia dilaporkan memiliki 9-17% risiko lebih besar mengalami hipospadia.<sup>14</sup> Selain itu, beberapa mutasi genetik dan polimorfisme pada gen yang berhubungan dengan risiko terjadinya hipospadia juga telah diteliti seperti *Wilms' Tumor suppressor-1* (WT1), *Steroidogenic Factor 1* (SF1), *Bone Morpho-genetic Proteins-4* (BMP4), *Bone Morpho-genetic Proteins-7* (BMP7), *Homeobox A4* (HOXA4), *Homeobox A6* (HOXA6), *Fibroblast Growth Factor Protein* (FGF8), *FGF Receptor* (FGFR2), *Steroid 5a-Reductase type II* (SRD5A2), dan *Activating Transcription Factor-3* (ATF3).<sup>13,15</sup> Pada penelitian sebelumnya analisis sitogenetika berupa kariotipe kromosom pada *isolated hypospadias* menunjukkan kariotipe yang normal, yaitu 46,XY.<sup>16</sup> Selanjutnya, penelitian akhir-akhir ini menyatakan bahwa adanya lokus kromosom yang berhubungan dengan terjadinya hipospadia.<sup>17,18</sup>

Paparan lingkungan, seperti penggunaan pestisida<sup>19</sup>, kontrasepsi oral,<sup>20</sup> obat-obatan,<sup>21</sup> serta nutrisi maternal<sup>22</sup> juga merupakan faktor risiko terjadinya hipospadia. Zat kimia yang terkandung dalam beberapa bahan tersebut dinyatakan memiliki kandungan yang dapat mengganggu endokrin (*endocrine disruptors*) sehingga meningkatkan risiko terjadinya hipospadia.<sup>23</sup>

Berdasarkan uraian tersebut, diketahui bahwa hipospadia merupakan kelainan kongenital yang dapat menyebabkan dampak serius pada perkembangan fungsi seksual dan psikologisnya pasien hipospadia. Belum diketahuinya data prevalensi dan faktor risiko yang jelas menyebabkan kurangnya pemahaman dan penyebab keterlambatan penanganan kasus hipospadia. Hal tersebut, juga masih menyulitkan tenaga medis dalam konseling secara tepat dalam mengatasi kelainan hipospadia. Dengan demikian, peneliti bertujuan menganalisis prevalensi dan faktor risiko pasien *isolated hypospadias* di laboratorium *Center for Biomedical Research* (CEBIOR) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro (FK Undip) Semarang.

## **1.2 Rumusan Masalah**

- 1.2.1 Bagaimana prevalensi pasien *isolated hypospadias* di CEBIOR FK Undip Semarang?
- 1.2.2 Bagaimana jumlah pasien *isolated hypospadias* di CEBIOR FK Undip Semarang berdasarkan klasifikasi posisi anatomi orificium urethra externa?

- 1.2.3 Bagaimana hubungan usia ibu dengan *isolated hypospadias* di CEBIOR FK Undip Semarang?
- 1.2.4 Bagaimana hubungan paritas dengan *isolated hypospadias* di CEBIOR FK Undip Semarang?
- 1.2.5 Bagaimana hubungan berat badan lahir dengan *isolated hypospadias* di CEBIOR FK Undip Semarang?
- 1.2.6 Bagaimana hubungan paparan lingkungan (paparan pestisida, penggunaan obat nyamuk, konsumsi obat, penggunaan kontrasepsi hormonal, dan ayah perokok) dengan *isolated hypospadias* di CEBIOR FK Undip Semarang?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

- 1.3.1 Mengetahui dan menganalisis prevalensi pasien *isolated hypospadias* di CEBIOR FK Undip Semarang.
- 1.3.2 Mengetahui dan menganalisis jumlah pasien *isolated hypospadias* di CEBIOR FK Undip Semarang berdasarkan klasifikasi posisi anatomi orificium urethra externa.
- 1.3.3 Mengetahui dan menganalisis hubungan usia ibu dengan *isolated hypospadias* di CEBIOR FK Undip Semarang.
- 1.3.4 Mengetahui dan menganalisis hubungan paritas dengan *isolated hypospadias* di CEBIOR FK Undip Semarang.
- 1.3.5 Mengetahui dan menganalisis hubungan berat badan lahir dengan *isolated hypospadias* di CEBIOR FK Undip Semarang.

1.3.6 Mengetahui dan menganalisis hubungan paparan lingkungan (paparan pestisida, penggunaan obat nyamuk, konsumsi obat, penggunaan kontrasepsi hormonal, dan ayah perokok) dengan *isolated hypospadias* di CEBIOR FK Undip Semarang.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

- 1.4.1. Karya tulis ilmiah ini diharapkan dapat sebagai sumbangan teoritis serta memberikan data ilmiah tentang prevalensi dan faktor risiko terjadinya *isolated hypospadias*.
- 1.4.2. Penelitian ini diharapkan dapat membantu peneliti dalam memahami analisis kromosom sebagai penentu jenis kelamin pada pasien *isolated hypospadias* serta memahami prevalensi dan faktor risiko *isolated hypospadias*.
- 1.4.3. Penelitian ini diharapkan dapat memberi masukan untuk tenaga medis dalam konseling *isolated hypospadias* dengan mengetahui prevalensi dan faktor risiko.

## 1.2 Keaslian Penelitian

Tabel 1. keaslian penelitian

PENULIS, JUDUL DAN JURNAL	METODE PENELITIAN	HASIL PENELITIAN
Ling Fan Xu dkk, <i>Risk factors for hypospadias in China</i> , Asian J Andrology, 2014,16;778–781. <sup>11</sup>	Sebanyak 193 kasus dan 835 kontrol, dievaluasi dengan desain <i>case-control</i> hubungan faktor parental: usia ibu, ibu yang mengonsumsi alkohol, menggunakan obat dan mengalami infeksi selama hamil, dan pekerjaan orang tua dengan risiko terjadinya hipospadia di Cina.	Faktor risiko hipospadia lebih tinggi pada anak yang dilahirkan dari ibu dengan usia >35 tahun dan < 18 tahun, ibu yang mengonsumsi alkohol, dan menggunakan obat-obatan, mengalami infeksi selama hamil serta orang tua yang bekerja di bidang agrikultural.
Avile´s LA, dkk. <i>Risk factors, prevalence trend, and clustering of hypospadias cases in Puerto Rico</i> . J Ped Urol. 2014;10:1076- 1082. <sup>12</sup>	Sebanyak 92.285 bayi di Puerto Rico dievaluasi dari tahun 2007-2010 dengan desaign <i>cohort</i> , hubungan antara berat badan lahir bayi dan usia maternal dengan kejadian hipospadia.	Hipospadia berhubungan dengan berat badan lahir rendah (<2500 gram) dan usia ibu lebih dari 40 tahun.

Tabel 1. keaslian penelitian (lanjutan)

PENULIS, JUDUL DAN JURNAL	METODE PENELITIAN	HASIL PENELITIAN
Jensen MS dkk, <i>Cryptorchidism and Hypospadias in a Cohort of 934,538 Danish Boys: The Role of Birth Weight, Gestational Age, Body Dimensions, and Fetal Growth.</i> American J Epid, 2012,175:917-925. <sup>24</sup>	Sebanyak 934.538 bayi yang lahir di Denmark dievaluasi dengan desain <i>cohort</i> hubungan berat badan lahir dan usia gestasi dengan kejadian kriptokidismus dan hipospadia.	Hipospadia berhubungan dengan berat badan lahir rendah (<3000 gram) dengan hazard rasio 1,4 dan usia gestasi yang kurang bulan (<37 minggu) dengan hazard rasio 7,8.
Carlson WH dkk. <i>Maternal and fetal risk factors associated with severity of hypospadias: A comparison of mild and severe cases.</i> Journal of Pediatric Urology. 2009,5; 283-286. <sup>25</sup>	Sebanyak 995 pasien hipospadia di Kanada dievaluasi dengan desain <i>crosssectional</i> tentang persentase jumlah pasien hipospadia klasifikasi berdasar letak meatal dan faktor risiko yang meliputi berat lahir bayi, usia gestasi, dan usia ibu.	Sebanyak 77,8% pasien hipospadia tipe <i>granular</i> , 14% <i>coronal</i> dan 6,2% <i>penile shaft</i> dan 2.2% di proksimal dari <i>penile shaft</i> . Berat lahir bayi rendah dan usia ibu, dan usia gestasi berhubungan dengan terjadinya hipospadia, tetapi hanya usia ibu yang memiliki hubungan secara signifikan ( $P < 0.03$ ).

Tabel 1. keaslian penelitian (lanjutan)

PENULIS, JUDUL DAN JURNAL	METODE PENELITIAN	HASIL PENELITIAN
Moreno-Garcia M, Miranda EB. <i>Chromosomal anomalies cryptorchidism and hypospadias.</i> J Urol. 2002;168(5):2170- 2172. <sup>16</sup>	Sebanyak 984 sampel darah dari pasien kriptokidismus dan hipospadia diambil untuk dilakukan analisis kromosom dan diteliti dengan desain <i>crosssectional.</i>	Terdapat penyimpangan kromosom pada 1.84% pasien kriptokidismus murni dan 6.67% pada kriptokidismus yang memiliki anomali tambahan serta 9.46% pada hipospadia dengan anomali lain. Sedangkan pasien <i>isolated hypospadias</i> memiliki kariotipe normal yaitu 46, XY.

Penelitian sebelumnya meneliti tentang prevalensi, dan faktor risiko hipospadia di Cina, Puerto Rico, Denmark, dan Kanada dengan faktor risiko hipospadia yang berbeda-beda. Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya, penelitian ini dilakukan di CEBIOR FK Undip Semarang untuk menganalisis prevalensi serta hubungan usia ibu, paritas, berat badan lahir, paparan pestisida, penggunaan obat nyamuk, konsumsi obat, penggunaan kontrasepsi hormonal, dan ayah perokok dengan *isolated hypospadias*