



**HUBUNGAN ANTARA USIA IBU, BERAT BAYI LAHIR
RENDAH, PREMATURITAS, DAN PENGGUNAAN
OBAT HORMONAL DENGAN TERJADINYA
HIPOSPADIA**

**(Studi Kasus di Rumah Sakit Bina Sehat Jember, Rumah Sakit
Paru Jember, dan Rumah Sakit Bhayangkara Bondowoso)**

SKRIPSI

Oleh

**Herlinda Puji Lestari
NIM 142010101009**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2017**



**HUBUNGAN ANTARA USIA IBU, BERAT BAYI LAHIR
RENDAH, PREMATURITAS, DAN PENGGUNAAN
OBAT HORMONAL DENGAN TERJADINYA
HIPOSPADIA**
(Studi Kasus di Rumah Sakit Bina Sehat Jember, Rumah Sakit
Paru Jember, dan Rumah Sakit Bhayangkara Bondowoso)

SKRIPSI

disusun guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Studi Pendidikan Dokter (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

Oleh

Herlinda Puji Lestari
NIM 14010101009

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2017**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT atas rahmat, hidayah, anugerah, dan kesempatan yang diberikan kepada saya;
2. Nabi Muhammad SAW sebagai junjungan dan tauladan;
3. Orang tua tercinta Ayahanda (Alm.) Tuharno dan Ibunda Dra. Ertikut yang selalu membimbing dan memberikan nasihat, semangat, motivasi, kasih sayang, serta doa setiap waktu;
4. Guru-guru saya sejak taman kanak-kanak hingga perguruan tinggi yang telah memberikan ilmu dan mendidik saya;
5. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

MOTO

Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman di antara kamu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat. (terjemahan Surat Al-Mujadalah ayat 11)^{*)}



^{*)} Departemen Agama Republik Indonesia. 2006. *Al-Qur'an dan Terjemahannya*. Surabaya: CV Pustaka Agung Harapan.

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Herlinda Puji Lestari

NIM : 142010101009

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Hubungan antara Usia Ibu, Berat Bayi Lahir Rendah, Prematuritas dan Penggunaan Obat Hormonal dengan Terjadinya Hipospadia (Studi Kasus di Rumah Sakit Bina Sehat Jember, Rumah Sakit Paru Jember, dan Rumah Sakit Bhayangkara Bondowoso)” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 28 Desember 2017

Yang menyatakan,

Herlinda Puji Lestari
NIM 142010101009

SKRIPSI

**HUBUNGAN ANTARA USIA IBU, BERAT BAYI LAHIR
RENDAH, PREMATURITAS, DAN PENGGUNAAN
OBAT HORMONAL DENGAN TERJADINYA
HIPOSPADIA
(Studi Kasus di Rumah Sakit Bina Sehat Jember, Rumah Sakit
Paru Jember, dan Rumah Sakit Bhayangkara Bondowoso)**

Oleh

Herlinda Puji Lestari
NIM 142010101009

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : dr. Septa Surya Wahyudi, Sp.U.

Dosen Pembimbing Anggota : dr. Hairrudin, M.Kes.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul "Hubungan antara Usia Ibu, Berat Bayi Lahir Rendah, Prematuritas dan Penggunaan Obat Hormonal dengan Terjadinya Hipospadia (Studi Kasus di Rumah Sakit Bina Sehat Jember, Rumah Sakit Paru Jember, dan Rumah Sakit Bhayangkara Bondowoso)" karya Herlinda Puji Lestari telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Kamis, 28 Desember 2017

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Tim Penguji:

Ketua,

Anggota I,

dr. Dwita Aryadina Rachmawati, M.Kes.
NIP 198010272008122002

dr. Laksmi Indreswari, Sp.B.
NIP 198309012008012012

Anggota II,

Anggota III,

dr. Septa Surya Wahyudi, Sp.U.
NIP 197809222005011002

dr. Hairrudin, M.Kes.
NIP 197510112003121008

Mengesahkan
Dekan,

dr. Enny Suswati, M.Kes.
NIP 197002141999032001

RINGKASAN

Hubungan antara Usia Ibu, Berat Bayi Lahir Rendah, Prematuritas, dan Penggunaan Obat Hormonal dengan Terjadinya Hipopadia (Studi Kasus di Rumah Sakit Bina Sehat Jember, Rumah Sakit Paru Jember, dan Rumah Sakit Bhayangkara Bondowoso); Herlinda Puji Lestari, 142010101009; 2017: 64 halaman; Jurusan Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Hipopadia merupakan kelainan kongenital yang terjadi pada anak laki-laki dimana meatus uretra eksterna terletak lebih ke arah proksimal di sisi ventral penis, sedangkan normalnya terletak di ujung penis. Pasien hipospadia dapat mengalami gangguan fungsi seksual seperti disfungsi ejakulasi dan ereksi serta ketidakpuasan secara kosmetik terhadap citra tubuh. Prevalensi hipospadia di beberapa negara mengalami peningkatan seperti di Swedia, China, Korea Selatan, dan Denmark. Faktor risiko yang dapat menyebabkan terjadinya hipospadia sampai saat ini belum diketahui secara pasti dan penelitian mengenai faktor risiko terjadinya hipospadia belum banyak dilakukan di Indonesia. Tujuan dalam penelitian ini adalah mengetahui hubungan antara usia ibu saat kehamilan, Berat Bayi Lahir Rendah (BBLR), prematuritas, dan riwayat penggunaan obat hormonal pada trimester pertama kehamilan dengan terjadinya hipospadia

Jenis penelitian yang dipakai adalah analitik observasional dengan desain *case control*. Sampel dalam penelitian ini adalah pasien laki-laki poli klinik urologi usia 0 sampai dengan 18 tahun yang melakukan pengobatan di Rumah Sakit Bina Sehat Jember, Rumah Sakit Paru Jember dan Rumah Sakit Bhayangkara Bondowoso periode Oktober 2015 sampai Oktober 2017 sesuai dengan kriteria sampel. Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini menggunakan *consecutive sampling*. Sampel dalam penelitian ini berjumlah 50 sampel yang terdiri dari 25 sampel pasien hipospadia dan 25 sampel pasien tanpa hipospadia. Setelah ditetapkan kelompok kasus dan kelompok kontrol, ditelusuri secara retrospektif mengenai faktor risiko hipospadia (usia ibu saat hamil, BBLR,

prematuritas, dan riwayat penggunaan obat hormonal pada trimester pertama kehamilan) dengan melakukan wawancara kepada ibu pasien.

Hasil penelitian yang diperoleh dianalisis secara deskriptif, bivariat, dan multivariat dengan nilai kemaknaan $p < 0,05$. Uji analisis bivariat pada penelitian ini menggunakan *Chi-Square* dengan koreksi Yates dilakukan pada variabel BBLR dan prematuritas, sedangkan dengan *fisher's exact test* dilakukan pada variabel usia ibu dan riwayat penggunaan obat hormonal pada trimester pertama kehamilan. Analisis multivariat pada penelitian ini menggunakan teknik regresi logistik.

Hasil uji bivariat pada penelitian ini menunjukkan bahwa variabel usia ibu saat hamil >35 tahun ($p = 0,667$) tidak memiliki hubungan dengan terjadinya hipospadia, sedangkan variabel BBLR ($p = 0,027$; OR = 5,762), prematuritas ($p = 0,041$; OR = 6,469), dan riwayat penggunaan obat hormonal pada trimester pertama kehamilan ($p = 0,049$; OR = 9,333) memiliki hubungan dengan terjadinya hipospadia. Hasil uji regresi logistik diperoleh variabel yang paling berpotensi terhadap terjadinya hipospadia adalah BBLR dengan nilai kemaknaan $p = 0,010$ dan OR sebesar 0,139.

PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Hubungan antara Usia Ibu, Berat Bayi Lahir Rendah, Prematuritas, dan Penggunaan Obat Hormonal dengan Terjadinya Hipospadia (Studi Kasus di Rumah Sakit Bina Sehat Jember, Rumah Sakit Paru Jember, dan Rumah Sakit Bhayangkara Bondowoso)". Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Jurusan Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. dr. Enny Suswati, M.Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
2. dr. Septa Surya Wahyudi, Sp.U., selaku Dosen Pembimbing Utama dan dr. Hairrudin, M.Kes., selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga dalam proses penyusunan skripsi ini;
3. dr. Dwita Aryadina Rachmawati, M.Kes., selaku penguji I dan dr. Laksmi Indreswari, Sp.B., selaku penguji II yang telah berkenan memberikan kritik, saran dan masukan yang membangun dalam proses penyusunan skripsi ini;
4. dr. Alif Mardijana, Sp.Kj., selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing penulis selama menjadi mahasiswa;
5. Orang tua saya tercinta, Ayahanda (Alm.) Tuharno dan Ibunda Dra. Ertikut yang selalu membimbing dan memberikan nasihat, semangat, motivasi, kasih sayang, serta doa setiap waktu;
6. Adik-adik saya tersayang Yulia Rahmawati dan Ghofar Agung Nugroho yang selalu memberikan semangat, motivasi dan mendoakan saya;
7. Pihak Rumah Sakit Bina Sehat Jember, Rumah Sakit Paru Jember, dan Rumah Sakit Bhayangkara Bondowoso yang telah memberikan ijin penelitian kepada saya;

8. Sahabat-sahabat saya, Dimas Ismanuari, Romdhony Budi Purnomo, Nindya Putri Kusuma Dewi, dan Annis Asteria Syarfina Aryani yang telah memberikan dukungan, semangat dan motivasi dalam penyelesaian skripsi ini;
9. Rekan-rekan penelitian saya, Prayoga Triyadi Kurnia Putra, Desy Pratiwi Widjajana, dan Sri Weli Teguh Pujo Sakti yang memberikan dukungan, semangat dan membantu saya dalam menyelesaikan skripsi ini;
10. Teman-teman satu perjuangan saya, Anis Rahmawati, Izza Alimatus Shalikhah, Herlin Karismaningtyas, Ferry Fitriya Ayu Andika, Afifatun Hasanah, dan Aristanti Endahningtyas yang telah memberikan dukungan dan semangat kepada saya;
11. Keluarga besar angkatan 2014 ELIXIR Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
12. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember; dan
13. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, Desember 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN BIMBINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Hipospadia	5
2.1.1 Definisi.....	5
2.1.2 Embriologi	5
2.1.3 Prevalensi Hipospadia.....	8
2.1.4 Etiologi.....	9
2.1.5 Patofisiologi	9
2.1.6 Gejala Klinis	10
2.1.7 Diagnosis dan Klasifikasi	11
2.1.8 Tatalaksana	12
2.2 Faktor-faktor Risiko Hipospadia	12
2.2.1 Faktor Genetik	12
2.2.2 Faktor Maternal.....	13
2.2.3 Faktor Bayi	14
2.2.4 Faktor Hormonal.....	15
2.3 Kerangka Teori	18
2.4 Kerangka Konseptual Penelitian	19
2.5 Hipotesis	19
BAB 3. METODE PENELITIAN	20
3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	20
3.2 Populasi dan Sampel	20
3.2.1 Populasi.....	20

3.2.2 Sampel	21
3.2.3 Teknik Pengambilan Sampel	21
3.2.4 Besar Sampel	21
3.3 Variabel Penelitian	22
3.3.1 Variabel Bebas	22
3.3.2 Variabel Terikat	22
3.4 Pengumpulan Data	22
3.5 Tempat dan Waktu Penelitian	23
3.6 Definisi Operasional	23
3.7 Pengolahan Data	24
3.7.1 <i>Coding</i>	24
3.7.2 <i>Editing</i>	24
3.7.3 <i>Entry Data</i>	24
3.8 Analisis Data	24
3.9 Etika Penelitian	25
3.9.1 <i>Informed Consent</i> (Lembar Persetujuan Responden)	25
3.9.2 <i>Anonimity</i> (Tanpa Nama)	25
3.9.3 <i>Confidentiality</i> (Kerahasiaan).....	25
3.10 Alur Penelitian	26
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	27
4.1 Hasil Penelitian	27
4.1.1 Analisis Data Univariat.....	27
4.1.2 Analisis Data Bivariat.....	30
4.1.3 Analisis Data Multivariat.....	32
4.2 Pembahasan	34
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	38
5.1 Kesimpulan	38
5.2 Saran	39
DAFTAR PUSTAKA	40
LAMPIRAN	47

DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Definisi operasional	23
4.1 Hubungan antara usia ibu saat kehamilan dengan terjadinya hipospadia ..	30
4.2 Hubungan antara berat bayi lahir rendah dengan terjadinya hipospadia ...	31
4.3 Hubungan antara prematuritas dengan terjadinya hipospadia	32
4.4 Hubungan antara penggunaan obat hormonal dengan terjadinya hipospadia	32
4.5 Hasil analisis bivariat	33
4.6 Hasil analisis multivariat uji regresi logistik.....	33

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Stadium indiferen genitalia eksterna.....	6
2.2 Perkembangan genitalia eksterna pria.....	8
2.3 Perkembangan penis.....	10
2.4 Klasifikasi hipospadia	11
2.5 Kerangka teori.....	18
2.6 Kerangka konseptual penelitian	19
3.1 Rancangan penelitan	20
3.2 Alur Penelitian	26
4.1 Distribusi pasien hipospadia berdasarkan tipe hipospadia.....	27
4.2 Distribusi usia ibu saat kehamilan	28
4.3 Distribusi berat bayi lahir rendah.....	28
4.4 Distribusi prematuritas	29
4.5 Distribusi riwayat penggunaan obat hormonal pada trimester pertama kehamilan.....	29

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
3.1 Naskah Penjelasan Persetujuan Penelitian	47
3.2 Lembar Persetujuan Menjadi Responden	48
3.3 Pernyataan Bersedia Menjadi Responden	49
3.4 Lembar Pengumpulan Data.....	50
3.5 Lembar Persetujuan Etik.....	51
3.6 Surat Rekomendasi Badan Kesatuan Bangsa dan Politik	53
3.7 Persetujuan Izin Penelitian RS Bina Sehat Jember	54
3.8 Persetujuan Izin Penelitian RS Paru Jember	55
3.9 Persetujuan Izin Penelitian RS Bhayangkara Bondowoso.....	56
4.1 Data Penelitian	57
4.2 Analisis Data Univariat.....	59
4.3 Analisis Data Bivariat <i>Chi-Square</i>	60
4.4 Analisis Data Multivariat Regresi Logistik	64

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hipospadia merupakan kelainan kongenital yang terjadi pada anak laki-laki dimana meatus uretra eksterna terletak lebih ke arah proksimal di sisi ventral penis, sedangkan normalnya terletak di ujung penis (Sjamsuhidajat *et al.*, 2010). Pasien hipospadia dapat mengalami gangguan fungsi seksual seperti disfungsi ejakulasi dan ereksi serta ketidakpuasan secara kosmetik terhadap citra tubuh (Rynja *et al.*, 2011; Rynja *et al.*, 2012; Jiao *et al.*, 2011).

Prevalensi hipospadia disetiap negara sangat bervariasi, akan tetapi prevalensi hipospadia di Indonesia belum diketahui secara pasti. Dari penelitian yang telah dilakukan di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandau Manado selama periode Januari 2009-Oktober 2012 terdapat 17 kasus hipospadia (Limatahu *et al.*, 2013). Penelitian deskriptif yang dilakukan di Jawa Tengah dengan rentang tahun 2010-2012 ditemukan 120 kasus hipospadia (Maritzka *et al.*, 2015).

Hipospadia terjadi karena adanya gangguan fusi lipatan uretra, akan tetapi sampai saat ini etiologi terjadinya hipospadia belum diketahui secara pasti (Sjamsuhidajat *et al.*, 2010; Brouwers *et al.*, 2007). Etiologi terjadinya hipospadia diduga bersifat multifaktorial berupa faktor genetik, endokrin dan lingkungan (Zanden *et al.*, 2012). Banyak penelitian yang menyatakan jika hipospadia dikaitkan dengan insufisiensi plasenta sehingga mengurangi persediaan nutrisi dan gonadotropin ke janin yang dapat berpengaruh terhadap terjadinya hipospadia (Xu *et al.*, 2014). Insufisiensi plasenta menyebabkan kurangnya pemberian nutrisi sehingga menghambat pertumbuhan janin dan berkurangnya produksi *human chorionic gonadotropin* (HCG) yang dapat mempengaruhi sintesis androgen (Tangkudung *et al.*, 2016; Butwicka *et al.*, 2014). Mekanisme tersebut yang mendasari terjadinya kelahiran prematur dan Berat Bayi Lahir Rendah (BBLR) serta penutupan uretra yang tidak tepat (Akre *et al.*, 2008; Hussain *et al.*, 2002; Fujimoto *et al.*, 2007).

Penelitian yang dilakukan oleh Rooij *et al.* (2013) menyatakan bahwa kelahiran prematur dapat meningkatkan risiko terjadinya hipospadia. Pernyataan

tersebut didukung oleh penelitian yang dilakukan Akin *et al.* (2011) yang menyatakan jika prematuritas dapat meningkatkan risiko terjadinya hipospadia sebesar 13,8 kali. Faktor lain yang diduga berperan penting dalam terjadinya hipospadia yaitu BBLR. Penelitian yang dilakukan Mohammadzadeh *et al.* (2011) menyatakan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara faktor risiko BBLR dengan terjadinya hipospadia, akan tetapi penelitian yang dilakukan oleh Tangkudung *et al.*, (2016) menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara prematuritas dan BBLR dengan terjadinya hipospadia.

Faktor risiko lain yang diduga memiliki keterkaitan dengan terjadinya hipospadia adalah usia ibu. Penelitian yang dilakukan oleh Tangkudung *et al.* (2016) dan Xu *et al.* (2014) menyatakan bahwa usia ibu hamil di atas 35 tahun dapat meningkatkan risiko terjadinya hipospadia. Berbeda dengan Brouwers *et al.* (2007) dan Rooij *et al.* (2013) yang menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan antara usia ibu hamil yang lebih dari 35 tahun dengan risiko terjadinya hipospadia. Hal tersebut menjelaskan bahwa usia ibu saat kehamilan masih menjadi hal yang kontroversial terhadap terjadinya hipospadia.

Penutupan dari lipatan uretra dipengaruhi oleh hormon androgen. Penggunaan obat antiandrogenik diperkirakan dapat meningkatkan risiko terjadinya hipospadia (Källén, 2014). Androgen dan estrogen memainkan peran penting selama perkembangan genitalia dan adanya ketidakseimbangan hormon selama embriogenesis dapat menyebabkan kelainan kongenital seperti hipospadia (Hsieh *et al.*, 2008). Estrogen memiliki efek antiandrogenik dengan menghambat produksi testosteron pada sel leydig atau ekspresi androgen reseptor sehingga dapat meningkatkan risiko terjadinya hipospadia (Sharpe *et al.*, 2003).

Salah satu estrogen sintetis adalah diethylstilbestrol (DES) yang digunakan pada wanita hamil yang bertujuan untuk mencegah keguguran, persalinan prematur, dan komplikasi yang berhubungan dengan kehamilan (George *et al.*, 2015). Paparan DES dapat menyebabkan terjadinya malformasi genitalia dan meningkatkan risiko terjadinya hipospadia khususnya hipospadia derajat sedang dan berat (Kalfa *et al.*, 2011a; Brouwers *et al.*, 2009). Ibu yang mendapat paparan estrogen yang terkandung dalam kontrasepsi oral pada 3 bulan sebelum konsepsi

dan/atau trimester pertama kehamilan memiliki risiko lebih besar untuk melahirkan anak dengan hipospadia (Rooij *et al.*, 2013; Harlap *et al.*, 1985; Kallen, 1988; Brouwers *et al.*, 2007). Berbeda dengan Nørgaard *et al.* (2009) yang menyatakan bahwa paparan kontrasepsi oral antara 30 hari sebelum konsepsi sampai akhir trimester pertama tidak meningkatkan risiko terjadinya hipospadia.

Selain itu ibu yang terpapar progestin pada awal kehamilan yang bertujuan untuk mencegah komplikasi kehamilan dan keguguran dapat meningkatkan risiko terjadinya hipospadia jika dibandingkan dengan ibu yang tidak terpapar progestin (Carmichael *et al.*, 2005; Kallen *et al.*, 1992). Berbeda dengan Mau (1981) yang menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan antara progestin yang digunakan pada trimester pertama yang bertujuan untuk mendukung kehamilan terhadap peningkatan risiko hipospadia. Beberapa penelitian lainnya seperti Carmichael *et al.* (2005) dan Wogelius *et al.* (2006) menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan antara paparan progestin yang ditemukan dalam kontrasepsi terhadap peningkatan risiko hipospadia.

Penelitian mengenai faktor risiko terjadinya hipospadia belum banyak dilakukan di Indonesia dan masih adanya faktor risiko hipospadia yang diperdebatkan, seperti usia ibu saat kehamilan, BBLR, prematuritas dan riwayat penggunaan obat hormonal pada trimester pertama kehamilan, perlu adanya penelitian lebih lanjut mengenai faktor risiko tersebut. Hal tersebut mendorong peneliti untuk melakukan penelitian mengenai faktor risiko terjadinya hipospadia. Penelitian mengenai faktor risiko terjadinya hipospadia ini diharapkan dapat memberikan arahan bagi penanganan untuk mengurangi insidensi hipospadia.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, rumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut.

- a. Apakah terdapat hubungan antara usia ibu saat kehamilan dengan terjadinya hipospadia?
- b. Apakah terdapat hubungan antara BBLR dengan terjadinya hipospadia?
- c. Apakah terdapat hubungan antara prematuritas dengan terjadinya hipospadia?

- d. Apakah terdapat hubungan antara riwayat penggunaan obat hormonal pada trimester pertama kehamilan dengan terjadinya hipospadia?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini diantaranya yaitu.

- a. Mengetahui hubungan antara usia ibu saat kehamilan dengan terjadinya hipospadia.
- b. Mengetahui hubungan antara BBLR dengan terjadinya hipospadia.
- c. Mengetahui hubungan antara prematuritas dengan terjadinya hipospadia.
- d. Mengetahui hubungan antara riwayat penggunaan obat hormonal pada trimester pertama kehamilan dengan terjadinya hipospadia.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini diantaranya yaitu.

- a. Mengetahui tipe hipospadia yang paling sering terjadi.
- b. Mengetahui gambaran faktor-faktor risiko yang menyebabkan terjadinya hipospadia.
- c. Mengetahui faktor risiko yang paling berpotensi terhadap terjadinya hipospadia.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini diantaranya yaitu.

- a. Penelitian ini mampu menambah wawasan peneliti, tenaga medis dan masyarakat umum untuk mendapatkan informasi mengenai faktor-faktor risiko terjadinya hipospadia.
- b. Dengan mengetahui faktor-faktor risiko terjadinya hipospadia, maka diharapkan penelitian ini dapat membantu untuk mengurangi insidensi hipospadia.
- c. Dapat dimanfaatkan oleh peneliti selanjutnya sebagai referensi dalam melakukan penelitian di bidang kesehatan.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hipospadia

2.1.1 Definisi

Hipospadia berasal dari bahasa Yunani yaitu *Hypo* yang berarti bawah dan *Spadon* yang berarti lubang (Giannantoni, 2011). Hipospadia merupakan kelainan kongenital yang terjadi pada anak laki-laki dimana meatus uretra eksterna terletak lebih ke arah proksimal di sisi ventral penis, sedangkan normalnya terletak di ujung penis (Sjamsuhidajat *et al.*, 2010).

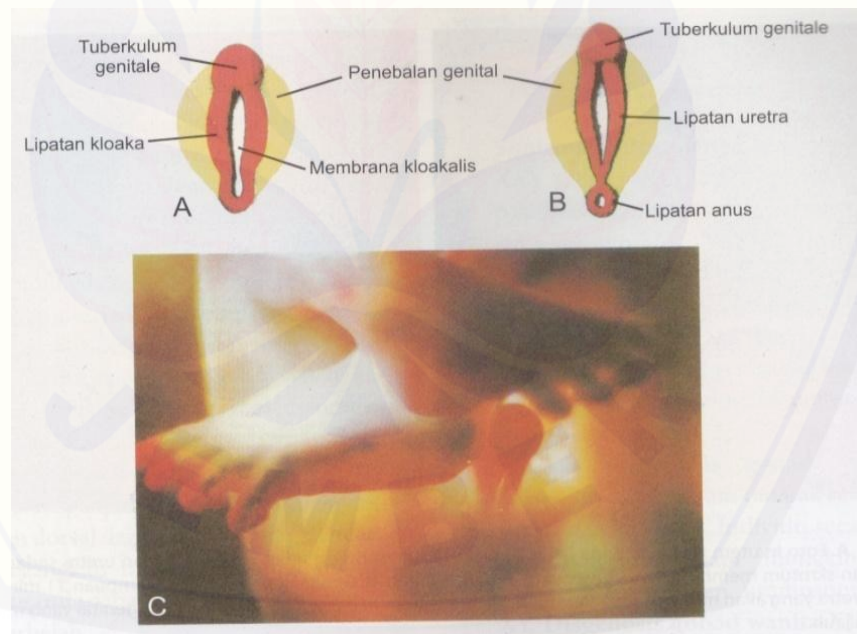
2.1.2 Embriologi

Perkembangan genitalia eksternal terjadi dalam dua fase, yaitu fase awal hormon independen dan fase akhir hormon dependen berupa diferensiasi seksual. Pada fase awal terjadi pada 5-8 minggu perkembangan, dalam fase ini genitalia eksterna janin laki-laki dan perempuan tidak dapat dibedakan (Kojima, 2010). Pada fase awal, berbagai faktor seperti sonic hedgehog (Shh), fibroblast growth factors (FGFs), bone morphogenetic proteins (Bmps), homeobox (Hox) genes, dan Wnt/b-catenin terlibat dalam pertumbuhan dan diferensiasi *genital tubercle* (GT). Sonic hedgehog akan mempengaruhi pertumbuhan *genital tubercle* dengan mengatur secara langsung maupun tidak langsung, ekspresi dari *Fgf8* dan *Bmp7* pada epitel *distal uretra plate* (DUE) atau *patched 1* (*Ptch1*), *Fgf10*, *Bmp2*, *Bmp4*, *Hoxa13*, *Hoxd13*, *Wnt5a* dan *Msx1* di mesenkim (Yamaguchi *et al.*, 1999; Haraguchi *et al.*, 2000; Haraguchi *et al.*, 2001; Perriton *et al.*, 2002; Suzuki *et al.*, 2003; Wilhelm *et al.*, 2006; Lin *et al.*, 2008).

Pada fase akhir diferensiasi genitalia eksterna laki-laki yang terjadi antara 8-20 minggu perkembangan bergantung pada hormon androgen testosteron yang disekresikan oleh sel leydig testis janin dan *androgen related gen* seperti *androgen receptor* (AR), *5 α -reductase type 2 gene* (SRD5A2), *17 β -Hydroxy steroid dehydrogenase type 3 isoenzyme* (HSD17B3), *FK506-binding protein 52* (FKBP52), *mastermind-like domain containing 1/chromosome X open reading frame 6* (MAMLD1/CXorf6). Hormon testosteron kemudian dikonversi menjadi

dihydrotestosterone (DHT) melalui enzim *5 α -reductase*. Di bawah pengaruh DHT, *genital tubercle* memanjang menjadi phallus kemudian berdiferensiasi menjadi glans, *genital folds* menjadi batang penis, lipatan uretra mulai menyatu secara progresif dari posterior ke anterior membentuk uretra dan *genital swellings* menjadi skrotum (Kojima, 2010).

Pada minggu ketiga perkembangan, sel-sel mesenkim yang berasal dari regio garis primitif (*primitive streak*) bermigrasi mengelilingi membran kloakalis untuk membentuk sepasang lipatan kloaka yang sedikit meninggi (lihat Gambar 2.1A). Sekitar minggu ke 6 perkembangan, di sebelah kranial membran kloakalis, kedua lipatan tersebut menyatu untuk membentuk tuberkulum genitale. Sedangkan di sebelah kaudal, lipatan dibagi menjadi dua yaitu bagian anterior menjadi lipatan uretra dan bagian posterior menjadi lipatan anus (lihat Gambar 2.1B,C) (Sadler, 2013).



A. Stadium indifferen genitalia eksterna sekitar 4 minggu; B. Stadium indifferen genitalia eksterna sekitar 6 minggu; C. Foto in utero mudigah 56 hari yang memperlihatkan pertumbuhan tuberkulum genital dan memanjangnya lipatan uretra yang belum mulai menyatu

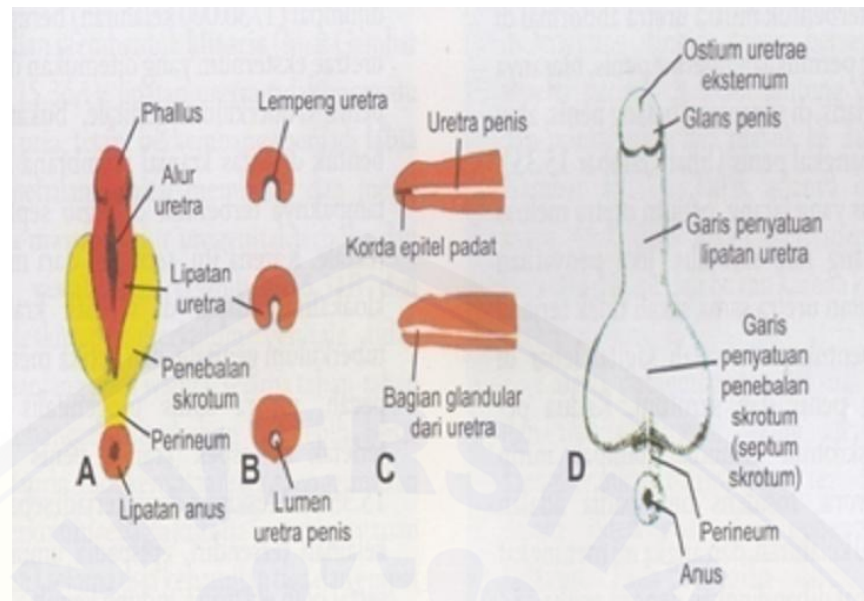
Gambar 2.1 Stadium indifferen genitalia eksterna (Sumber: Sadler, 2013).

Sementara itu, penebalan genital (*genital swellings*) mulai tampak di kedua sisi lipatan uretra. Pada proses penebalan ini terjadi penebalan scrotum pada pria (lihat Gambar 2.2A) dan labia mayora pada wanita. Akan tetapi, pada akhir minggu keenam, kedua jenis kelamin sulit untuk dibedakan (Sadler, 2013).

Perkembangan genitalia eksterna pada pria berada dibawah pengaruh hormon androgen yang disekresikan oleh testis janin dan ditandai oleh tuberkulum genitale (phallus) yang memanjangkan secara cepat (lihat Gambar 2.2A). Selama proses pemanjangan ini, phallus menarik lipatan uretra ke arah anterior sehingga lipatan-lipatan tersebut membentuk dinding lateral dari alur uretra (*urethral groove*). *Urethral groove* berjalan sepanjang aspek kaudal phallus yang telah memanjang, akan tetapi tidak mencapai bagian glans. Lapisan epitel *urethral groove* yang berasal dari endoderm membentuk lempeng uretra (*urethral plate*) (lihat Gambar 2.2B) (Sadler, 2013).

Pada akhir bulan ketiga, kedua lipatan uretra menutupi lempeng uretra yang kemudian membentuk uretra penis (lihat Gambar 2.2B). Saluran ini tidak memanjang sampai ke phallus, hal tersebut dikarenakan bagian paling distal uretra terbentuk selama bulan keempat saat sel-sel ektoderm dari ujung glans penis menembus ke arah dalam dan membentuk suatu korda epitel pendek. Korda ini kemudian memperoleh lumen sehingga terbentuk ostium uretra eksterna (lihat Gambar 2.3C) (Sadler, 2013).

Penebalan genital yang terjadi pada pria dikenal sebagai penebalan skrotum timbul di regio inguinalis. Pada tahap perkembangan selanjutnya, kedua penebalan ini bergerak ke arah kaudal dan masing-masing penebalan kemudian membentuk separuh skrotum dimana keduanya dipisahkan oleh septum skrotum (lihat Gambar 2.2D) (Sadler, 2013).



A. Perkembangan genitalia eksterna pria pada minggu kesepuluh; B. Potongan melintang melalui phallus selama pembentukan uretra penis; C. Perkembangan bagian glandular dari uretra penis; Penis pada bayi baru lahir

Gambar 2.2 Perkembangan genitalia eksterna pria (Sumber: Sadler, 2013)

2.1.3 Prevalensi Hipospadia

Prevalensi terjadinya hipospadia di Eropa yang tercatat di 23 EUROCAT (*European Registration of Congenital Abnormalities and Twins*) antara tahun 2001 sampai dengan 2010 adalah 18,6 per 10.000 kelahiran hidup (Bergman *et al.*, 2015). Prevalensi terjadinya hipospadia di India yaitu 5,71 per kelahiran (WHO ROfSEA, 2013). Secara umum prevalensi terjadinya hipospadia yaitu sekitar 16,9 per 10.000 kelahiran anak laki-laki (Nissen *et al.*, 2015).

Prevalensi terjadinya hipospadia di Swedia yang tercatat dari tahun 1973-2009 mengalami peningkatan yaitu dari 22,5 menjadi 40 per 10.000 kelahiran hidup (Nordenvall *et al.*, 2014). Prevalensi hipospadia di Chengdu, China pada tahun 1996-2008 mengalami peningkatan yaitu dari 0,7 menjadi 4,5 per 10.000 kelahiran hidup (Li *et al.*, 2012). Prevalensi hipospadia di Korea Selatan pada tahun 2000-2005 mengalami peningkatan yaitu dari 1,4 menjadi 3,3 per 10.000 kelahiran hidup (Kim *et al.*, 2011). Prevalensi terjadinya hipospadia di Funen County, Denmark meningkat dari 4,1 per 10.000 kelahiran pada tahun 1986 menjadi 15,4 per 10.000 kelahiran pada tahun 2009 (Nissen *et al.*, 2015).

Prevalensi hipospadia di Indonesia belum diketahui secara pasti. Dari penelitian yang telah dilakukan di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandau Manado selama periode Januari 2009-Oktober 2012 terdapat 17 kasus hipospadia dengan frekuensi terbanyak terjadi pada tipe penoskrotal yaitu sebanyak 5 kasus (Limatahu *et al.*, 2013). Penelitian deskriptif yang dilakukan di Jawa Tengah dengan rentang tahun 2010-2012 ditemukan 120 kasus hipospadia (Maritzka *et al.*, 2015).

2.1.4 Etiologi

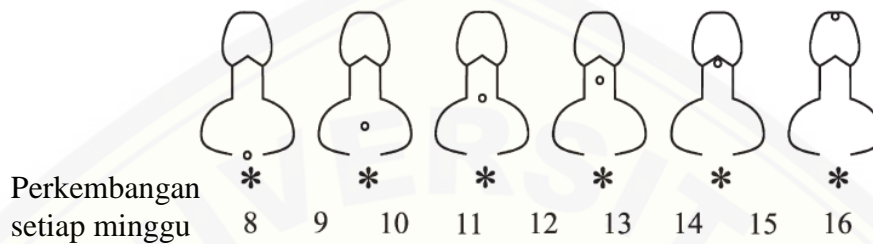
Etiologi terjadinya hipospadia belum diketahui secara pasti, diduga bersifat multifaktorial berupa faktor genetik, hormon dan lingkungan (Zanden *et al.*, 2012). Kegagalan pada produksi testosteron oleh testis dan kelenjar adrenal, kegagalan konversi testosteron menjadi DHT, jumlah AR yang kurang pada penis, atau kurangnya pengikatan DHT pada AR dapat menyebabkan hipospadia (Bergman *et al.*, 2015).

Paparan ibu pada awal kehamilan terhadap senyawa estrogenik atau progestin dapat meningkatkan risiko hipospadia (Carmichael *et al.*, 2005). Berat bayi lahir rendah, bayi kembar, kelahiran prematur, obesitas maternal, penggunaan kontrasepsi yang mengandung hormon selama kehamilan dapat meningkatkan risiko terjadinya hipospadia (Rooij *et al.*, 2013).

2.1.5 Patofisiologi

Embrio laki-laki memiliki kariotipe normal yaitu 46XY dengan gonad yang tidak berdiferensiasi yang akan berkembang menjadi testis selama kehamilan minggu ke-8. *Human chorionic gonadotropin* (HCG) dari plasenta akan merangsang produksi hormon di sel leydig. Testosteron disekresikan oleh testis dan diubah oleh *steroid-5 α -reductase* menjadi DHT yang akan menyebabkan pertumbuhan dan perkembangan *genital tubercle* melalui pengikatan AR pada target organ genital. Meatus terletak di perineum, akan tetapi selama genitalia laki-laki berkembang uretra secara bertahap akan memanjang mengikuti pertumbuhan phallus dan terbentuk uretra dari fusi lipatan uretra sampai uretra

berada di glans setelah 16 minggu masa kehamilan. Akhir dari perkembangan genitalia laki-laki adalah adanya fusi dari preputium. Perkembangan dari uretra yang terbentuk secara dini tergantung pada waktu yang akan menyebabkan berbagai derajat keparahan hipospadia (Läckgren *et al.*, 2009). Perkembangan penis setiap minggu dapat dilihat pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3 Perkembangan penis (Sumber: Läckgren *et al.*, 2009).

Beberapa penelitian menyatakan adanya hubungan antara terjadinya hipospadia dengan kurangnya respon terhadap HCG yang dapat mengakibatkan produksi androgen oleh testis dan plasenta berkurang, dari kegagalan testosteron menjadi DHT oleh enzim 5α -reduktase, atau dari AR yang kurang pada penis. Gangguan stimulasi androgen pada penis yang sedang berkembang dapat menghalangi pembentukan uretra secara lengkap dan struktur sekitarnya merupakan penyebab utama terjadinya hipospadia (Murphy, 2010).

2.1.6 Gejala Klinis

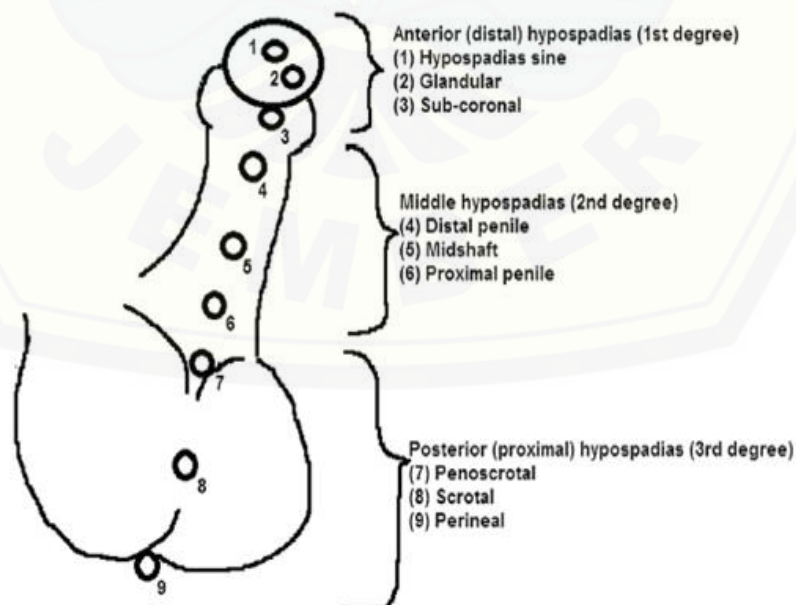
Hipospadia sering dikaitkan dengan perkembangan preputium yang tidak lengkap dan kelengkungan penis yang abnormal (Ghirri, 2009). Ciri khas hipospadia adalah kulit di bagian permukaan ventral tipis atau tidak ada sedangkan kulit dibagian permukaan dorsal menebal. Gejala klinis pada penderita hipospadia bervariasi dan tergantung pada tingkat keparahan penyakitnya. Pada hipospadia ringan dengan meatus uretra yang terletak di glans, pancaran aliran urin masih dapat normal. Dalam kasus dengan meatus stenosis, pancaran aliran urin terlihat lemah. Anak-anak dengan hipospadia proksimal dengan kelengkungan penis mungkin tidak dapat buang air kecil dengan cara berdiri (Giannantoni, 2011).

2.1.7 Diagnosis dan Klasifikasi

Diagnosis hipospadia biasanya sudah jelas sejak lahir karena tampak khas. Hipospadia digambarkan dengan posisi abnormal meatus uretra yang berada pada batang penis dan terletak di sepanjang sisi ventral penis serta telah diklasifikasikan menjadi tipe glandular, coronary, penile, penoscrotal, scrotal atau perineal (Läckgren *et al.*, 2009). Hipospadia diklasifikasikan berdasarkan lokasi meatus uretra yang dibagi menjadi.

- a. Hipospadia anterior (hipospadia distal atau derajat ringan) diklasifikasikan menjadi hipospadia tipe sinus, glandular, dan sub-coronal.
- b. Hipospadia middle (derajat sedang) berada di sepanjang sepertiga bagian tengah batang penis, yang termasuk dalam golongan ini adalah hipospadia tipe distal penile, midshaft penile, dan proksimal penile.
- c. Hipospadia posterior (hipospadia proksimal atau derajat berat) meliputi sepertiga proksimal batang penis ke perineum dan diklasifikasikan menjadi hipospadia tipe penoscrotal, scrotal dan perineal (Shih *et al.*, 2014).

Klasifikasi hipospadia berdasarkan lokasi meatus uretra dapat dilihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2.4 Klasifikasi hipospadia (Sumber: Shih *et al.*, 2014).

2.1.8 Tatalaksana

Tatalaksana untuk pasien hipospadia adalah operasi yang bertujuan untuk mengembalikan meatus uretra ke posisi normalnya pada ujung glans dan untuk memperbaiki kelengkungan penis jika diperlukan serta untuk merekonstruksi glans dan preputium dengan atau tanpa sirkumsisi. Pasien hipospadia dianjurkan agar tidak melakukan sirkumsisi sebelum operasi karena kulit preputium akan sangat penting untuk urethroplasty atau untuk menutupi batang penis saat dilakukan prosedur pembedahan. Pembedahan dilakukan antara usia 6-12 bulan, sebelum anak laki-laki sadar akan citra tubuhnya, tetapi juga karena jaringan lebih mudah ditangani selama periode tersebut (Läckgren *et al.*, 2009). Komplikasi yang dapat terjadi pasca operasi hipospadia antara lain meatus stenosis, urethrocutaneous fistula, striktura uretra, dan divertikulum (Baskin, 2012).

2.2 Faktor-faktor Risiko Hipospadia

2.2.1 Faktor Genetik

Hipospadia merupakan gangguan yang kompleks atau multifaktorial yang berarti bahwa faktor predisposisi genetik dan faktor lingkungan, keduanya berkontribusi terhadap kegagalan dari perkembangan uretra. Terdapat banyak keluarga dengan warisan autosomal dominan. Terjadinya hipospadia pada kembar dizigotik adalah 9% dibandingkan dengan kembar monozigot sebesar 27%, hal tersebut mendukung teori mengenai adanya hubungan faktor genetik secara kuat. Risiko yang dimiliki anak laki-laki yang memiliki saudara laki-laki dengan hipospadia sekitar 12-14% dan risiko untuk anak dari laki-laki yang memiliki ayah dengan riwayat hipospadia sekitar 7-9%. Jika ada dua saudara tingkat pertama, risiko untuk saudara berikutnya setinggi 26% (Läckgren *et al.*, 2009). Riwayat keluarga dengan hipospadia meningkatkan risiko terjadinya hipospadia derajat ringan 10,3 kali lebih besar dan hipospadia derajat sedang 9,2 kali lebih besar dibanding hipospadia derajat berat 3,2 kali (Rooij *et al.*, 2013).

Pembentukan genitalia laki-laki selama trimester pertama gestasi bergantung sepenuhnya pada androgen, oleh karena itu terdapat teori yang menjelaskan bahwa hipospadia terjadi karena adanya kelainan pada jalur

metabolisme androgen. Dengan demikian, biosintesis testosteron yang dikonversi menjadi DHT, androgen yang lebih aktif, berperan penting dalam menginduksi pembentukan genitalia internal dan eksternal (Samtani *et al.*, 2015). Beberapa gen seperti CYP3A4 (*cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 4*), HSD3B1 (*hydroxy-delta-5-steroid dehydrogenase, 3 beta- and steroid delta-isomerase 2*), STARD3 (*StAR-related lipid transfer (START) domain containing 3*), SRD5A2 (*steroid-5 α -reduktase, alpha polypeptide 2*), HSD17B3 [*hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 3*] dan STS [*steroid sulfatase (microsomal), isozyme S*] berkontribusi dalam biosintesis dan metabolisme testosteron (Carmichael *et al.*, 2014). Adanya polimorfisme genetik pada gen yang mengendalikan aksi androgen dan biosintesis testosteron serta DHT merupakan gen yang penting dalam etiologi hipospadia (Samtani *et al.*, 2015).

2.2.2 Faktor Maternal

Hipospadia dikaitkan dengan usia ibu yang relatif tua (Mouriquand, 2010). Prevalensi terjadinya hipospadia lebih tinggi terjadi pada ibu yang berusia lebih dari 35 tahun (Xu *et al.*, 2014). Usia ibu saat hamil di atas 35 tahun dapat meningkatkan risiko terjadinya hipospadia 4,17 kali lebih besar jika dibandingkan dengan ibu yang hamil saat usia ibu kurang dari 35 tahun (Tangkudung *et al.*, 2016). Hal tersebut diduga dikarenakan adanya kelainan genetik terkait dengan penuaan atau subfertilitas serta plasenta yang seringkali kurang berkembang (Avilés *et al.*, 2014; Mouriquand, 2010).

Pertumbuhan dan perkembangan janin sangat bergantung pada plasenta dan transpor nutrisi. Ibu yang hamil pada usia lebih dari 35 tahun memiliki risiko terjadinya insufisiensi plasenta dan aliran darah plasenta yang kurang baik dikarenakan adanya kekakuan pembuluh darah (Carmichael *et al.*, 2003). Hal tersebut menyebabkan gangguan hormonal dan gangguan asupan nutrisi ke janin sehingga mengakibatkan hambatan pertumbuhan dan perkembangan janin (Tangkudung *et al.*, 2016; Kalfa *et al.*, 2011b).

Insufisiensi plasenta yang terjadi menyebabkan penyediaan HCG janin yang tidak adekuat sehingga mengurangi stimulasi steroidogenesis testis janin sebelum

sumbu pituitari-gonad janin terbentuk. Hal ini dapat mempengaruhi perkembangan alat kelamin laki-laki (Rooij *et al.*, 2013). Mekanisme tersebut diduga dapat menyebabkan terjadinya hipospadia (Kalfa *et al.*, 2011b).

Kelahiran prematur dan ibu yang kelebihan berat badan dapat menyebabkan terjadinya hipospadia (Akre *et al.*, 2008; Marengo *et al.*, 2013). Ibu dengan kelebihan berat badan dikaitkan dengan peningkatan kadar estrogen bebas beredar atau jumlah bahan kimia dalam jumlah besar yang tersimpan dalam jaringan lemak (Bouty *et al.*, 2015).

2.2.3 Faktor Bayi

a. Berat Bayi Lahir Rendah

Faktor gestasional yang berhubungan dengan terjadinya hipospadia salah satunya yaitu berat lahir rendah, hal tersebut selaras dengan usia gestasi dan bayi kembar. Hipospadia pada sebagian besar kasus disebabkan karena berat lahir rendah, tanda lainnya yaitu lingkaran kepala yang kecil dan panjang badan yang rendah yang dihubungkan dengan adanya keterlambatan pertumbuhan (Läckgren *et al.*, 2009). Risiko terjadinya hipospadia meningkat 3,2 kali lipat pada bayi dengan berat lahir rendah dan meningkat 10 kali lipat pada bayi dengan berat badan sangat rendah (Brouwers *et al.*, 2009; Fujimoto, 2007). Terdapat hubungan yang signifikan antara BBLR dengan terjadinya hipospadia, khususnya hipospadia derajat berat (Giordano *et al.*, 2010).

Fredell *et al.* (2002) meneliti bayi kembar monozigot dan menemukan bahwa berat lahir dari kembar dengan hipospadia secara signifikan lebih rendah daripada berat lahir dari kembar tanpa hipospadia. Penelitian lain menemukan bahwa anak laki-laki dengan hipospadia memiliki berat plasenta yang lebih rendah daripada anak laki-laki normal (Mouriquand, 2010). Bayi yang lahir dengan berat badan rendah menunjukkan bahwa telah terjadi hambatan pertumbuhan janin karena adanya insufisiensi plasenta yang dapat menyebabkan berkurangnya pemberian nutrisi dan produksi HCG (Hussain *et al.*, 2002; Tangkudung *et al.*, 2016).

Plasenta diduga menjadi peran utama dalam virilisasi dari pembentukan tuberkulum genitale selama trimester pertama kehamilan (Mouriquand, 2010). Uretra laki-laki terbentuk melalui fusi *genital folds* yang berada dibawah pengaruh sintesis testosteron di testis janin antara 8 dan 14 minggu kehamilan. Sebagian besar sintesis dan sekresi testosteron janin berada di bawah pengaruh HCG plasenta selama 14 minggu pertama kehamilan (Fujimoto, 2007). Oleh karena itu, dapat diperkirakan bahwa insufisiensi plasenta dapat mengganggu pemberian nutrisi dan HCG ke janin yang dapat mengurangi stimulasi steroidogenesis testis janin sehingga mempengaruhi perkembangan alat kelamin laki-laki (Rooij *et al.*, 2013).

b. Kelahiran Prematur

Kelahiran prematur merupakan kelahiran yang terjadi pada usia kehamilan kurang dari 37 minggu yang dapat meningkatkan risiko terjadinya hipospadia sebesar 2 kali lipat (Rooij *et al.*, 2013). Kelahiran prematur dapat menyebabkan gangguan produksi hormon plasenta. *Human chorionic gonadotropin* yang diproduksi oleh plasenta dan secara kimiawi serupa dengan hormon luteinizing, penting untuk diferensiasi seksual pada janin dan merangsang testis janin sebelum sumbu pituitari-gonadal janin terbentuk (Akre *et al.*, 2008).

Insufisiensi plasenta yang dikaitkan dengan gangguan pertumbuhan intrauterine, berat lahir rendah dan prematuritas dapat menyebabkan kadar HCG plasenta dan androgen janin menjadi rendah. Adanya gangguan pada jalur androgen yang berkepanjangan dapat menyebabkan terjadinya hipospadia (Hsieh *et al.*, 2011).

2.2.4 Faktor Hormonal

Penutupan uretra tergantung pada konversi testosteron menjadi DHT oleh *steroid-5 α -reduktase*, pengikatan ligan DHT ke AR, dan reaksi AR secara tepat. Hipospadia dapat disebabkan karena adanya *endocrine disruptors* yang menyebabkan terjadi gangguan sintesis androgen dan estrogen serta jalur pensinyalan selama diferensiasi seksual berlangsung (Carmichael *et al.*, 2012). Penggunaan antiandrogenik diperkirakan dapat meningkatkan risiko terjadinya

hipospadia (Källén, 2014). Paparan ibu pada awal kehamilan terhadap senyawa estrogenik atau progestin dapat meningkatkan risiko hipospadia (Carmichael *et al.*, 2005).

Ibu yang mengkonsumsi progestin pada awal kehamilan dengan tujuan untuk mencegah komplikasi atau keguguran dihubungkan dengan meningkatnya risiko terjadinya hipospadia sebesar 3,9 kali dibandingkan dengan ibu yang tidak mengkonsumsi progestin (Carmichael *et al.*, 2005). Aarskog (1979) melaporkan sebanyak 6 dari 441 bayi laki-laki yang terpapar progestin dalam kandungan memiliki risiko 1,9 kali lebih besar terkena hipospadia dibandingkan dengan 181 dari 25.101 bayi laki-laki yang tidak terpajan.

Paparan terhadap progestin berkontribusi terhadap peningkatan kejadian hipospadia (Dean *et al.*, 1984; Carmichael *et al.*, 2005). Penelitian eksperimental menunjukkan bahwa progestin yang diberikan ke hewan penelitian selama kehamilan dapat menyebabkan terjadinya hipospadia (Goldman *et al.*, 1967; Dean *et al.*, 1984). Mekanisme progestin yaitu dengan menghambat *steroid-5 α -reduktase* yang merupakan enzim kunci dalam diferensiasi seksual pria sehingga mengurangi konversi testosteron menjadi DHT (Dean *et al.*, 1984).

Paparan bahan kimia estrogenik telah mendapat banyak perhatian selama beberapa dekade terakhir karena temuan adanya peningkatan kejadian hipospadia, kriptorkismus dan kanker testis (Läckgren *et al.*, 2009). Terdapat peningkatan risiko terjadinya hipospadia pada anak laki-laki yang dalam kandungan terpapar dietilstilbestrol (DES), estrogen sintetis, dari ibu (Klip *et al.*, 2002). Penelitian yang dilakukan oleh Pons *et al* terdapat tiga (1,2%) dari 240 anak laki-laki yang terpapar DES selama di uterus memiliki hipospadia. Hal ini membuktikan bahwa perempuan yang terpapar DES pada saat kehamilan dapat meningkatkan risiko terjadinya hipospadia pada anak laki-laki (Pons *et al.*, 2005).

Kontrasepsi oral merupakan salah satu penyebab tertinggi paparan estrogen pada manusia yang dapat menyebabkan terjadinya hipospadia (Rooij *et al.*, 2013). Penelitian eksperimental pada tikus menunjukkan bahwa estrogen dapat secara langsung menghambat steroidogenesis testis pada janin (Guyot *et al.*, 2004). Meningkatnya paparan estrogen di dalam uterus akan mempengaruhi

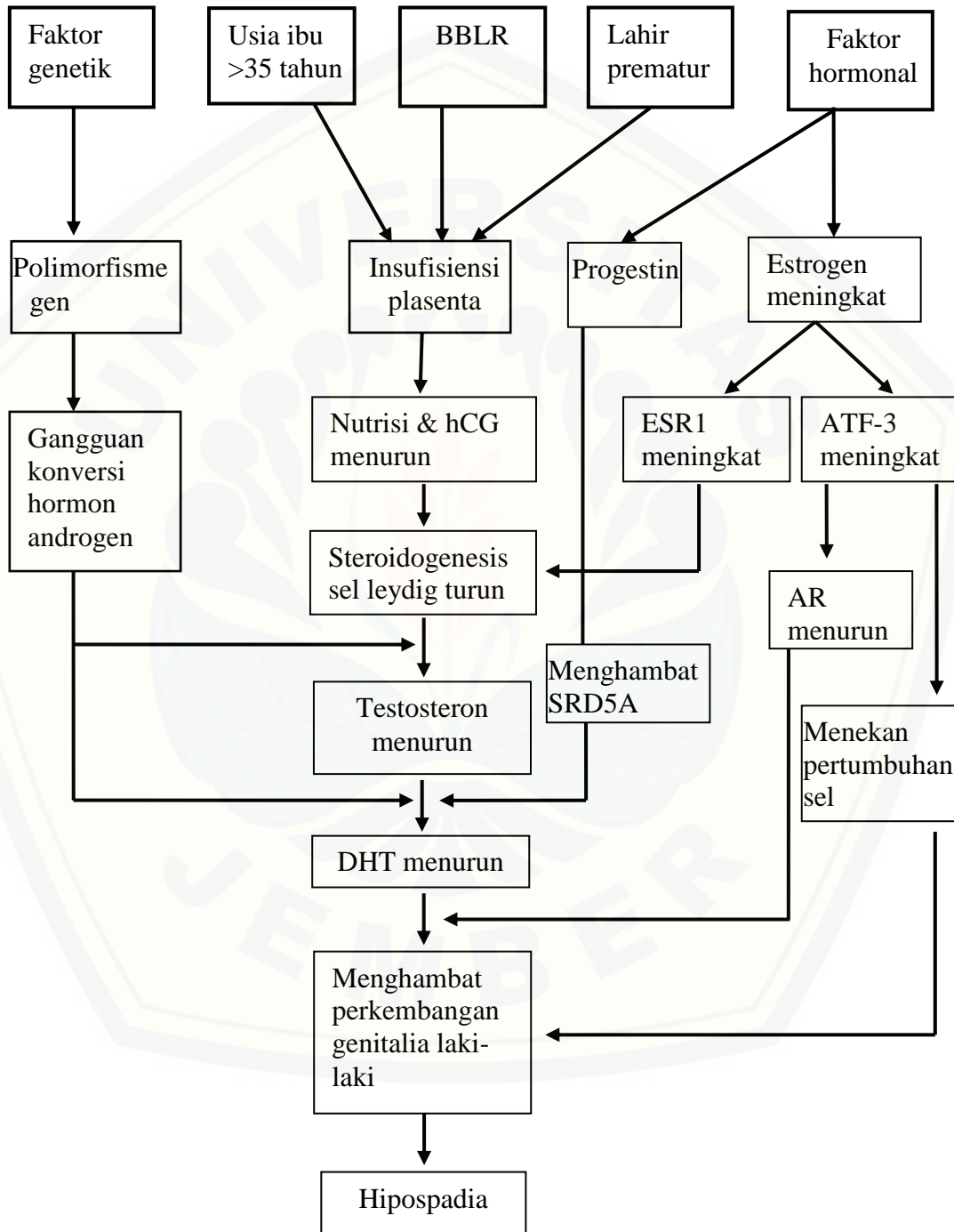
perkembangan sel leydig, menghambat produksi testosteron atau ekspresi AR sehingga dapat meningkatkan risiko terjadinya hipospadia (Sharpe, 2003).

Estrogen receptors (ERs) dan *estrogen responsive gene* yaitu *activating transcription factor* (ATF) dapat meningkatkan faktor risiko hipospadia. Terdapat gen yang berkaitan dengan estrogen ikut berperan dalam terjadinya hipospadia karena adanya paparan senyawa estrogenik. Hipospadia dikaitkan dengan haplotipe spesifik gen ER alpha (ESR1) yang menengahi efek estrogenik *environmental endocrine disruptors* (EEDs) (Kojima *et al.*, 2010).

Ekspresi *activating transcription factor-3* (ATF-3) secara signifikan lebih banyak pada janin yang mendapat paparan estrogen selama dalam uterus dibandingkan dengan janin yang tidak terpapar estrogen (Liu *et al.*, 2005). *Activating transcription factor-3* merupakan gen yang responsif terhadap estrogen yang teregulasi dalam jaringan preputium sehingga menyebabkan peningkatan regulasi estrogen yang signifikan yang dapat meningkatkan terjadinya hipospadia (Wang *et al.*, 2008). *Activating transcription factor-3* bekerja dengan cara mengikat daerah AR *DNA binding domain* (DBD) dan *ligand binding domain* (LBD) serta menghambat sinyal androgen melalui dua mekanisme yang berbeda yaitu dengan mencegah AR mengikat ke organ target dan dengan mengganggu interaksi AR N-C (Wang *et al.*, 2012). *Activating transcription factor-3* juga memiliki peran untuk menekan pertumbuhan sel, hal tersebut menimbulkan hipotesis bahwa regulasi ATF-3 dapat menghambat perkembangan uretra yang berpotensi menyebabkan hipospadia (Wang *et al.*, 2008).

2.3 Kerangka Teori

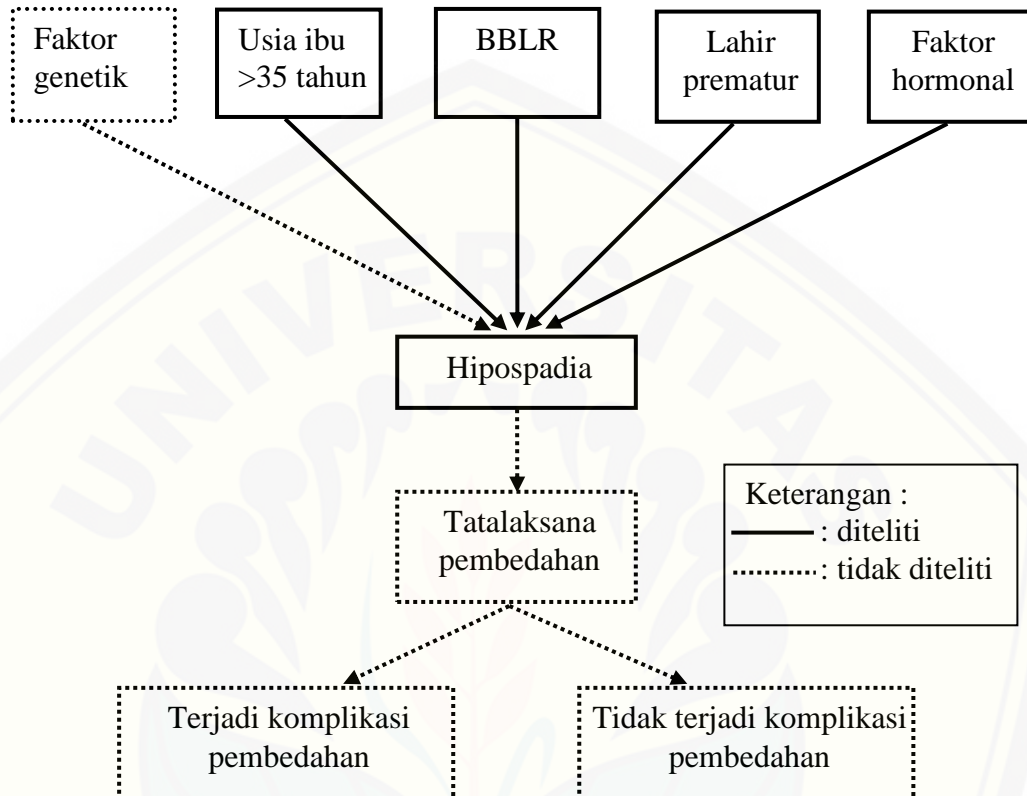
Kerangka teori dalam penelitian ini dapat dijelaskan melalui bagan pada Gambar 2.5.



Gambar 2.5 Kerangka teori

2.4 Kerangka Konseptual Penelitian

Berdasarkan kerangka teori dan tujuan penelitian, maka kerangka konseptual dalam penelitian ini dapat dijelaskan melalui bagan pada Gambar 2.6.



Gambar 2.6 Kerangka konseptual penelitian

2.5 Hipotesis

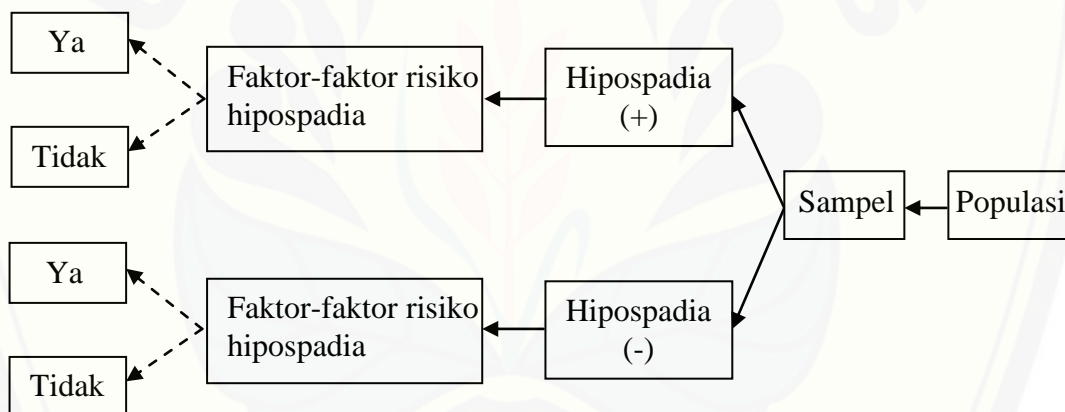
Dari pendahuluan serta tinjauan pustaka yang telah diuraikan diatas dapat dibuat hipotesis, sebagai berikut.

- Terdapat hubungan antara usia ibu saat kehamilan dengan terjadinya hipospadia.
- Terdapat hubungan antara BBLR dengan terjadinya hipospadia.
- Terdapat hubungan antara prematuritas dengan terjadinya hipospadia.
- Terdapat hubungan antara riwayat penggunaan obat hormonal pada trimester pertama kehamilan dengan terjadinya hipospadia.

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang dipakai adalah analitik observasional dengan desain *case control*. Penelitian *case control* merupakan suatu penelitian analitik yang dilakukan dengan mengidentifikasi kelompok kasus dan kelompok kontrol lalu secara retrospektif diteliti faktor-faktor risiko yang mungkin dapat menjelaskan seberapa besar peluang faktor risiko dan kejadian. Pasien dengan hipospadia maupun tanpa hipospadia diidentifikasi terlebih dahulu, baru kemudian faktor-faktor risiko yang diduga menyebabkan terjadinya hipospadia pada masa lalu dicatat kemudian dianalisis. Rancangan penelitian dalam penelitian ini dapat dijelaskan melalui bagan pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1 Rancangan penelitian

3.2 Populasi dan Sampel

3.2.1 Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah pasien laki-laki poli klinik urologi yang melakukan pengobatan di Rumah Sakit Bina Sehat Jember, Rumah Sakit Paru Jember dan Rumah Sakit Bhayangkara Bondowoso periode Oktober 2015 sampai dengan Oktober 2017.

3.2.2 Sampel

Sampel dalam penelitian ini adalah pasien laki-laki poli klinik urologi yang melakukan pengobatan di Rumah Sakit Bina Sehat Jember, Rumah Sakit Paru Jember dan Rumah Sakit Bhayangkara Bondowoso periode Oktober 2015 sampai dengan Oktober 2017 serta memenuhi kriteria pemilihan sampel.

a. Kriteria Inklusi

1. Kelompok kasus merupakan pasien dengan diagnosis hipospadia dan kelompok kontrol merupakan pasien tanpa diagnosis hipospadia.
2. Pasien berusia 0-18 tahun.
3. Pasien melakukan pengobatan di Rumah Sakit Bina Sehat Jember, Rumah Sakit Paru Jember dan Rumah Sakit Bhayangkara Bondowoso periode Oktober 2015 sampai dengan Oktober 2017.
4. Bersedia ikut serta dalam penelitian.

b. Kriteria Eksklusi

1. Pasien dengan data yang dibutuhkan dalam penelitian tidak lengkap.

3.2.3 Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah dengan *non probability sampling* yang menggunakan teknik *consecutive sampling* yaitu pengambilan sampel dari populasi berdasarkan kriteria penelitian yang sudah ditentukan oleh peneliti sampai jumlah sampel yang diperlukan terpenuhi dan dibatasi kurun waktu tertentu yang telah ditentukan (Sugiyono, 2014).

3.2.4 Besar Sampel

Besar sampel yang layak dalam suatu penelitian berdasarkan teori Roscoe yaitu antara 30 sampai dengan 500 orang dan masuk kedalam kriteria inklusi serta bersedia untuk ikut dalam penelitian (Sugiyono, 2014). Besar sampel dalam penelitian ini dihitung dengan menggunakan rumus Roscoe.

Rumus Roscoe :

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}P(1-P)}{d}$$

Keterangan :

N : besar sampel minimal

$Z_{1-\alpha/2}$: nilai pada distribusi normal standar yang sama dengan tingkat kemaknaan (untuk $\alpha = 0,05$ adalah 1,96)

P : proporsi paparan pada kelompok kasus (20%)

d : derajat penyimpangan

Berdasarkan penghitungan rumus di atas didapatkan jumlah sampel pada penelitian ini minimal 31,36 yang dibulatkan menjadi 32 sampel yang terdiri dari minimal 16 sampel pasien hipospadia dan minimal 16 sampel pasien tanpa hipospadia. Pada penelitian ini menggunakan 50 sampel yang terdiri dari 25 sampel pasien hipospadia dan 25 sampel pasien tanpa hipospadia.

3.3 Variabel Penelitian

3.3.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah faktor risiko hipospadia dimana pada penelitian ini meliputi usia ibu saat kehamilan, berat bayi lahir rendah, prematuritas, dan riwayat penggunaan obat hormonal pada trimester pertama kehamilan.

3.3.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah terjadinya hipospadia.

3.4 Pengumpulan Data

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini antara lain *informed consent*, lembar pengumpulan data yang dibuat oleh peneliti yang terdiri atas identitas anak dan ibu, usia anak, alamat, serta pertanyaan mengenai faktor risiko hipospadia. Pengisian lembar pengumpulan data dilakukan dengan cara wawancara kepada ibu selaku orang tua pasien yang kemudian diisi oleh peneliti.

Data dalam penelitian ini terdiri dari dua jenis. Data pertama adalah data primer yaitu data yang dikumpulkan oleh peneliti sendiri yang diukur dengan menggunakan lembar pengumpulan data. Sedangkan data kedua adalah data sekunder yang diperoleh dari catatan rekam medis pasien.

3.5 Tempat dan Waktu Penelitian

Tempat : Rumah Sakit Bina Sehat Jember, Rumah Sakit Paru Jember, Rumah Sakit Bhayangkara Bondowoso dan rumah masing-masing responden

Waktu : Bulan November-Desember 2017

3.6 Definisi Operasional

Definisi operasional adalah definisi dari variabel yang telah dipilih oleh peneliti. Definisi operasional memberi penjelasan mengenai bagaimana mengukur suatu variabel (Notoatmodjo, 2002). Definisi operasional pada penelitian ini dapat dijelaskan melalui Tabel 3.1.

Tabel 3.1 Definisi operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Skala Pengukuran
1.	Hipospadia	Hipospadia ditentukan dengan melihat meatus uretra eksterna yang terletak lebih ke arah proksimal di sisi ventral penis dengan diagnosis ditegakkan melalui pemeriksaan fisik yang dilakukan oleh tenaga kesehatan	Rekam medis pasien	Nominal: - Hipospadia - Tidak hipospadia
2.	Usia ibu saat kehamilan	Usia ibu pasien pada saat hamil pasien tersebut	Wawancara kepada ibu pasien	Nominal: - >35 tahun - ≤35 tahun
3.	Berat bayi saat lahir	Berat badan pasien pada saat dilahirkan	Wawancara kepada ibu pasien	Nominal: - <2500 gram (BBLR) - ≥2500 gram (tidak BBLR)
4.	Prematuritas	Usia kehamilan ibu pada saat pasien tersebut dilahirkan	Wawancara kepada ibu pasien	Nominal: - <37 minggu (prematuur) - ≥37 minggu (tidak prematuur)
5.	Riwayat penggunaan obat hormonal pada trimester pertama kehamilan	Riwayat ibu apakah pernah mendapatkan paparan obat hormonal pada awal kehamilan yakni pada trimester pertama kehamilan berupa progestin atau estrogen maupun kombinasi dari keduanya seperti kontrasepsi oral (pil), kontrasepsi suntik dan kontrasepsi implant maupun obat yang digunakan untuk mencegah keguguran, kelahiran prematur serta komplikasi kehamilan	Wawancara kepada ibu pasien	Nominal: - Pernah - Tidak pernah

3.8 Pengolahan Data

Tahapan pengolahan data yang akan dilakukan sebagai berikut.

3.8.1 Coding

Coding yaitu memberikan kode pada masing-masing data agar memudahkan proses penelusuran biodata responden apabila diperlukan serta agar mempermudah peneliti dalam memasukkan data ke program komputer.

3.8.2 Editing

Editing yaitu menyusun data dan menyeleksi data yang diragukan atau salah dalam pengumpulan data di lapangan agar dapat ditelusuri kembali.

3.8.3 Entry data

Entry data yaitu memasukkan data ke dalam program komputer.

3.9 Analisis Data

Pada penelitian ini dilakukan analisis data univariat, bivariat, dan multivariat. Data yang sudah terkumpul kemudian dilakukan analisis univariat dengan mendeskripsikan atau menggambarkan data tiap variabel dari hasil penelitian. Uji analisis bivariat pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara variabel independen terhadap variabel dependen yang dilakukan dengan menggunakan *chi-square* koreksi Yates (*chi-square with continuity correction*) dan *fisher's exact test*. Pada penelitian ini analisis multivariat dilakukan dengan teknik regresi logistik untuk mengetahui faktor risiko yang paling berpotensi terhadap terjadinya hipospadia. Data yang diolah pada analisis multivariat adalah variabel yang mempunyai nilai $p < 0,25$ pada analisis bivariat.

Pada penelitian ini untuk derajat kemaknaan $\alpha = 0.05$ artinya jika uji statistik menunjukkan $p < 0,05$ maka terdapat hubungan yang signifikan antara variabel independen terhadap variabel dependen. Pengolahan data menggunakan program *Statistical Package for the Social Sciece* (SPSS) versi 16.

3.10 Etika Penelitian

3.10.1 *Informed Consent* (Lembar Persetujuan Responden)

Informed consent merupakan bentuk persetujuan antara penelitian dan responden penelitian dengan memberikan lembar persetujuan. *Informed consent* diberikan sebelum penelitian dilakukan dengan memberikan lembar persetujuan untuk menjadi responden.

3.10.2 *Anonimity* (Tanpa Nama)

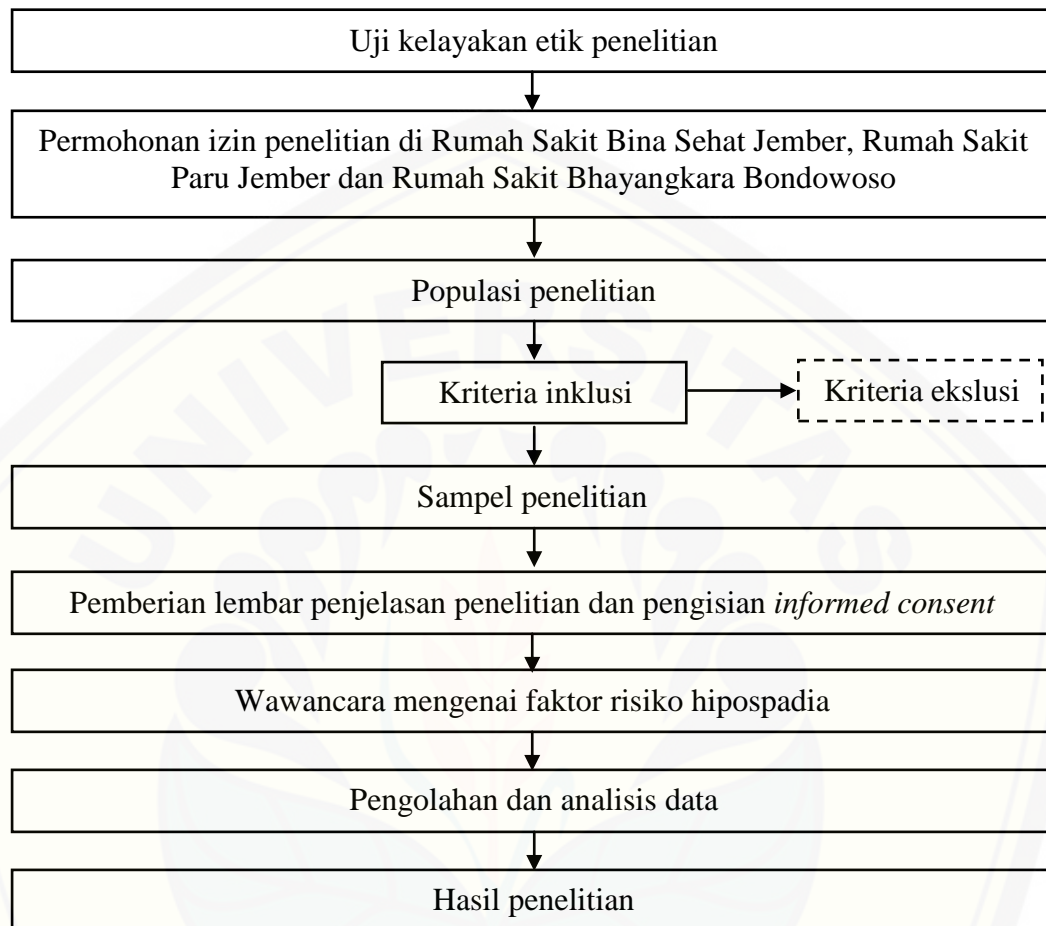
Memberikan jaminan dalam penggunaan subjek penelitian dengan cara tidak mencantumkan nama responden dan hanya menuliskan kode pada lembar pengumpulan data atau hasil penelitian yang akan disajikan. Hal tersebut dilakukan untuk menjaga kerahasiaan identitas subjek.

3.10.3 *Confidentiality* (Kerahasiaan)

Peneliti memberikan jaminan kerahasiaan hasil penelitian, baik informasi maupun masalah-masalah lainnya. Hanya kelompok data tertentu yang akan dilaporkan pada hasil riset.

3.11 Alur Penelitian

Alur penelitian pada penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 3.2.



Gambar 3.2 Alur penelitian

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat diambil kesimpulan sebagai berikut.

- a. Tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara usia ibu saat kehamilan dengan terjadinya hipospadia ($p = 0,667$) di RS Bina Sehat Jember, RS Paru Jember dan RS Bhayangkara Bondowoso.
- b. Terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara BBLR dengan terjadinya hipospadia ($p = 0,027$) di RS Bina Sehat Jember, RS Paru Jember dan RS Bhayangkara Bondowoso.
- c. Terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara prematuritas dengan terjadinya hipospadia ($p = 0,041$) di RS Bina Sehat Jember, RS Paru Jember dan RS Bhayangkara Bondowoso.
- d. Terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara riwayat penggunaan obat hormonal pada trimester pertama kehamilan dengan terjadinya hipospadia ($p = 0,049$) di RS Bina Sehat Jember, RS Paru Jember dan RS Bhayangkara Bondowoso.
- e. Tipe hipospadia yang paling sering terjadi di RS Bina Sehat Jember, RS Paru Jember dan RS Bhayangkara Bondowoso yaitu hipospadia tipe posterior sebanyak 14 (56%) kasus.
- f. Gambaran faktor-faktor risiko terhadap terjadinya hipospadia di RS Bina Sehat Jember, RS Paru Jember dan RS Bhayangkara Bondowoso yaitu berat bayi saat kelahiran lebih dominan pada berat lahir ≥ 2500 gram sebesar 14 (56%), usia kehamilan lebih dominan pada usia kehamilan ≥ 37 minggu sebesar 16 (64%), dan riwayat penggunaan obat hormonal pada trimester pertama kehamilan lebih dominan pada ibu yang tidak pernah menggunakan obat hormonal sebesar 18 (72%).
- g. Faktor risiko yang paling berpotensi terhadap terjadinya hipospadia di RS Bina Sehat Jember, RS Paru Jember dan RS Bhayangkara Bondowoso yaitu BBLR.

5.2 Saran

Saran yang dapat dipertimbangkan dari hasil penelitian ini sebagai berikut.

- a. Untuk penelitian selanjutnya dapat meneliti mengenai faktor risiko yang belum dibahas dalam penelitian ini.
- b. Untuk penelitian selanjutnya dapat meneliti di tempat yang berbeda dengan penelitian ini sehingga dapat diketahui faktor risiko terjadinya hipospadia di tempat yang lainnya apakah sama seperti penelitian yang dilakukan di RS Bina Sehat Jember, RS Paru Jember dan RS Bhayangkara Bondowoso.
- c. Bagi tenaga kesehatan diharapkan dapat memberikan penyuluhan terkait dengan faktor risiko hipospadia sehingga dapat mengurangi insidensi hipospadia.

DAFTAR PUSTAKA

- Aarskog, D. 1979. Current concepts: Maternal progestins as a possible cause of hypospadias. *N Engl J Med* 300: 75-78.
- Akin, Y., O. Ercan, B. Telatar, F. Tarhan, dan S. Comert. 2011. Hypospadias in Istanbul: incidence and risk factors. *Pediatrics International* 53: 754-760.
- Akre, O., H. A. Boyd, M. Ahlgren, K. Wilbrand, T. Westergaard, H. Hjalgrim, *et al.* 2008. Maternal and gestational risk factors for hypospadias. *Environmental Health Perspectives* 116(8): 1071-1076.
- Avilés, L. A., L. Alvelo-Maldonado, I. Padro-Mojica, J. Seguinot, dan J. C. Jorge. 2014. Risk factors, prevalence trend, and clustering of hypospadias cases in Puerto Rico. *Journal of Pediatric Urology* xx: 1-7.
- Baskin, L. S. 2012. *Pediatric Surgery: Hypospadias*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier. 1531-1553.
- Bergman, J. E. H., M. Loane, M. Vrijheid, A. Pierini, R. J. M. Nijman, M. Addor, *et al.* 2015. Epidemiology of hypospadias in Europe: a registry based study. *World J Urol* 33(12): 2159-2167.
- Bouty, A., K. L. Ayers, A. Pask, Y. Heloury, dan A. H. Sinclair. 2015. The Genetic and environmental factors underlying hypospadias. *Sex Dev* 9: 239-259.
- Brouwers, M. M., L. F. M. V. D. Zanden, R. P. E. D. Gier, E. J. Barten, G. A. Zielhuis, W. F. J. Feitz, dan N. Roeleveld. 2009. Hypospadias: risk factor patterns and different phenotypes. *BJU International* 105: 254-262.
- Brouwers, M. M., W. F. J. Feitz, L. A. J. Roelofs, L. A. L. M. Kiemeney, R. P. E. de Gier, dan N. Roeleveld. 2007. Risk factors for hypospadias. *Eur J Pediatr* 166: 671-678.
- Butwicka, A., P. Lichtenstein, M. Landen, A. S. Nordenvall, A. Nordenstrom, A. Nordenskjold, dan L. Frisen. 2014. Hypospadias and increased risk for neurodevelopmental disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* : 1-7.
- Carmichael, S. L., G. M. Shaw, dan C. J. Curry. 2003. Hypospadias in California: trends and descriptive epidemiology. *Epidemiology* 14: 701-706.
- Carmichael, S. L., G. M. Shaw, C. Laurent, M. S. Croughan, R. S. Olney, E. J. Lammer, dan *The National Birth Defects Prevention Study*. 2005. Maternal

- progesterin intake and risk of hypospadias. *Arch Pediatr Adolesc Med* 159: 957-962.
- Carmichael, S. L., J. S. Witte, C. Ma, E. J. Lammer, dan G. M. Shaw. 2014. Hypospadias and variants in genes related to sex hormone biosynthesis and metabolism. *Andrology* 2(1): 130-137.
- Dean, H. J. Dan J. S. Winter. 1984. The effect of five synthetic progestational compounds on 5-alpha-reductase activity in genital skin fibroblast monolayers. *Steroids* 43(1): 13-17.
- Fisch, H., R. J. Golden, G. L. Libersen, G. S. Hyun, P. Madsen, M. I. New, dan T. W. Hensle. 2001. Maternal age is a risk factor for hypospadias. *Journal of Urology* 165: 934-936.
- Fredell, L., I. Kockum, E. Hansson, S. Holmner, L. Lundquist, G. Lackgren, J. Pedersen, A. Stenberg, G. Westbacke dan A. Nordenskjold. 2002. Heredity of hypospadias and the significance of low birth weight. *J Urol* 167: 1423-1427.
- Fujimoto, T., T. Suwa, K. Kabe, T. Adachi, M. Nakabayashi, T. Amamiya. 2007. Placental insufficiency in early gestation is associated with hypospadias. *Journal of Pediatric Surgery* 43: 358-361.
- George, M., F. J. Schneuer, S. E. Jamieson, dan A. J. A. Holland. 2015. Genetic and environmental factors in the aetiology of hypospadias. *Pediatr Surg Int* 31: 519-527.
- Ghirri, P., R. T. Scaramuzzo, S. Bertelloni, D. Pardi, A. Celandroni, G. Cocchi., *et al.* 2009. Prevalence of hypospadias in Italy according to severity, gestational age and birthweight: an epidemiological study. *Italian Journal of Pediatrics* 35: 1-7.
- Giannantoni, A. 2011. Hypospadias classification and repair: the riddle of the sphinx. *European Urology* 60(6): 1190-1192.
- Giordano, F., A. Abballe, E. De Felip, A. di Domenico, F. Ferro, *et al.* 2010. Maternal exposures to endocrine disrupting chemicals and hypospadias in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 88: 241-250.
- Goldman, A. S., dan A. M. Bongiovanni. 1967. Induced genital anomalies. *Ann NY AcadSci* 142: 755-767.
- Guyot, R., F. Odet, P. Leduque, M. G. Forest, dan B. L. M. Battistoni. 2004. Diethylstilbestrol inhibits the expression of the steroidogenic acute

regulatory protein in mouse fetal testis. *Molecular and Cellular Endocrinology* 220: 67-75.

Haraguchi, R., K. Suzuki, R. Murakami, M. Sakai, M. Kamikawa, M. Kengaku, *et al.* 2000. Molecular analysis of external genitalia formation: the role of fibroblast growth factor (Fgf) genes during genital tubercle formation. *Development* 127: 2471-2479.

Haraguchi, R., R. Mo, C. Hui, J. Motoyama, S. Makino, T. Shiroishi, *et al.* 2001. Unique functions of sonic hedgehog signaling during external genitalia development. *Development* 128: 4241-4250.

Harlap, S., P. H. Shiono, dan S. Ramcharan. 1985. Congenital abnormalities in the offspring of women who used oral and other contraceptives around the time of conception. *Int J Fertil* 30: 39-47.

Harris, E. L. 1990. Genetic epidemiology of hypospadias. *Epidemiol Rev* 12(1): 29-40.

Hsieh, M. H., B. N. Breyer, M. L. Eisenberg, dan L. S. Baskin. 2008. Associations among hypospadias, cryptorchidism, anogenital distance, and endocrine disruption. *Curr Urol Rep* 9: 137-142.

Hsieh, M. H., D. G. Alonzo, E. T. Gonzales, E. A. Jones, L. J. Cisek, dan D. R. Roth. 2011. Ex-premature infant boys with hypospadias are similar in size to age matched, ex-premature infant boys without hypospadias. *Journal of Pediatric Urology* 7: 543-547.

Hussain, N., A. Chaghtai, A. Herndon, V. C. Herson, T. S. Rosenkrantz, P. H. McKenna. 2002. Hypospadias and early gestation growth restriction in infants. *Pediatrics* 109: 473-478.

Jiao, C., R. Wu, X. Xu, dan Q. Yu. 2011. Long term outcome of penile appearance and sexual function after hypospadias repairs: situation and relation. *Int Urol Nephrol* 43(1): 47-54.

Kalfa, N., F. Paris, M. O. Soyer-Gobillard, J. P. Daures, dan C. Sultan. 2011a. Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study. *Fertil Steril* 95: 2574-2577.

Kalfa, N., P. Philibert, L. S. Baskin, C. Sultan. 2011b. Hypospadias: interactions between environment and genetics. *Mol Cell Endocrinol* 335: 85-95.

Källén, B. 1988. Case control study of hypospadias, based on registry information. *Teratology* 38: 45-50.

- Källén, B. 2014. *Epidemiology of Human Congenital Malformations*. Switzerland: Springer International Publishing. 95-98.
- Kallen, B. A., M. L. Matinez-Frias, E. E. Castilla, E. Robert E, P. A. Lancaster, M. Kringelbach, O. M. Mutchinick, dan P. Mastroiacovo. 1992. Hormone therapy during pregnancy and isolated hypospadias: an international case control study. *Int J Risk Safety Med* 3: 183–197
- Kim, S. C., S. K. Kwon, dan Y. P. Hong. 2011. Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias of registry based data in Korea: a comparison between industrialized areas of petrochemical estates and a non industrialized area. *Asian J Androl* 13(5): 715–718.
- Klip, H., J. Verloop, J. D. van Gool, M. E. Koster, C. W. Burger, F. E. van Leeuwen, *et al.* 2002. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Lancet* 359: 1102-1107.
- Kojima, Y., K. Kohri, dan Y. Hayashi. 2010. Genetic pathway of external genitalia formation and molecular etiology of hypospadias. *Journal of Pediatric Urology* 6: 346-354.
- Läckgren, G., dan A. Nordenskjöld. 2009. *Pediatric Surgery: Diagnosis and Management Hypospadias*. Verlag Berlin Heidelberg: Springer. 935-946.
- Li, Y., M. Mao, L. Dai, K. Li, X. Li, G. Zhou, *et al.* 2012. Time trends and geographic variations in the prevalence of hypospadias in China. *Birth defects Res* 94: 36-41.
- Limatahu, N., M. H. Oley, A. Monoarfa. 2013. Angka kejadian hipospadia di RSUP. Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode Januari 2009-Oktober 2012. *ECL* 1(2): 1-6.
- Lin, C., Y. Yin, F. Long, dan L. Ma. 2008. Tissue specific requirements of betacatenin in external genitalia development. *Development* 135: 2815-2825.
- Liu, B., Z. Wang, G. Lin, K. Agras, M. Embers, E. Wil-lingham, *et al.* 2005. Activating transcription factor 3 is up regulated in patients with hypospadias. *Pediatr Res* 58(6): 1280-1283.
- Marengo, L., N. H. Farag, dan M. Canfield. 2013. Body mass index and birth defects: Texas, 2005–2008. *Matern Child Health J* 17: 1898-1907.

- Maritzka, Z., A. Santosa, M. D. Ariani, A. Z. Juniarto, dan S. M. H. Farad. 2015. Profile of hypospadias cases in Central Java, Indonesia. *Journal of Biomedicine and Translational Research* 1: 16-21.
- Mau, G., 1981. Progestins during pregnancy and hypospadias. *Teratology* 24: 285-287.
- Mohammadzadeh, A., A. Farhat, H. Esmaili, dan S. Shiranzaei. 2011. Prevalence and risk Factors of hypospadias in a private hospital in Northeast Iran. *Iran J Pediatr* 21(4): 497-501.
- Mouriquand, P. D. E., D. Demède, D. Gorduz, dan P. Mure. 2010. *Pediatric Urology: Hypospadias*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier. 526-543.
- Murphy, J. P. 2010. *Ashcraft's Pediatric Surgery: Hypospadias*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 775-790.
- Nissen, K. B., A. Udesen, dan E. Garne. 2015. Hypospadias: prevalence, birthweight and associated major congenital anomalies. *Congenital Anomalies* 55: 37-41.
- Nordenvall, A. S., L. Frisén, A. Nordenstrom, P. Lichtenstein, dan A. Nordenskjold. 2014. Population based nationwide study of hypospadias in Sweden, 1973 to 2009: incidence and risk Factors. *J Urol* 191: 783-789.
- Nørgaard, M., P. Wogelius, L. Pedersen, *et al.* 2009. Maternal use of oral contraceptives during early pregnancy and risk of hypospadias in male offspring. *Urology* 74: 583.
- Notoatmodjo, S. 2002. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Edisi Revisi. Jakarta: Rineka Cipta.
- Perriton, C. L., N. Powles, C. Chiang, M. K. Maconochie, dan M. J. Cohn. 2002. Sonic hedgehog signaling from the urethral epithelium controls external genital development. *DevBiol* 247: 26-46.
- Pons, J. C., E. Papiernik, A. Billon, M. Hessabi, dan M. Duyme. 2005. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero. *Prenat Diagn* 25: 418-419.
- Rooij, I. A. V., L. F. M. van der Zanden, M. M. Brouwers, N. V. Knoers, W. F. Feitz, dan N. Roeleveld. 2013. Risk factors for different phenotypes of hypospadias: Results from a Dutch case control study. *BJU International* 112: 121-128.

- Rynja, S. P., L. M. de Kort, dan T. P. de Jong. 2012. Urinary, sexual, and cosmetic results after puberty in hypospadias repair: current results and trends. *Current opinion in urology* 22(6): 453-456.
- Rynja, S.P., T. P. de Jong, J. L. Bosch, dan L. M. de Kort. 2011. Functional, cosmetic and psychosexual results in adult men who underwent hypospadias correction in childhood. *J Pediatr Urol* 7(5): 504-515.
- Sadler, T.W. 2013. *Embriologi Kedokteran*. Edisi 12. Jakarta: EGC.
- Samtani, R., M. Bajpai, P. K. Ghosh, dan K. N. Saraswathy. 2015. A49T, R227Q and TA repeat polymorphism of steroid 5 alpha-reductase type II gene and hypospadias risk in North Indian children. *Meta Gene* 3: 1-7.
- Schlomer, B., B. Breyer, H. Copp, L. Baskin, M. DiSandro. 2014. Do adult men with untreated hypospadias have adverse outcomes? A pilot study using a social media advertised survey. *J Pediatr Urol* 10(4): 672-679.
- Sharpe, R. M. 2003. The 'oestrogen hypothesis' – where do we stand now?. *Int J Androl* 26: 2–15
- Shih, E. M., dan J. M. Graham Jr. 2014. Review of genetic and environmental factors leading to hypospadias. *European Journal of Medical Genetics* xxx: 1-11.
- Sjamsuhidajat, R., W. Karnadihardja, T. O. H. Prasetyono, dan R. Budiman. 2010. *Buku Ajar Ilmu Bedah Sjamsuhidajat-de Jong*. Edisi tiga. Jakarta: EGC.
- Sugiyono. 2014. *Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif, dan R&D*. Bandung: Alfabeta.
- Suzuki, K., D. Bachiller, Y. P. Chen, M. Kamikawa, H. Ogi, R. Haraguchi, *et al.* 2003. Regulation of outgrowth and apoptosis for the terminal appendage: external genitalia development by concerted actions of BMP signaling. *Development* 130: 6209-6220.
- Tangkudung, F. J., S. Y. Patria, dan E. Arguni. 2016. Faktor risiko hipospadia pada anak di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. *Sari Pediatri* 17(5): 396-400.
- Tim Perumus. 2016. *Pedoman Penulisan Karya Ilmiah*. Jember: Jember University Press.
- Wang, H., M. Jiang, H. Cui, M. Chen, R. Buttyan, S. W. Hayward, dan C. Yan. 2012. The stress response mediator ATF3 represses androgen signaling by binding the androgen receptor. *Molecular and Cellular Biology* 32(16): 3190-3202.

- Wang, M. dan L. S. Baskin. 2008. Endocrine disruptors, genital review development, and hypospadias. *Journal of Andrology* 29: 499-505.
- World Health Organization ROfSEA. 2013. *Birth Defects in South-East Asia - A Public Health Challenge*. New Delhi: WHO.
- Wilhelm, D., dan P. Koopman. 2006. The makings of maleness: towards an integrated view of male sexual development. *Nat Rev Genet* 7: 620-631.
- Wogelius, P., E. Horva 'th-Puho', L. Pedersen, M. Norgaard, A. E. Czeizel, dan H. T. Sorensen. 2006. Maternal use of oral contraceptives and risk of hypospadias - a population based case control study. *Eur J Epidemiol* 21: 777-781.
- Xu, L., C. Liang, J. Lipianskaya, X. Chen, S. Fan, L. Zhang, *et al.* 2014. Risk factors for hypospadias in China. *Asian Journal of Andrology* 16: 778-781.
- Yamaguchi, T. P., A. Bradley, A. P. McMahon, dan S. Jones. 1999. A Wnt5a pathway underlies outgrowth of multiple structures in the vertebrate embryo. *Development* 126: 1211-1223.
- Zanden L. F. V. D., I. A. V. Rooij, W. F. Feitz, B. Franke, N. V. Knoers, dan N. Roeleveld. 2012. Aetiology of hypospadias: a systematic review of genes and environment. *Hum Reprod Update* 18: 260-283.

LAMPIRAN

Lampiran 3.1 Naskah Penjelasan Persetujuan Penelitian

NASKAH PENJELASAN UNTUK MENDAPATKAN PERSETUJUAN DARI SUBYEK PENELITIAN

Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Jember (Herlinda Puji Lestari: 142010101009) sedang melakukan penelitian untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara usia ibu saat kehamilan, Berat Bayi Lahir Rendah (BBLR), prematuritas, dan riwayat penggunaan obat hormonal pada trimester pertama kehamilan dengan terjadinya hipospadia (Studi Kasus di Rumah Sakit Bina Sehat Jember, Rumah Sakit Paru Jember, dan Rumah Sakit Bhayangkara Bondowoso).

Anda termasuk masyarakat umum dalam kriteria inklusi, oleh karena itu peneliti meminta Anda untuk menjadi sukarelawan dalam penelitian yang akan dilakukan. Apabila Anda bersedia ikut serta dalam penelitian ini, Anda akan diminta untuk mengisi *informed consent* dan menjawab beberapa pertanyaan penelitian tentang faktor risiko mengenai terjadinya hipospadia, kemudian mengikuti prosedur penelitian ini.

Anda bebas menolak untuk ikut dalam penelitian ini. Apabila Anda telah memutuskan untuk ikut, Anda juga bebas untuk mengundurkan diri setiap saat. Apabila Anda tidak mengikuti instruksi yang diberikan oleh peneliti, Anda dapat dikeluarkan setiap saat dari penelitian ini. Semua data penelitian ini akan diperlakukan secara rahasia sehingga tidak memungkinkan orang lain menghubungkan dengan Anda. Semua berkas yang mencantumkan identitas hanya akan saya gunakan untuk pengolahan data dan setelah penelitian ini selesai data milik responden akan dimusnahkan.

Anda akan diberi kesempatan untuk menanyakan semua hal yang belum jelas sehubungan dengan penelitian ini. Bila sewaktu-waktu Anda membutuhkan penjelasan, Anda dapat menghubungi Herlinda Puji Lestari, mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Lampiran 3.2 Lembar Persetujuan Menjadi Responden**LEMBAR PERSETUJUAN MENJADI RESPONDEN**

Saya selaku ibu dari anak yang bernama telah diminta dan memberikan persetujuan untuk berperan serta dalam penelitian yang berjudul “Hubungan antara Usia Ibu, Berat Bayi Lahir Rendah, Prematuritas, dan Penggunaan Obat Hormonal dengan Terjadinya Hipospadia (Studi Kasus di Rumah Sakit Bina Sehat Jember, Rumah Sakit Paru Jember, dan Rumah Sakit Bhayangkara Bondowoso)”, yang dilakukan oleh:

Nama : Herlinda Puji Lestari

Fakultas : Kedokteran Universitas Jember

Pembimbing : 1. dr. Septa Surya Wahyudi, Sp.U

2. dr. Hairrudin, M.Kes

Saya mengerti bahwa resiko yang akan datang tidak akan membahayakan saya, serta berguna untuk meningkatkan pengetahuan serta kesadaran dalam upaya preventif maupun pendekatan bagi penderita hipospadia. Namun saya berhak mengundurkan diri dari penelitian ini tanpa adanya sanksi atau kehilangan hak. Saya mengerti data atau catatan mengenai penelitian ini akan dirahasiakan. Semua berkas yang mencantumkan identitas saya hanya digunakan untuk pengolahan data dan apabila penelitian ini selesai data milik responden akan dimusnahkan.

Demikian secara sukarela dan tanpa unsur paksaan dari siapaun saya bersedia berperan serta dalam penelitian ini.

No Responden : Tanggal/Bulan/Tahun :

Tanda tangan

(.....)

Lampiran 3.3 Pernyataan Bersedia Menjadi Responden**PERNYATAAN BERSEEDIA MENJADI RESPONDEN**

Saya yang bertandatangan di bawah ini menyatakan bersedia turut berpartisipasi sebagai responden dalam penelitian yang dilakukan oleh mahasiswa Fakultas Kedokteran Umum Universitas Jember yang diberi judul “Hubungan antara Usia Ibu, Berat Bayi Lahir Rendah, Prematuritas, dan Penggunaan Obat Hormonal dengan Terjadinya Hipospadia (Studi Kasus di Rumah Sakit Bina Sehat Jember, Rumah Sakit Paru Jember, dan Rumah Sakit Bhayangkara Bondowoso)”.

Tanda tangan saya menunjukkan bahwa saya telah diberi informasi dan memutuskan untuk berpartisipasi dalam penelitian ini.

Tanda Tangan
Tanggal/ Bulan / Tahun
No. Responden (diisi Peneliti)

Lampiran 3.4 Lembar Pengumpulan Data**LEMBAR PENGUMPULAN DATA**

-, 2017
- Nama Anak/ Ibu :
- Usia Anak :
- Alamat :
- No. Responden :
- Status Responden : Kasus/ kontrol*
1. Berapakah usia Ibu pada saat kehamilan anak ibu? tahun.
 - a. ≤ 35 tahun
 - b. > 35 tahun
 2. Berapakah berat badan bayi Ibu pada saat dilahirkan? gram.
 - a. ≥ 2500 gram
 - b. < 2500 gram
 3. Saat Ibu melahirkan berapakah usia kandungannya? Apakah sudah cukup bulan (≥ 37 minggu/ 9 bulan 10 hari)? bulan.
 - a. Ya, ≥ 37 minggu
 - b. Tidak, < 37 minggu
 4. Apakah pada trimester pertama kehamilan Ibu pernah minum/ menggunakan obat yang mengandung hormonal?
 - a. Ya
 - b. Tidak
 5. Apakah pada trimester pertama kehamilan Ibu pernah minum/ menggunakan obat yang bertujuan untuk untuk mencegah komplikasi kehamilan atau keguguran?
 - a. Ya
 - b. Tidak
 6. Apakah pada trimester pertama kehamilan Ibu pernah terpapar/menggunakan kontrasepsi hormonal (KB)?
 - a. Ya
 - b. Tidak

*) Coret yang tidak perlu

Lampiran 3.5 Lembar Persetujuan Etik



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI

UNIVERSITAS JEMBER

KOMISI ETIK PENELITIAN

Jl. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto Telp/Fax (0331) 337877 Jember 68121 – Email :
fk_unej@telkom.net**KETERANGAN PERSETUJUAN ETIK***ETHICAL APPROVA*

Nomor : 1.199 /H25.1.11/KE/2017

Komisi Etik, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Jember University, With regards of the protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled :

HUBUNGAN ANTARA USIA IBU, BERAT BADAN LAHIR RENDAH, PREMATURITAS, DAN PENGGUNAAN HORMONAL DENGAN TERJADINYA HIPOSPADIA

Nama Peneliti Utama : Herlinda Puji Lestari.
Name of the principal investigator

NIM : 142010101009

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Name of institution

Dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.
And approved the above mentioned proposal.

Jember, 06 November 2017
Ketua Komisi Etik Penelitian

dr. Rini Riyanti, Sp.PK

Tanggapan Anggota Komisi Etik

(Diisi oleh Anggota Komisi Etik, berisi tanggapan sesuai dengan butir-butir isian diatas dan telaah terhadap Protokol maupun dokumen kelengkapan lainnya)

Review Proposal :

1. Penelitian mendapat ijin dari kepala instansi tempat penelitian dilaksanakan (RS. Bina Sehat, RS. Paru Jember, RS. Bhayangkara Bondowoso)
2. Subyek penelitian (responden) menandatangani informed consent.
3. Mohon informed consent dilengkapi dengan lembar penjelasan (informed)
4. Saran : adanya kompensasi bagi subyek penelitian (responden).
5. Peneliti ikut menjaga kerahasiaan data rekam medis dan hanya menggunakan data tersebut untuk kepentingan penelitian..
6. Hasil penelitian disampaikan pada kepala instansi tempat penelitian dilaksanakan.
7. Point 1 dan 2 dimasukkan/ditulis dalam prosedur penelitian.

Mengetahui
Ketua Komisi Etik Penelitian

dr. Rini Riyanti, Sp.PK

Jember, 30 Oktober 2017

Reviewer

dr. Desie Dwi Wisudanti, M.Biomed

Lampiran 3.6 Surat Rekomendasi Badan Kesatuan Bangsa dan Politik



PEMERINTAH KABUPATEN JEMBER
BADAN KESATUAN BANGSA DAN POLITIK
 Jalan Letjen S Parman No. 89 ☎ 337853 Jember

Kepada
 Yth. Sdr. 1. Direktur RS. Bina Sehat Jember
 2. Direktur RS. Paru Jember
 di -

T E M P A T

SURAT REKOMENDASI

Nomor : 072/4055/314/2017

Tentang

PENELITIAN

Dasar : 1. Peraturan Menteri Dalam Negeri Nomor 64 tahun 2011 tentang Pedoman Penerbitan Rekomendasi penelitian Sebagaimana telah diubah dengan peraturan menteri dalam negeri nomor 7 Tahun 2014 Tentang perubahan atas peraturan menteri dalam negeri nomor 64 Tahun 2011;
 2. Peraturan Bupati Jember No. 46 Tahun 2014 tentang Pedoman Penertiban Surat Rekomendasi Penelitian Kabupaten Jember.

Memperhatikan : Surat Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember tanggal 24 Oktober 2017 Nomor : 2098/UN25 1.11/LT/2017 perihal Penelitian

MEREKOMENDASIKAN

Nama / NIM. : Herlinda Puji Lestari / 142010101009
 Instansi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember
 Alamat : Jl. Kalimantan 37 Kampus Tegal Boto Jember
 Keperluan : Mengadakan Penelitian untuk penyusunan Skripsi dengan judul :
 "Hubungan Antara Usia Ibu, Berat Badan Lahir Rendah Prematuritas dan Penggunaan Hormonal Dengan Terjadinya Hipospadia".
 Lokasi : RS. Bina Sehat dan RS. Paru di Jember
 Waktu Kegiatan : Oktober s/d Desember 2017

Apabila tidak bertentangan dengan kewenangan dan ketentuan yang berlaku, diharapkan Saudara memberi bantuan tempat dan atau data seperlunya untuk kegiatan dimaksud.

1. Kegiatan dimaksud benar-benar untuk kepentingan Pendidikan
2. Tidak dibenarkan melakukan aktivitas politik
3. Apabila situasi dan kondisi wilayah tidak memungkinkan akan dilakukan penghentian kegiatan.

Demikian atas perhatian dan kerjasamanya disampaikan terima kasih.

Ditetapkan di : Jember
 Tanggal : 25-10-2017

An. KEPALA BAKESBANG DAN POLITIK
 KABUPATEN JEMBER

Sekretaris

 Drs. HERTI WIDODO
 Pembina TK 1
 NIP. 19611224198812 1 001

Tembusan :
 Yth. Sdr. : 1. Dekan Fak. kedokteran Univ. Jember;
 2. Yang Bersangkutan.

Lampiran 3.7 Persetujuan Izin Penelitian RS Bina Sehat Jember



RS BINA SEHAT

Alamat : Jln. Jayanegara 7 Jember Telp. (0331) 422701 Fax. (0331) 424304
 Website : www.rsbina sehat.co.id email : rs_binasehat@yahoo.com

Jember, 25 Oktober 2017

Nomor : 2185C/RSBS/X/2017

Lamp : -

Perihal : **Surat Balasan Penelitian**

Kepada Yth

Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran

Universitas Jember

Di Tempat

Dengan hormat,

Menunjuk surat sebelumnya Nomor : 2098/UN25.1.11/LT/2017 tanggal 24 Oktober 2017 perihal Permohonan Ijin Penelitian di Rumah Sakit Bina Sehat Jember dengan Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Jember sebagai berikut.

No	Nama	NIM	Judul Skripsi
1	Herlinda Puji Lestari	142010101009	Hubungan antara Usia Ibu, Berat Badan Lahir Rendah, Prematuritas, dan Penggunaan Hormonal dengan Terjadinya Hipospadia

Pada prinsipnya kami menyetujui dilaksanakannya perihal tersebut diatas dengan syarat mengikuti ketentuan biaya dan tata tertib yang berlaku.

Demikian untuk menjadikan maklum dan terima kasih atas perhatiannya.

Hormat kami,
 RS. BINA SEHAT JEMBER


 dr. Maria Ulfah, MMRS
 Direktur

Tindakan :

1. Bakesbangpol
2. Arsip

Lampiran 3.8 Persetujuan Izin Penelitian RS Paru Jember



PEMERINTAH PROPINSI JAWA TIMUR
DINAS KESEHATAN
UNIT RUMAH SAKIT PARU JEMBER

Jl. Nusa Indah No. 28 Telp / Fax. 0331- 421078, 487255 Jember

**SURAT PERNYATAAN**

Nomor : 038/ND/LDK/XII/2017

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Andi Rachmad Hidayatullah, S.KM
Jabatan : Koordinator Instalasi Penelitian Pengembangan (Litbang), Diklat dan Kerjasama
Alamat : Jl. Nusa Indah No.28 Telp / Fax. 0331- 421078, 487255
Jember

Dengan ini menyatakan bahwa nama sebagai berikut:

NO	NAMA	NIM	FAKULTAS/ JURUSAN	JUDUL PENELITIAN
1.	Herlinda Puji Lestari	142010101009	S1 Kedokteran Universitas Jember	Hubungan antara Usia Ibu, Berat Badan Lahir Rendah, Prematuritas, dan Penggunaan Hormonal dengan Terjadinya Hipospadia

telah melaksanakan Penelitian dalam rangka menyelesaikan studi S1 Kedokteran di Instalasi Rawat Jalan Poli Bedah Urologi RS Paru Jember, pada Bulan November sampai dengan Desember Tahun 2017.

Demikian surat ini kami buat dan dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Jember, 11 Desember 2017

Rumah Sakit Paru Jember



Andi Rachmad Hidayatullah, S.KM

Koordinator Instalasi Litbang, Diklat dan Kerjasama

RUMAH SAKIT PARU JEMBER Register No: 3509043
Operasional sejak 22 Nopember 1956 (RSTP Jember)
Akreditasi sejak 29 Oktober 2011, SK No: YM.01.10/II/114711
ISO 9001:2000 sejak 10 Oktober 2011, Certificate ID08/1157



Lampiran 3.9 Persetujuan Izin Penelitian RS Bhayangkara Bondowoso

POLRI DAERAH JAWA TIMUR
BIDANG KEDOKTERAN DAN KESEHATAN
RUMAH SAKIT BHAYANGKARA BONDOWOSO
Jalan Jend.Pol.Suicpto Judodiharjo 12, Bondowoso 68212 Bondowoso, Desember 2017

Nomor : B / / XII / 2017 / Rumkit
Klasifikasi : BIASA
Lampiran : Satu lembar
Perihal : Persetujuan untuk melaksanakan Penelitian di Rumkit Bhayangkara Bondowoso

Kepada
YtH. DEKAN/PEMBANTU DEKAN I
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
di
Jember

1. Rujukan : Surat dari pembantu dekan I No : 1204 /UN 25.1.11/LT/ 2017 Tanggal 29 September 2017 tentang permohonan ijin penelitian.
2. Sehubungan dengan hal tersebut diatas, dengan ini kami menyetujui dan mengijinkan mahasiswa atas nama : Herlinda Puji Lestari NIM : 142010101009 dengan Judul Penelitaian : 'Analisis faktor – faktor Resiko terjadinya hipospadia pada anak Di RS Bhayangkara Bondowoso, untuk tindak lanjutnya mohon mahasiswa yang bersangkutan untuk berkoordinasi dengan bagian Diklit Rumah Sakit Bhayangkara Bondowoso.
3. Demikian untuk menjadi maklum.

KEPALA RUMAH SAKIT BHAYANGKARA BONDOWOSO



dr. SIGIT LESMONOJATI, M.H.
KOMISARIS POLISI NRP. 76081057

Lampiran 4.1 Data Penelitian

No	Nama	Tipe Hipospadia	Usia Ibu Saat Hamil (Tahun)	Berat Badan Saat Lahir (Kg)	Usia Kehamilan (Minggu)	Riwayat Penggunaan Obat Hormonal
1	H1	Posterior	21	2,6 kg	37 minggu	Pernah
2	H2	Middle	24	1,8 kg	30 minggu	Tidak pernah
3	H3	Middle	29	3,2 kg	37 minggu	Tidak pernah
4	H4	Posterior	26	1,8 kg	28 minggu	Tidak pernah
5	H5	Posterior	15	2,3 kg	37 minggu	Tidak pernah
6	H6	Posterior	40	2,2 kg	37 minggu	Pernah
7	H7	Posterior	21	3,1 kg	37 minggu	Tidak pernah
8	H8	Middle	27	2,7 kg	37 minggu	Tidak pernah
9	H9	Posterior	36	1,2 kg	24 minggu	Pernah
10	H10	Posterior	27	3,2 kg	28 minggu	Pernah
11	H11	Middle	30	2,4 kg	32 minggu	Tidak pernah
12	H12	Middle	20	3 kg	37 minggu	Tidak pernah
13	H13	Posterior	25	4 kg	37 minggu	Tidak pernah
14	H14	Anterior	22	3,3 kg	37 minggu	Tidak pernah
15	H15	Anterior	29	2,9 kg	31 minggu	Pernah
16	H16	Posterior	19	4,4 kg	37 minggu	Tidak pernah
17	H17	Posterior	21	1,5 kg	37 minggu	Tidak pernah
18	H18	Posterior	31	3,2 kg	35 minggu	Tidak pernah
19	H19	Posterior	34	1,85 kg	37 minggu	Tidak pernah
20	H20	Posterior	34	2,3 kg	37 minggu	Tidak pernah
21	H21	Posterior	23	3 kg	37 minggu	Tidak pernah
22	H22	Middle	27	2,2 kg	37 minggu	Tidak pernah
23	H23	Anterior	32	2,7 kg	32 minggu	Pernah
24	H24	Anterior	20	3,2 kg	37 minggu	Pernah
25	H25	Middle	19	1,7 kg	28 minggu	Tidak pernah
26	TH1	-	21	3 kg	37 minggu	Tidak pernah
27	TH2	-	20	2,1 kg	37 minggu	Tidak pernah
28	TH3	-	30	2,8 kg	37 minggu	Tidak pernah
29	TH4	-	21	3,5 kg	37 minggu	Tidak pernah
30	TH5	-	23	3 kg	37 minggu	Tidak pernah
31	TH6	-	20	2,4 kg	37 minggu	Tidak pernah
32	TH7	-	21	2,7 kg	37 minggu	Tidak pernah
33	TH8	-	36	3 kg	37 minggu	Tidak pernah
34	TH9	-	32	4,1 kg	37 minggu	Tidak pernah
35	TH10	-	31	3,2 kg	37 minggu	Tidak pernah

36	TH11	-	21	2,3 kg	37 minggu	Tidak pernah
37	TH12	-	23	4 kg	32 minggu	Tidak pernah
38	TH13	-	41	3,1 kg	37 minggu	Tidak pernah
39	TH14	-	32	3,2 kg	37 minggu	Pernah
40	TH15	-	26	3,3 kg	37 minggu	Tidak pernah
41	TH16	-	36	3,2 kg	37 minggu	Tidak pernah
42	TH17	-	16	2,9 kg	37 minggu	Tidak pernah
43	TH18	-	33	3 kg	40 minggu	Tidak pernah
44	TH19	-	25	3 kg	37 minggu	Tidak pernah
45	TH20	-	15	3,4 kg	37 minggu	Tidak pernah
46	TH21	-	24	3,5 kg	37 minggu	Tidak pernah
47	TH22	-	30	3 kg	37 minggu	Tidak pernah
48	TH23	-	36	3,6 kg	37 minggu	Tidak pernah
49	TH24	-	25	3,1 kg	28 minggu	Tidak pernah
50	TH25	-	27	3,3 kg	37 minggu	Tidak pernah

Hipospadia (H)

Tidak Hipospadia (TH)

Lampiran 4.2 Analisis Data Univariat

Tipe_Hipospadia

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Anterior	4	16.0	16.0	16.0
Middle	7	28.0	28.0	44.0
Posterior	14	56.0	56.0	100.0
Total	25	100.0	100.0	

Usia_Ibu

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid >35 tahun	6	12.0	12.0	12.0
<35 tahun	44	88.0	88.0	100.0
Total	50	100.0	100.0	

BBLR

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid <2500 gram	14	28.0	28.0	28.0
>2500 gram	36	72.0	72.0	100.0
Total	50	100.0	100.0	

Prematuritas

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid <37 minggu	11	22.0	22.0	22.0
>37 minggu	39	78.0	78.0	100.0
Total	50	100.0	100.0	

Penggunaan_Hormonal

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Pernah	8	16.0	16.0	16.0
Tidak pernah	42	84.0	84.0	100.0
Total	50	100.0	100.0	

Lampiran 4.3 Analisis Data Bivariat *Chi-Square*

Usia_Ibu * Kejadian_Hipospadia Crosstabulation

		Kejadian_Hipospadia		Total
		Terjadi hipospadia	Tidak terjadi hipospadia	
>35 tahun	Count	2	4	6
	Expected Count	3.0	3.0	6.0
	% within Usia_Ibu	33.3%	66.7%	100.0%
<35 tahun	Count	23	21	44
	Expected Count	22.0	22.0	44.0
	% within Usia_Ibu	52.3%	47.7%	100.0%
Total	Count	25	25	50
	Expected Count	25.0	25.0	50.0
	% within Usia_Ibu	50.0%	50.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.758 ^a	1	.384		
Continuity Correction ^b	.189	1	.663		
Likelihood Ratio	.771	1	.380		
Fisher's Exact Test				.667	.334
Linear-by-Linear Association	.742	1	.389		
N of Valid Cases ^b	50				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.00.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Usia_Ibu (>35 tahun / <35 tahun)	.457	.076	2.755
For cohort Kejadian_Hipospadia = Terjadi hipospadia	.638	.199	2.047
For cohort Kejadian_Hipospadia = Tidak terjadi hipospadia	1.397	.733	2.662
N of Valid Cases	50		

BBLR * Kejadian_Hipospadia Crosstabulation

			Kejadian_Hipospadia		Total
			Terjadi hipospadia	Tidak terjadi hipospadia	
BBLR	<2500 gram	Count	11	3	14
		Expected Count	7.0	7.0	14.0
		% within BBLR	78.6%	21.4%	100.0%
	>2500 gram	Count	14	22	36
		Expected Count	18.0	18.0	36.0
		% within BBLR	38.9%	61.1%	100.0%
Total	Count	25	25	50	
	Expected Count	25.0	25.0	50.0	
	% within BBLR	50.0%	50.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6.349 ^a	1	.012		
Continuity Correction ^b	4.861	1	.027		
Likelihood Ratio	6.653	1	.010		
Fisher's Exact Test				.025	.013
Linear-by-Linear Association	6.222	1	.013		
N of Valid Cases ^b	50				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7.00.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for BBLR (<2500 gram / >2500 gram)	5.762	1.363	24.362
For cohort Kejadian_Hipospadia = Terjadi hipospadia	2.020	1.235	3.306
For cohort Kejadian_Hipospadia = Tidak terjadi hipospadia	.351	.124	.988
N of Valid Cases	50		

Prematuritas * Kejadian_Hipospadia Crosstabulation

			Kejadian_Hipospadia		Total
			Terjadi hipospadia	Tidak terjadi hipospadia	
Prematuritas <37 minggu	Count		9	2	11
	Expected Count		5.5	5.5	11.0
	% within Prematuritas		81.8%	18.2%	100.0%
Prematuritas >37 minggu	Count		16	23	39
	Expected Count		19.5	19.5	39.0
	% within Prematuritas		41.0%	59.0%	100.0%
Total	Count		25	25	50
	Expected Count		25.0	25.0	50.0
	% within Prematuritas		50.0%	50.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5.711 ^a	1	.017		
Continuity Correction ^b	4.196	1	.041		
Likelihood Ratio	6.081	1	.014		
Fisher's Exact Test				.037	.019
Linear-by-Linear Association	5.597	1	.018		
N of Valid Cases ^b	50				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.50.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Prematuritas (<37 minggu / >37 minggu)	6.469	1.230	34.012
For cohort Kejadian_Hipospadia = Terjadi hipospadia	1.994	1.249	3.185
For cohort Kejadian_Hipospadia = Tidak terjadi hipospadia	.308	.086	1.110
N of Valid Cases	50		

Penggunaan_Hormonal * Kejadian_Hipospadia Crosstabulation

			Kejadian_Hipospadia		Total
			Terjadi Hipospadia	Tidak terjadi hipospadia	
Penggunaan Hormonal	Pernah	Count	7	1	8
		Expected Count	4.0	4.0	8.0
		% within Penggunaan_Hormonal	87.5%	12.5%	100.0%
Tidak pernah		Count	18	24	42
		Expected Count	21.0	21.0	42.0
		% within Penggunaan_Hormonal	42.9%	57.1%	100.0%
Total		Count	25	25	50
		Expected Count	25.0	25.0	50.0
		% within Penggunaan_Hormonal	50.0%	50.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5.357 ^a	1	.021		
Continuity Correction ^b	3.720	1	.054		
Likelihood Ratio	5.922	1	.015		
Fisher's Exact Test				.049	.024
Linear-by-Linear Association	5.250	1	.022		
N of Valid Cases ^b	50				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.00.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Penggunaan_Hormonal (Pernah / Tidak pernah)	9.333	1.052	82.780
For cohort Kejadian_Hipospadia = Terjadi Hipospadia	2.042	1.319	3.159
For cohort Kejadian_Hipospadia = Tidak terjadi hipospadia	.219	.034	1.394
N of Valid Cases	50		

Lampiran 4.4 Analisis Data Multivariat Regresi Logistik

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a BBLR(1)	-1.799	.788	5.217	1	.022	.165	.035	.775
Prematuritas(1)	-1.272	.938	1.840	1	.175	.280	.045	1.762
Penggunaan_Hormonal(1)	-2.191	1.180	3.446	1	.063	.112	.011	1.130
Constant	1.004	.421	5.680	1	.017	2.730		
Step 2 ^a BBLR(1)	-1.977	.769	6.600	1	.010	.139	.031	.626
Penggunaan_Hormonal(1)	-2.527	1.149	4.836	1	.028	.080	.008	.760
Constant	.855	.398	4.628	1	.031	2.352		

a. Variable(s) entered on step 1: BBLR, Prematuritas, Penggunaan_Hormonal.