

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Definisi Hipospadia

Hipospadia, berasal dari istilah Yunani, *hipo* (dibawah) dan *spadon* (celah). Hipospadia merupakan anomali kongenital pada genitalia eksterna laki-laki yang sering terjadi.<sup>26</sup> Sekitar 80% kasus hipospadia adalah *isolated hypospadias*, yaitu hipospadia tanpa disertai kelainan kongenital lainnya.<sup>2</sup>

Pada sebagian besar kasus, hipospadia dihubungkan dengan tiga anomali penis: (1) meatus urethra yang terletak di sisi ventral penis, (2) deviasi ventral penis (korda), dan (3) *prepuce hood* dorsal yang dihubungkan dengan sebuah defisit ventral prepusium. Diagnosis hipospadia biasanya menggunakan anomali jenis pertama yaitu letak anatomis meatus urethra yang berada di sisi ventral penis.<sup>27</sup>

Sekitar 9,5% pasien yang mengalami hipospadia berat yang disertai kelainan kongenital lainnya, ditemukan adanya perubahan kromosom. Pada individu dengan hipospadia anterior, pemeriksaan klinis saja biasanya cukup. Meskipun deskripsi hipospadia harus meliputi beberapa hal yaitu : posisi, bentuk orificium, ukuran orificium, ada tidaknya atresia urethra dan pembagian corpus spongiosum, tampilan *preputial hood* dan scrotum, kelengkungan penis ketika ereksi, serta ukuran penis juga harus diperiksa secara tepat dan teliti.<sup>26</sup>

Hipospadia disebabkan oleh gangguan perkembangan urethra yang terjadi pada minggu ke-9 dan ke-14 usia kehamilan. Hal tersebut menyebabkan anomali letak orificium urethra externa di sisi ventral penis, yaitu antara perineum dan glands penis. Selain itu, disrupti perkembangan urethra juga berdampak pada prepusium, corpus penis, dan raphe. Kulit pada ventral penis pada pasien hipospadia dapat mengalami distrofi, inelastis, dan kadang-kadang tertempel pada fascia penis profunda (fascia Buck) dan corpus spongiosum. Deviasi persisten pada kulit penis hingga usia dewasa dapat disebabkan oleh tiga faktor: (1) pendeknya *urethral plate*, (2) jaringan mesenkim fibrosis/ rudimenter corpus spongiosum di distal hingga meatus, dan (3) disproporsional corpus spongiosum atau diferensiasi pertumbuhan normal dari jaringan corpus cavernosus bagian dorsal dan jaringan corpus abnormal yang terletak di ventral.<sup>26</sup>

Hipospadia diduga disebabkan oleh multifaktorial.<sup>28</sup> Meskipun banyak penelitian bahwa defek genetik dan gangguan keseimbangan androgen atau reseptor androgen didapatkan pada <5% pasien.<sup>26</sup>

## **2.2 Prevalensi Hipospadia**

Sekitar 4-6 tiap 1000 bayi laki-laki yang lahir mengalami kelainan kongenital hipospadia. Beberapa studi menyatakan terjadinya peningkatan prevalensi hipospadia dalam 30 tahun terakhir sehubungan dengan kasus hipospadia jenis ringan dan meningkatnya *survival* bayi dengan berat lahir rendah karena peningkatan perawatan masa neonatal.<sup>15</sup>

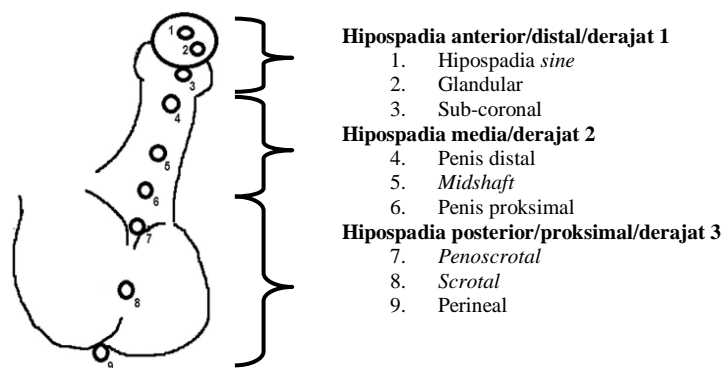
Peningkatan jumlah pasien hipospadia dengan berbagai derajat keparahan juga dilaporkan di Australia Barat<sup>3</sup>, Denmark<sup>6</sup>, dan Washington.<sup>29</sup> Peningkatan prevalensi hipospadia juga dicatat di Cina, yaitu kurang dari 1 tiap 1000 kelahiran bayi laki-laki.<sup>4,5</sup>

Sedangkan di New York, Amerika Serikat terdapat sedikit penurunan insidensi kasus hipospadia dari 36,34 dalam 10.000 kelahiran pada tahun 1983 menjadi 34,9 dalam 10.000 kelahiran antara 1992 dan 2005, dengan perubahan yang tidak signifikan pada periode selanjutnya.<sup>30</sup> Begitu juga prevalensi hipospadia di Inggris, dan Italia menunjukkan data yang stabil dan sedikit menurun.<sup>31,32</sup>

### **2.3 Klasifikasi Hipospadia**

Hipospadia biasanya diklasifikasikan berdasarkan lokasi anatomi meatus urethra : (1) anterior atau hipospadia distal (meatus urethra terletak di gland penis), pada hipospadia derajat pertama ini letak meatus urethra eksterna dapat dibagi menjadi 3 bagian yaitu hipospadial *sine* (curvatura ventral penis dengan letak meatus urethra eksterna normal, jenis ini sering dianggap hipospadia yang bukan sebenarnya), glandular (letak meatus eksterna hanya turun sedikit pada bagian ventral gland penis), dan sub-coronal (letak meatus urethra eksterna terletak di sulcus coronal penis). (2) *Middle shaft* atau *intermediate* hipospadia, yang disebut hipospadia derajat dua, juga dapat dibagi berdasar letak meatus urethra menjadi distal penis, *mid-shaft*, dan tipe proksimal. (3) Hipospadia posterior atau proksimal atau derajat tiga dibagi menjadi penoscrotal (meatus

urethra di antara pertemuan basis penis dan scrotum), scrotal (meatus urethra eksterna di scrotum), dan perineal (meatus urethra eksterna di bawah scrotum dan pada area perineum).<sup>15,33</sup>



Gambar 1. Klasifikasi hipospadia berdasar letak anatomis meatus urethra.<sup>15</sup>

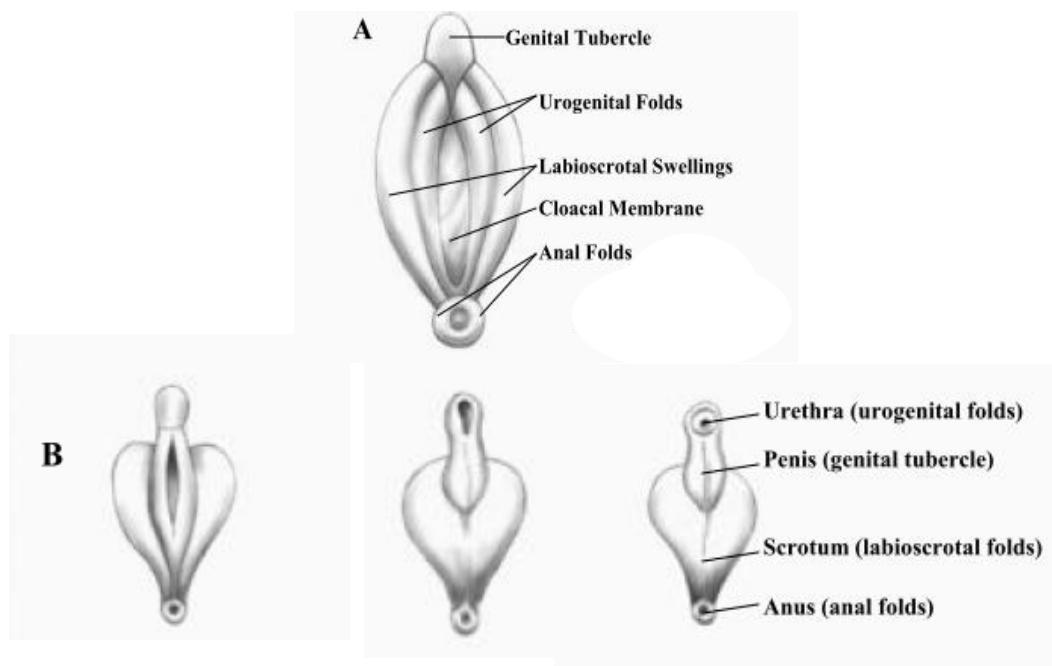
Keterangan gambar : Hipospadia dibagi menjadi tiga berdasarkan letak anatomis meatus eksterna menjadi hipospadia anterior/distal/derajat 1, hipospadia media/derajat 2, dan hipospadia posterior/proksimal/derajat 3.

Sebuah studi populasi sebelumnya di Polandia telah mengidentifikasi hipospadia tipe distal terjadi sebanyak 81,4% kasus. Sedangkan studi di Duckeet melaporkan dari 1289 kasus hipospadia, 49% merupakan tipe hipospadia anterior, 21% tipe tengah, dan 30% tipe posterior.<sup>34</sup>

#### 2.4 Embriologi Genitalia Eksterna Laki-laki

Pertumbuhan awal genitalia eksterna pada laki-laki hampir sama dengan pertumbuhan genitalia eksterna wanita. Diferensiasi seks pada genitalia eksterna terjadi antara minggu ke 7-17 usia kehamilan.<sup>35</sup> Dibawah pengaruh gen SRY pada lengan pendek kromosom Y terjadi diferensiasi genitalia pria, yang selanjutnya memacu pertumbuhan testis dengan memberi sinyal pertumbuhan pertama pada

sel sertoli. Sel sertoli membantu perkembangan *germ cell* dan sel leydig. Dibawah pengaruh testosteron yang diproduksi oleh sel leydig testis yang selanjutnya dikonversi menjadi dihidrotestosteron, genitalia eksterna laki-laki berkembang menjadi duktus genitalis dan genitalia eksterna.<sup>36</sup> Mesoderm dari genitalia eksterna membesar membentuk corpus cavernosa dan gland penis, sedangkan endoderm mengalami tubularisasi dari proksimal menuju ke arah distal membentuk urethra penis dan ektoderm berkembang menjadi kulit penis dan prepusium.<sup>35</sup>



Gambar 2. Embriologi genitalia eksterna laki-laki.<sup>35</sup>

Keterangan gambar: (A) Minggu ke-7 usia kehamilan, prekursor diferensiasi sex dimulai. (B) Perkembangan genitalia eksterna laki-laki pada minggu ke-7 sampai minggu ke-17 usia kehamilan.

Pada perkembangan genitalia eksterna laki-laki ditandai oleh pemanjangan cepat tuberkulum genital yang disebut phallus. Selama proses pemanjangan, phallus menarik lipatan urethra ke arah distal hingga membentuk urethra penis. Namun, saluran urethra tersebut tidak memanjang hingga ke ujung phallus. Bagian paling distal urethra terbentuk saat sel-sel ectoderm dari ujung gland penis menembus ke arah dalam dan membentuk korda epitel pentek. Korda tersebut kemudian membentuk lumen dan disebut orificium urethra eksterna.<sup>36</sup>

## 2.5 Faktor Genetik terhadap Hipospadia

Sebagian besar kasus hipospadia belum diketahui etiologinya. Kemungkinan kombinasi faktor genetik dan lingkungan dianggap merupakan faktor yang mempengaruhi. Bukti keterlibatan faktor genetik dibuktikan oleh meningkatnya mutasi genetik, riwayat keturunan dan etnis.<sup>15</sup>

Beberapa mutasi genetik telah ditemukan yang memungkinkan menjadi penyebab terjadinya hipospadia, tetapi beberapa peneliti percaya bahwa mutasi *single* tidak mungkin menjadi penyebab kasus *isolated hypospadias*. Meskipun demikian, penelitian menemukan polimorfisme pada gen FGF8, FGFR2, AR, *Hydroxysteroid 17- $\beta$ -dehydrogenase-3* (HSD17B3), SRD5A2, *Estrogen Receptors-1* (ESR1), *Estrogen Receptors-2* (ESR2), dan *Cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1* (CYP1A1) yang menjadi faktor risiko hipospadia. Selain itu, ekspresi gen *Connective Tissue Growth Factor* (CTGF) dan *cysteine-rich, angiogenic inducer, 61* (CYR61) dan *Epidermal Growth Factor* (EGF) telah diidentifikasi juga sebagai kandidat gen.<sup>13,37</sup>

Ketika pembentukan urethra laki-laki atau genitalia eksterna laki-laki selama trimester pertama usia kehamilan, kecukupan kebutuhan androgen sangat dibutuhkan.<sup>18</sup> Oleh karena itu, hal tersebut menyatakan sebuah teori rasional yang menjelaskan bahwa hipospadia merupakan sebuah kelainan abnormal pada jalur metabolisme androgen.

Penutupan urethra secara normal terjadi selama minggu ke 8-14 usia kehamilan, yang melibatkan sebuah proses kontinyu pada fusi ventral di proksimal menuju ke arah distal.<sup>38</sup> Proses tersebut membutuhkan sintesis testosterone menjadi *dihydrotestosterone* (DHT), sebuah androgen yang lebih aktif yang memegang peran penting termasuk pembentukan genitalia eksterna dan interna.<sup>18</sup> Selanjutnya DHT terikat pada *androgen receptor* (AR) dan terbentuk sinyal AR yang sesuai.<sup>39</sup> Polimorfisme genetik pada gen yang mengontrol aksi androgen dan biosintesis testosterone serta DHT merupakan gen yang penting dalam etiologi hipospadia.<sup>18</sup> Beberapa gen diantaranya yaitu HSD17B3, *Hydroxy- $\delta$ -5-steroid dehydrogenase, 3 $\beta$  and steroid  $\delta$ -1* (HSD3B1), SRD5A2, dan *StAR-related lipid transfer Domain-3* (STARD3). Gen-gen tersebut menunjukkan berbagai aspek dalam sintesis hormon dan metabolisme selama pembentukan urethra dan genitalia eksterna laki-laki.<sup>39</sup>

Pada penelitian sebelumnya, telah dilaporkan bahwa kariotipe kromosom pada *isolated hypospadias* menunjukkan kariotipe yang normal, yaitu 46,XY.<sup>16</sup> Lalu, skrining pada 17 pasien *isolated hypospadias* untuk menilai *copy number variants* (CNVs), ditemukan secara signifikan CNVs pada 3 pasien dengan lokus 5p15, 12p13 dan Xq28.<sup>40</sup> Selain itu, telah diteliti pada 69 keluarga dengan

minimal 2 anggota keluarga yang memiliki hipospadia, ditemukan lokus kromosom yang terkait dengan kejadian hipospadia yaitu pada 9q22, 2p11, 10p15 dan 10q21.<sup>41</sup> Sedangkan studi lain pada 3 generasi keluarga menunjukkan hipospadia berhubungan dengan riwayat keturunan autosom dominan pada lokus 7q32.2–q36.1.<sup>42</sup>

Beberapa studi menyatakan bahwa hipospadia berhubungan dengan kondisi keturunan yang diestimasikan mempengaruhi 57-77% kejadian hipospadia. Menurut data yang ada dilaporkan bahwa persentasi penurunan kejadian hipospadia dari jalur ayah dan ibu sama. Individu yang memiliki saudara laki-laki hipospadia, memiliki 13.4 kali (95 % *Confidence Interval* (CI): 11.0 – 16.4) risiko lebih besar mengalami hipospadia dan individu yang memiliki ayah hipospadia akan meningkatkan risiko terjadinya hipospadia 10,4 kali (95 % CI: 7.5 – 14.3) lebih besar dibandingkan keluarga yang normal.<sup>14</sup>

Diperkirakan risiko hipospadia akibat riwayat keluarga akan meningkat 12-20 kali terutama hipospadia derajat 1.<sup>14</sup> Secara menarik, terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa anak yang memiliki riwayat keturunan hipospadia, mengalami kelainan kongenital hipospadia dengan tipe yang lebih ringan. Penelitian tersebut menyatakan bahwa kasus hipospadia yang terjadi dengan adanya riwayat keluarga, lebih sering terjadi pada hipospadia derajat 1 dan hipospadia derajat 2 dibanding hipospadia derajat 3.<sup>43</sup>



## 2.6 Faktor Lingkungan terhadap Hipospadia

Studi sebelumnya menyebutkan bahwa faktor lingkungan berperan penting terhadap kejadian hipospadia.<sup>13,37</sup> Penggunaan pestisida<sup>19</sup>, kontrasepsi oral,<sup>20</sup> dan obat-obatan<sup>21</sup> oleh ibu hamil dilaporkan berhubungan dengan terjadinya hipospadia.

Riwayat pekerjaan yang di bidang agrikultural dan penggunaan obat nyamuk meningkatkan paparan pestisida yang selanjutnya akan meningkatkan risiko terjadinya hipospadia.<sup>23,44</sup> Zat kimia yang banyak terdapat di lingkungan tersebut telah dipelajari mengandung bahan yang dapat mengganggu endokrin (*endocrine disruptors*). *Endocrin disruptors* merupakan bahan kimia yang dapat menginterferensi hormonal. Menurut bukti studi pada hewan menunjukkan bahwa *endocrine disruptors* tertentu dapat menyebabkan terjadinya hipospadia melalui interferensi jalur sinyal androgen dan estrogen selama diferensiasi seksual.<sup>37</sup> Selain pestisida, fitoestrogen juga merupakan zat yang termasuk *endocrine disruptors* yang dapat meningkatkan risiko terjadinya hipospadia.<sup>45</sup>

Sebuah penelitian telah mencatat bahwa peningkatan konsentrasi pestisida organoklorin di jaringan adiposa berkorelasi dengan peningkatan usia ibu. Sumber paparan kimia tersebut diperoleh dari produk makanan yang dikonsumsi.<sup>46</sup> Pestisida organoklorin tersebut dipercaya memiliki efek estrogenik.<sup>47</sup> Studi lainnya menyatakan bahwa peningkatan kerusakan sitogenik berhubungan dengan peningkatan usia perempuan dengan paparan pekerjaan yang terkena pestisida.<sup>48</sup>

Obat-obatan yang digunakan oleh ibu hamil diindikasikan sebagai paparan yang berhubungan dengan terjadinya hipospadia, salah satunya adalah asam

valproat. Asam valproate merupakan *gonadotropin-releasing hormone-agonist* yang telah dicatat memiliki efek anti androgen,<sup>49,50</sup> sehingga dapat mengganggu perkembangan embriologi genitalia eksterna laki-laki. Obat lain yang dilaporkan berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya hipospadia, tapi masih membutuhkan penelitian lebih lanjut yaitu termasuk besi,<sup>51</sup> loperamide,<sup>52</sup> dan anti-retroviral.<sup>53</sup> Beberapa obat seperti loratadin diduga menyebabkan hipospadia, tetapi obat tersebut tidak terbukti pada penelitian pada manusia.<sup>54,55</sup>

Selain itu, penggunaan kontrasepsi oral pada maternal juga dihubungkan dengan terjadinya hipospadia.<sup>20</sup> Paparan *diethylstilbestrol* (DES) pada sirkulasi uteroplasenta dari ibu pada bayi laki-laki dikatakan berhubungan dengan hipospadia. DES merupakan estrogen sintetis non steroid yang digunakan di untuk mencegah komplikasi kehamilan.<sup>15</sup>

## **2.7 Faktor Maternal terhadap Hipospadia**

Tingkat keparahan hipospadia dilaporkan berbanding lurus dengan peningkatan usia ibu. Usia ibu yang lebih tua secara potensial akan memiliki paparan lebih panjang terhadap gangguan endokrin, sehingga menimbulkan deformitas yang lebih serius.<sup>23</sup>

Adanya penyakit ibu seperti infeksi virus selama hamil, hipertensi maternal dan preeklamsia juga merupakan salah satu faktor risiko hipospadia, Hubungan antara hipospadia dengan hipertensi maternal serta preeklamsia diduga akibat insufisiensi plasenta yang merupakan salah satu faktor yang berperan terhadap terjadinya hipospadia. Selain itu, adanya hormon endogen yang

dipengaruhi oleh estradiol bebas yang berhubungan dengan berat badan berlebih pada maternal, primiparitas, dan kehamilan multipel juga dinyatakan berkontribusi terhadap kerentanan terjadinya hipospadia.<sup>56</sup>

Selain itu primipara dan obesitas maternal juga meningkatkan risiko terjadinya hipospadia.<sup>13</sup> Obesitas maternal berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya hipospadia 1,3-2 kali lebih besar dibandingkan dengan wanita dengan berat badan normal.<sup>8</sup> Faktor tersebut dihubungkan dengan adanya gangguan keseimbangan androgen dan estrogen. Seorang wanita primipara dan obesitas dinyatakan memiliki kadar estradiol bebas yang lebih tinggi.<sup>13</sup> Padahal peningkatan paparan estrogen semasa in utero diindikasikan akan menyebabkan ketidaknormalan reproduksi laki-laki seperti terjadinya hipospadia akibat kerusakan perkembangan sel Leydig serta terjadi supresi produksi testosteron atau ekspresi reseptor androgen.<sup>57</sup>

## **2.8 Faktor Fetus terhadap Hipospadia**

Bayi laki-laki yang lahir prematur, kembar, atau berat badan lahir rendah memiliki hubungan dengan terjadinya hipospadia.<sup>51,58</sup> Pada sebagian besar kasus, bayi kembar dengan berat badan lahir rendah, salah satunya kemungkinan besar mengalami hipospadia.<sup>43</sup>

Insufisiensi plasenta telah dicatat pada berbagai studi terkait dengan kejadian hipospadia. *Human Chorionic Gonadotropin* (hCG) plasenta berfungsi menstimulasi steroidogenesis testis selama masa fetus sebelum fetus memiliki axis pituitary–gonadal mandiri. Insufisiensi plasenta menyebabkan

ketidakcukupan hCG dan *Intra Uterin Growth Retardation* (IUGR)<sup>56</sup>, yang memungkinkan penjelasan tentang hubungan antara hipospadia dan berat badan lahir rendah serta *small for gestational age* (SGA) yang konsisten, meskipun beberapa data penelitian menunjukkan data yang tidak signifikan.<sup>5,32</sup>

Salah satu hipotesis menyatakan bahwa hormon hCG secara normal akan menstimulasi pertumbuhan dan perkembangan genitalia ekterna laki-laki secara sempurna, termasuk perkembangan urethra selama minggu ke-14 kehamilan. Insufisiensi plasenta dapat mengurangi suplai hCG ke fetus yang berakhir terjadinya hipospadia.<sup>59</sup> Walaupun, studi lain menyatakan bahwa insufisiensi plasenta berhubungan dengan level hCG serum ibu yang tinggi.<sup>56</sup>

Peningkatan frekuensi infark plasenta akibat berat badan lahir sangat rendah dan onset dini pada IUGR, serta SGA berhubungan dengan insufisiensi plasenta yang lebih sering terjadi pada kasus hipospadia posterior.<sup>56,59</sup> Riwayat kelahiran prematur yang berhubungan dengan disfungsi plasenta yang terlambat, juga dinyatakan berhubungan dengan terjadinya hipospadia.<sup>60</sup> Meskipun studi lainnya menyatakan tidak mengkonfirmasi tentang hal tersebut.<sup>61</sup>

Sebuah studi menyatakan bahwa terdapat korelasi antara tingkat keparahan IUGR dengan tingkat keparahan hipospadia. Secara signifikan, dinyatakan bahwa bayi dengan hipospadia yang memiliki berat badan ketika lahir kurang dari persentil tiga dan berat badan lahir rendah dibandingkan dengan bayi hipospadia yang sedang dan ringan: 94% (17/18) dibanding 55% (6/11) dengan  $p = 0.02$ .<sup>56</sup> Dengan demikian disimpulkan bahwa hipospadia berkaitan dengan IUGR yang disebabkan oleh insufisiensi plasenta.<sup>56</sup>