

Peranan Faktor Lingkungan dan Kontributor Selama Kehamilan terhadap Hipospadia

Ester J. Tuju,¹ Harsali F. Lampus,² Stephanus J. Ch. Tangel²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Sulawesi Utara, Indonesia

²Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Sulawesi Utara, Indonesia

E-mail: tjujester@gmail.com

Abstract: The etiology of hypospadias is not certainly known and is still controversial. Environmental factors and their influence during pregnancy can be risk factors for increased incidence of hypospadias. This study was aimed to obtain the risk factors of hypospadias. This was a literature review study using three databases, as follows: ClinicalKey, PubMed, and Google Scholar. There were 47 literatures in this study. The results showed that from the 47 literatures containing risk factors of hypospadias, 8 literatures reported the relationship between pesticides and hypospadias; 3 literatures reported the relationship between smoking and increased risk of hypospadias; 6 literatures revealed that there was a strong relationship between maternal age and increased risk of hypospadias; 8 literatures showed that low birth weight babies were associated with hypospadias and placental insufficiency as its cause; 5 literatures stated that several drugs consumed by pregnant women during the first trimester were related to the increased risk of hypospadias. In conclusion, environmental factors and contributors during pregnancy are the risk factors of hypospadias.

Keywords: hypospadias, risk factors, environmental factors, contributors during pregnancy

Abstrak: Etiologi hipospadia belum diketahui dengan pasti dan masih bersifat kontroversial. Faktor lingkungan serta hal yang berpengaruh selama kehamilan dapat menjadi faktor risiko peningkatan kejadian hipospadia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor risiko hipospadia. Jenis penelitian ialah *literature review* dengan menggunakan database *ClinicalKey*, *PubMed*, dan *Google Scholar*. Hasil penelitian mendapatkan bahwa dari 47 literatur yang memuat tentang faktor risiko hipospadia, 8 literatur memuat adanya hubungan antara pestisida dengan hipospadia, 3 literatur memuat bahwa merokok berkaitan dengan peningkatan risiko hipospadia, 6 literatur memuat bahwa usia ibu memiliki hubungan kuat dengan peningkatan risiko hipospadia, 8 literatur memuat bahwa bayi berat lahir rendah berkaitan dengan hipospadia dan insufisiensi plasenta menjadi penyebab terjadinya hal tersebut, 5 literatur memuat bahwa beberapa obat-obatan yang dikonsumsi ibu hamil selama trimester pertama berkaitan dengan peningkatan risiko hipospadia. Simpulan penelitian ini ialah faktor lingkungan dan kontributor selama kehamilan merupakan faktor risiko hipospadia.

Kata kunci: hipospadia, faktor risiko, faktor lingkungan, Kontributor selama kehamilan

PENDAHULUAN

Hipospadia merupakan salah satu kelainan kongenital yang dapat ditemukan pada anak laki-laki.¹ Insidensi hipospadia diperkirakan terjadi pada 1 dari 250 kelahiran hidup.² Menurut Duckett, hipospadia dibagi menjadi tiga menurut lokasi muara uretra eksterna yaitu: *anterior* (glandular,

koronar, subkoronar), *middle* (*midshaft*, *proximal penile*), dan *posterior* (*penoscrotal*, *scrotal*, *perineal*).¹

Penyebab hipospadia sampai saat ini belum diketahui dengan pasti,² namun ditemukan bahwa hipospadia dipengaruhi oleh berbagai faktor, dan paparan lingkungan merupakan salah satu faktor risiko terjadi-

nya hipospadia. Terdapat hubungan antara paparan pestisida dengan risiko peningkatan hipospadia.³ Di Indonesia, penggunaan pestisida masih sangat umum dijumpai. Menurut Badan Pusat Statistik tahun 2019 27,33% orang Indonesia bekerja sebagai pe-tani. Jenis pestisida yang menunjukkan efek yang mengganggu hormon ialah golongan insektisida organoklorin antara lain; atrazine, chlorpyrifos, 2,4-D glyphosate, dan DDT.⁴ Selain paparan langsung, ibu dan ayah yang bekerja sebagai petani dihubungkan dengan peningkatan hipospadia.⁵ Selain pestisida, ibu hamil yang terpajan asap rokok dikaitkan dengan pengurangan *Sertoli cell-specific gene desert hedgehog* (DHH) yang menyebabkan terganggunya perkembangan sistem reproduksi anak laki-laki.⁶

Faktor kontributor selama kehamilan seperti usia ibu, insufisiensi plasenta dan obat-obatan, berpengaruh terhadap peningkatan hipospadia.⁷ Peningkatan usia ibu juga berhubungan dengan hipospadia.⁸ Selain itu, hipospadia juga dihubungkan dengan bayi berat lahir rendah, yang dikaitkan dengan teori insufisiensi plasenta sebagai penyebab peningkatan hipospadia.¹ Insufisiensi produksi hCG dari plasenta dan gangguan reseptor androgen dapat menjelaskan terjadinya hipospadia.⁹ Konsumsi obat-obatan seperti asam valproate, loperamid, atau peroxetin dapat meningkatkan risiko hipospadia.¹⁰ Menurut data *Swedish Medical Birth Register* (MBR) tahun 1995 sampai 2007, terdapat hubungan antara penggunaan paroxetine dengan hipospadia.¹¹

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan maka penulis tertarik untuk

mengetahui lebih lanjut faktor faktor yang memengaruhi hipospadia, seperti halnya faktor lingkungan yaitu pestisida dan merokok, dan faktor kontribusi selama kehamilan seperti usia ibu, insufisiensi plasenta, dan obat-obatan yang dikonsumsi.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan suatu *literature review*. Data yang digunakan bersumber dari *PubMed*, *ClinicalKey*, dan *Google Scholar* dengan menggunakan kata kunci (*Pesticide and Hypospadia*), *AND* (*Smoking and Hypospadias*) *AND* (*maternal age and hypospadias*) *AND* (*Insuficiency plasenta and hypospadias*) *AND* (*drugs and hypospadias*). Skrining dilakukan sesuai kriteria inklusi dan eksklusi yaitu relevan dengan judul penelitian, subjek manusia, berbahasa Inggris dan Indonesia, serta tersedia *fulltext* dan publikasi tahun 2000-2020.

HASIL PENELITIAN

Hasil penelusuran literatur mendapatkan 47 artikel memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, yang terbagi atas 13 literatur memuat topik pestisida dan hipospadia, 11 literatur memuat topik merokok dan hipospadia, 7 literatur yang memuat topik usia ibu dengan hipospadia, 9 literatur tentang bayi berat lahir rendah dengan hipospadia, 7 literatur tentang pengaruh obat-obatan dengan hipospadia, dalam bentuk *case control study*, *descriptive*, *cohort*, *observasional study*, *meta-analisis*, dan *systematic review* yang diperoleh dari 12 negara berbeda dan disajikan pada Tabel 1-5.

Tabel 1. Pengaruh pajanan pestisida terhadap hipospadia

Peneliti dan Tahun	Judul	Lokasi Penelitian	Sampel	Metode Penelitian	Hasil
Carmichael et al (2013) ¹²	Hypospadias and residential proximity to pesticide application	California	690 kasus hipospadia dan 2195 control, tahun 1991 hingga 2003	Retrospektif deskriptif	41% dari kasus dan kontrol grup diklasifikasikan terpapar 57 kelompok kimia dan 292 bahankimia. namun kebanyakan pestisida tidak terkait dengan peningkatan risiko

Kalfa et al (2015) ¹³	Is hypospadias associated with prenatal exposure to endocrine disruptors? A French Collaborative Controlled Study of a cohort of 300 consecutive children without genetic defect.	Perancis	300 kasus hipospadia tanpa kelainan genetik , dan 302 anak normal	Desain penelitian Cohort,	hipospadia Secara keseluruhan paparan EDC selama kehamilan terutama pada trimester pertama menyebabkan anak lahir dengan hipospadia, sebanyak 9,00% (27 dari 300 kasus hipospadia) terpapar senyawa pestisida.
Brouwers et al (2006) ⁷	Risk factors for hypospadias	Belanda	583 kasus Hipospadia tahun 1987-1997	Case control study,	Hasil tentang paparan pestisida pada ibu menunjukkan tidak ada hubungan antara hipospadia dengan pestisida. Dari 583 kasus, hanya 6 kasus yang berhubungan dengan paparan pestisida pada ibu. Tidak ditemukan adanya peningkatan yang signifikan secara statistik antara paparan pestisida pada Ibu dengan kejadian Hypospadia
Carbone et al (2006) ¹⁴	The possible role of endocrine disrupting chemicals in the aetiology of cryptorchidism and hypospadias: A population-based case-control study in rural Sicily	Ragusa (sicily, Italia)	43 kasus hipospadia dan 48 kasus Kriptodism periode 1998 – 2002.	population-based case control study	Tidak ditemukan adanya peningkatan yang signifikan secara statistik antara paparan pestisida pada Ibu dengan kejadian Hypospadia
Pierik et al (2004) ¹⁵	Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a case-control study in newborn boys	Rotterdam, Belanda	56 kasus hipospadia	Case-control study	Tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara paparan pestisida dengan hipospdia
Shekharyadav et al (2011) ¹⁶	Polymorphism in CYP1A1, GSTMI, GSTT1 genes and organochlorine pesticides in the etiology of hypospadias	New Delhi, India	80 kasus hipospadia	Case-control Study	Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat peningkatan OCPs (Organochlorine pesticides) pada anak dengan hypospadias, dibandingkan dengan kontrol. Paparan lingkungan dan pekerjaan pada ibu berkaitan dengan risiko melahirkan anak dengan hypospadia.
Tangkudung	Faktor risiko	Yogyakarta,	120 subjek	Case control	Tidak didapatkan

et al (2016) ¹⁷	hipospadia pada anak di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta	Indonesia	yang terdiri dari 60 kasus hipospadia dan 60 anak yang tidak hipospadia	study, dengan menggunakan rekam medis	hubungan antara hipospadia dengan paparan pestisida di lingkungan (tinggal di area persawahan)
Meyer et al (2006) ¹⁸	Agricultural pesticide use and hypospadias in Eastern Arkansas	Arkansas, AS	354 kasus hipospadia yang lahir antara tahun 1998 dan 2002, dan 727 kontrol yang tidak hipospadia	Case control study	Selain diclofop-methyl, tidak ditemukan adanya bukti bahwa pestisida berpengaruh pada peningkatan risiko hipospadia
Rocheleau et al. (2008) ³	Pesticides and hypospadias: A meta-analysis	USA	9 studi	Meta analysis	Terdapat sedikit peningkatan risiko hipospadia
Rocheleau et al (2011) ¹⁹	Maternal occupational pesticide exposure and risk of hypospadias in the National Birth Defects Prevention Study	United States	647 kasus hipospadia dan 1496 kontrol yang tidak hipospadia yang lahir tahun 1997 - 2002	Case control study	Pajanan ibu terhadap pestisida (insektisida, fungisida, herbisida) saat perikonsepsi tidak memiliki peningkatan yang signifikan terhadap risiko hipospadia
Cognez et al (2019) ²⁰	Residential sources of pesticide exposure during pregnancy and the risks of hypospadias and cryptorchidism: the French ELFE birth cohort	Perancis	53 kasus hipospadia dan 137 kriptodism	Cohort	Terdapat peningkatan risiko hipospadia yang dihubungkan dengan penggunaan pestisida rumahan (pembasmi serangga)
Rappazzo et al (2019) ²¹	Maternal residential exposure to specific agricultural pesticide active ingredients and birth defects in a 2003–2005 North Carolina birth	North Carolina, AS	936 kasus hipospadia	Case control study	Terdapat asosiasi positif antara hipospadia dengan pajanan bahan aktif pestisida 2,4-D mepiquat, paraquat, dan pendimethalin
Dugas et al (2009) ²²	Use of biocides and insect repellents and risk of hypospadias	South East England	471 kasus hipospadia	Case control study	Penggunaan obat nyamuk selama trimester pertama kehamilan dikaitkan dengan risiko hipospadia

Tabel 2. Pengaruh merokok dengan hipospadia

Peneliti dan tahun	Judul	Lokasi penelitian	Sampel	Metode	Hasil
Pierik et al (2004) ¹⁵	Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a case-control study in newborn boys	Rotterdam, Belanda	56 kasus hipospadia	Case-control study	Ayah yang merokok memiliki hubungan dengan kejadian Hypospadia pada keturunannya
Brouwers (2007) ⁷	Risk factors for hypospadias	Nijmegen, Belanda	583 kasus Hipospadia tahun 1987-1997	Case control study,	Ibu yang merokok selama kehamilan menunjukkan sedikit peningkatan risiko hipospadia
Carmichael et al (2005) ²³	Hypospadias and maternal exposures to cigarette smoke	California	453 ibu pasien hipospadia	Case control study	Ibu yang merokok tidak memiliki hubungan dengan peningkatan risiko hipospadia
Carmicael et al (2017) ²⁴	Maternal smoking, alcohol, and caffeine exposures and risk of hypospadias	United States	2437 kasus hipospadia, dan 5472 kelompok kontrol	population-based case-control study	Ibu yang merokok aktif selama bulan pertama kehamilan dikaitkan dengan pengurangan risiko hipospadia. Paparan pasif berkaitan dengan pengurangan sedikit risiko hipospadia
Kallen (2002) ²⁵	Role of maternal smoking and maternal reproductive history in the etiology of hypospadias in the offspring	Swedia	3262 kasus Hipospadia	Deskriptif retrospektif	Terdapat asosiasi negatif antara hipospadia dengan merokok
Kurahashi et al (2004) ²⁶	Maternal genetic polymorphisms in CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 and the risk of hypospadias	Jepang	31 ibu pasien Hipospadia	Case control study	Tidak ada efek antara merokok dengan risiko hipospadia
Hackshaw et al (2011) ²⁷	Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls	London, UK	173 687 kasus dengan kelainan genital dan 11 674 332 unaffected controls	Sistematik review	Terdapat penurunan risiko hipospadia

North et al (2000) ²⁸	A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias	Bristol, UK	51 kasus hipospadia	A population based study	Tidak ada perbedaan yang signifikan terhadap proporsi hipospadia pada keturunannya diantara ibu yang merokok.
Virtanen et al (2012) ²⁹	Prenatal exposure to smoking and male reproductive health	Turku, Finlandia		Artikel review	Risiko hipospadia sedikit menurun pada anak yang terpajan Tabako
Fowler et al. (2008) ⁶	Maternal smoking during pregnancy specifically reduces human fetal desert Hedgehog gene expression during testis development	Aberdeen, Skotlandia	69 sampel	observational study	Tidak ada perbedaan yang bermakna pada ukuran janin, berat testis, jumlah sel, diameter tubulus seminiferous, sirkulasi LH dan testosterone.
Sastre et al ³⁰	Occupational exposure to endocrine disrupting chemicals and other parental risk factors in hypospadias and cryptorchidism development: a case control study	Spanyol	210 kasus yang didiagnosis Hipospadia atau kriptodism	Case control study	Berhubungan dengan risiko terjadinya hipospadia

Tabel 3. Usia Ibu selama kehamilan dengan hipospadia

Peneliti dan tahun	Judul	Lokasi Penelitian	Sampel	Metode Penelitian	Hasil
Tangkudung et al (2016) ¹⁷	Faktor risiko hipospadia pada anak di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta	Yogyakarta, Indonesia	120 subjek yang terdiri dari 60 anak dengan hipospadia dan 60 anak yang tidak hipospadia	Case control study, dengan menggunakan rekam medis	Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa usia ibu selama kehamilan dia atas 35 tahun meningkatkan risiko hipospadia 4,17 kali lebih besar dibandingkan dengan ibu usia < 35 tahun
Avile et al (2014) ³¹	Risk factors, prevalence trend, and clustering of hypospadias cases in Puerto Rico	Puerto Rico	279 kasus hipospadia dari tahun 2007 sampai 2010	Case control study	Usia ibu diatas 40 tahun merupakan faktor risiko yang secara statistik signifikan melahirlan anak dengan hipospadia
Sastre et al ³⁰	Occupational exposure to endocrinedisruptin g chemicals and other parental risk factors in	Spanyol	210 kasus yang didiagnosis Hipospadia atau kriptodism	Case control study	Peningkatan usia ibu saat kehamilan berhubungan dengan risiko terjadinya hipospadia

Jorge et al (2016) ³²	hypospadias and cryptorchidism development: a case control study Age of the mother as a risk factor and timing of hypospadias repair according to severity	Puerto Rico, USA	Orangtua dari 128 kasus hipospadia	Case control study	Wanita ≥ 40 tahun berisiko lebih tinggi memiliki anak dengan hipospadia berat, dibandingkan dengan wanita yang lebih muda
Carbone et al (2006) ¹⁴	The possible role of endocrine disrupting chemicals in the aetiology of cryptorchidism and hypospadias: A population-based case-control study in rural Sicily	provinsi Ragusa (sicily, Italia)	43 kasus hipospadia dan 48 kasus Kriptodism di pada periode 1998 – 2002.	population-based case control study	Peningkatan risiko hipospadia dan criptodism juga berkaitan dengan usia ibu dibawah 25 tahun.
Carlson et al (2008) ³³	Maternal and fetal risk factors associated with severity of hypospadias: A comparison of mild and severe cases	Kanada	995 kasus hipospadia	Retrospektif deskriptif	Peningkatan usia ibu berhubungan dengan peningkatan hipospadia berat.
Carmichael et al (2003) ³⁴	Hypospadias in California Trends and Descriptive Epidemiology	California	5838 kasus hipospadia	Retrospektif deskriptif	Ibu yang hamil pada usia yang tua memiliki risiko melahirkan anak dengan hipospadia

Tabel 4. Insufisiensi plasenta dengan hypospadias

Peneliti dan tahun	Judul	Lokasi Penelitian	Sampel	Metode Penelitian	Hasil
Carbone et al (2006) ¹⁴	The possible role of endocrine disrupting chemicals in the aetiology of cryptorchidism and hypospadias: A population-based case-control study in rural Sicily	provinsi Ragusa (sicily, Italia)	43 kasus hipospadia dan 48 kasus Kriptodism di pada periode 1998 – 2002.	Population-based case control study	3BLR (<2500 g) secara signifikan terkait dengan hipospadia
Pierik et al (2004) ¹⁵	maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a case-control study in newborn boys	Rotterdam, Belanda	56 kasus hipospadia	Case-control study	Terdapat faktor risiko yang signifikan pada intrauterine growth dengan Hipospadia.

Chen et al (2018) ³⁵	Birth prevalence of hypospadias and hypospadias risk factors in newborn males in the United States from 1997 to 2012	Amerika serikat	Data berasal dari prevelensi kasus hipospadia di tahun 1997 sampai 2012		Pada hasil analisis, Bayi berat lahir rendah, bayi lahir premature, kehamilan multiple, dikaitkan dengan peningkatan risiko hipospadia.
Shekharyadav et al (2011) ¹⁶	Polymorphism in CYP1A1, GSTMI, GSTT1 genes and organochlorine pesticides in the etiology of hypospadias	New Delhi, India	80 kasus hipospadia	Studi kasus control	Terdapat hubungan yang signifikan antara bayi berat lahir rendah (<2500 g) dan Hipospadia
Tangkudung et al (2016) ¹⁷	Faktor risiko hipospadia pada Anak di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta	Yogyakarta, Indonesia	120 subjek yang terdiri dari 60 anak dengan hipospadia dan 60 anak yang tidak hipospadia	Case control study ,Data penelitian berasal dari rekam medis RS Sardjito	Bayi premature dan BBLR tidak memiliki nilai bermakna dengan kejadian hipospadia
L.A. Avile's et al (2014) ³¹	Risk factors, prevalence trend, and clustering of hypospadias cases in Puerto Rico	Puerto Rico	279 kasus hipospadia dari tahun 2007 sampai 2010	Case control study	Bayi yang lahir dengan berat < 2500 gram merupakan faktor risiko yang secara statistik signifikan melahirlan anak dengan hipospadia
Gatti et al (2001) ³⁶	Increased incidence of hypospadias in small-for-gestational age infants in a neonatal intensive-care unit	Atlanta, USA	154 kasus hipospadia	Retrospektif	Insiden hipospadia pada anak dengan <i>small gestasional age</i> > 10 kali lebih tinggi dari populasi umum
Fujimoto et al (2007) ³⁷	Placental insufficiency in early gestation is associated with hypospadias	Jepang	4063 subjek	Retrospektif	Terdapat peningkatan kasus hipospadia pada bayi dengan berat badan <1500 gram.

Yinon et al (2009) ³⁸	Hypospadias in males with intrauterine growth restriction due to placental insufficiency: the placental role in the embryo-genesis of male external genitalia	Kanada		Cohort	Bayi yang lahir kecil masa kehamilan dengan hipospadia menunjukkan IUGR berat karena insufisiensi plasenta.
----------------------------------	---	--------	--	--------	---

Tabel 5. Pengaruh obat-obatan selama kehamilan terhadap hipospadia

Peneliti dan tahun	Judul	Lokasi penelitian	Sampel	Metode penelitian	Hasil
Brouwers dan Feitz (2006) ⁷	Risk factors for hypospadias	Nijmegen, Belanda	583 kasus Hipospadia tahun 1987-1997	Case control study	Tidak ada hubungan antara ibu yang mengonsumsi obat-obatan (anti-inflamasi, anti-psikotik, obat pernapasan, gastritis) dengan hipospadia
Carmichael et al (2009) ⁷	Maternal corticosteroid use and hypospadias	United States	39 kasus hipospadia dan 62 kelompok kontrol	Case control study	Tidak ditemukan hubungan kuat antara penggunaan kortikosteroid dengan hipospadia. Namun terdapat hubungan penggunaan kortikosteroid spray/ inhalan dengan hipospadia, meskipun tidak ditemukan hubungan antara hipospadia dengan kortikosteroid sistemik.
Pinilla et al (2008) ³⁹	Risk of hypospadias in newborn infants exposed to valproic acid during the first trimester of pregnancy	Madrid, Spanyol	2393 kasus hipospadia dan 12465 kelompok kontrol	Case control study	Pajanan asam valproat selama kehamilan meningkatkan risiko hipospadia
Lind et al (2013) ⁴⁰	Maternal medication and herbal use and risk for hypospadias: data from the National Birth Defects Prevention Study, 1997–2007	USA	1537 kasus hipospadia	Deskriptif retrospektif	Peningkatan risiko hipospadia tidak berkaitan dengan sebagian besar obat-obatan.

Interrante et al (2017) ⁴¹	Risk comparison for prenatal use of analgesics and selected birth defects, National Birth Defects Prevention Study 1997-2011	United States		Deskriptif retrospektif	Terdapat hubungan antara NSAIDs (ibu-profen) dan hipospadias
Kallen et al (2010) ¹¹	Maternal use of loperamide in early pregnancy and delivery outcome	Swedia	638 subjek	Deskriptif retrospektif	Terdapat peningkatan risiko hipos-padia yang bermakna terhadap penggunaan loperamide
Caton et al (2007) ⁴²	Maternal hypertension, antihypertensive medication use, and the risk of severe hypospadias	United States	758 kasus hipospadia berat	Retrospektif deskriptif	Tidak ditemukan peningkatan risiko pada ibu yang menggunakan obat anti hipertensi pada awal kehamilan

BAHASAN

Faktor lingkungan pestisida dan hipospadia

Dari 13 literatur yang memuat pengaruh pestisida terhadap peningkatan risiko hipospadia, beberapa diantaranya menemukan bahwa sebagian bahan pestisida berkaitan dengan peningkatan risiko hipospadia. Menurut Kalfa et al,⁴³ pajanan janin terhadap *endocrine disrupting chemicals* (EDC) dalam hal ini pestisida selama masa kehamilan antara trimester pertama sampai trimester ke-3 mengarah ke kelahiran anak dengan hipospadia. Dalam penelitian Carmichael et al,¹² kelompok pestisida seperti asam monoklorofenoksi atau ester herbisida, 6-dinitroaniline herbisida (benfluralin, trifluralin, ethalfluralin, oryzalin pendimethalin, prodiamine), chloracetanilide herbisida (metolachlor, acetochlor, alachlor), dan komponen polyalkyloxy. Untuk senyawa pestisida yang spesifik, oxyfluorfen dan copper sulfate aldicarb, acephate, dan nonylphenoxypoly (ethylene oxy) dihubungkan dengan peningkatan hipospadia. Rappazzo et al²¹ melaporkan bahwa bahan aktif pestisida seperti asam 2,4-diklorofenoksiasetat, mepiquat, paraquat dan pendimethalin berkaitan dengan hipospadia. Pada penelitian Meyer et al¹⁸ didapatkan bahwa hanya pajanan diclofopmethyl yang

memiliki hubungan bermakna dengan hipospadia. Selain itu, pestisida ditemukan tidak berkaitan dengan peningkatan risiko hipospadia.

Selain pajanan senyawa pestisida itu sendiri, paparan pekerjaan juga dilaporkan memiliki hubungan dengan peningkatan risiko hipospadia. Menurut Brouwers dan Feitz,⁷ terdapat peningkatan risiko hipospadia bila ayah terpapar pestisida.⁷ Kalfa et al⁴³ mendapatkan bahwa pekerjaan ibu sebagai petani lebih memiliki hubungan dengan peningkatan risiko hipospadia. Longnecker et al⁴⁴ melaporkan kadar level serum yang tinggi dari p,p'-DDE (Diklorodiphenyl-dichloroethylene) pada ibu, senyawa ini berasal dari dehidrohalogenasi dikloro difenil trikoloetan (DDT). Metabolisme dari DDT dapat menghambat pengikatan androgen ke reseptor androgen dan meningkatkan risiko hipospadia.¹ Namun menurut penelitian Tangkudung et al,¹⁷ tidak terdapat hubungan antara pajanan pestisida pada lingkungan dengan peningkatan risiko hipospadia. Hal ini juga sejalan dengan studi Meyer et al¹⁸ yang menyatakan bahwa tidak terdapat kaitan pestisida dengan hipospadia. Hal yang tidak selaras ini membuat hubungan pestisida dan hipospadia belum dapat dijelaskan sepenuhnya.

Merokok dan hipospadia

Pajanan asap rokok dalam beberapa studi memberikan efek yang berbeda-beda. Menurut Pierik et al,¹⁵ terdapat hubungan kuat antara ayah yang merokok selama masa pembuahan dengan peningkatan risiko hipospadia, diduga peningkatan hipospadia ini karena adanya paparan pasif pada ibu. Berbeda dengan studi sebelumnya, Brouwers et al⁷ menyatakan bahwa ibu yang merokok memberikan peningkatan terhadap risiko hipospadia. Hal ini diperkuat oleh hasil penelitian Sastre et al³⁰ yang mendapatkan bahwa merokok berkaitan dengan peningkatan hipospadia.³⁰ Tembakau dapat memengaruhi keturunan melalui efek epigenetik pada sel germinal (perbaikan DNA, struktur kromatin, apoptosis) serta paparan oosit atau embrio dengan semen yang terkontaminasi.³⁰

Faktor kontributor selama kehamilan

Usia ibu

Usia ibu selama kehamilan dapat meningkatkan risiko terjadinya hipospadia, dimulai dari ibu yang hamil pada usia tua (>35 tahun). Beberapa studi menyatakan bahwa usia ibu berkaitan dengan peningkatan risiko hipospadia.^{14,17,30-33} Avile's et al³¹ mendapatkan bahwa terdapat hubungan yang secara statistik bermakna antara ibu yang berusia 40 tahun ke atas dengan peningkatan risiko hipospadia. Sastre et al⁴⁵ mendapatkan adanya hubungan antara hipospadia dengan ibu yang hamil di usia lanjut. Tangkudung et al¹⁷ dalam penelitiannya juga mendapatkan bahwa usia ibu saat kehamilan berkaitan dengan peningkatan risiko hipospadia. Peningkatan risiko 4,17 kali lebih besar dibandingkan dengan usia kurang dari 35 tahun.¹⁷ Kehamilan pada usia di atas 35 tahun banyak dihubungkan dengan berbagai kelainan dan dapat berdampak pada janin.³⁴ Ibu yang memiliki usia lanjut lebih terpapar oleh bahan kimia seperti *endocrin disruptor*.³³ Pertambahan usia juga dibarengi dengan peningkatan akumulasi bahan kimia yang persisten.³⁰ Peningkatan kerusakan sitogenik juga peningkatan penggunaan alat kontrasepsi yang dapat menjadi faktor risiko hipospadia.³³ Menurut penelitian meta analisis Pinheiro et al,⁴⁶ ibu yang hamil >35

tahun rata-rata memiliki indeks massa tubuh (IMT) >25; hal ini menunjukkan bahwa ibu yang berusia ≥ 35 tahun memiliki berat badan berlebih atau obesitas. Selain obesitas ditemukan juga ibu yang hamil di usia 35-40 tahun ke atas memiliki penyakit kronik dan hipertensi pada kehamilan, dan rata-rata ibu yang hamil di usia ≥ 40 tahun memiliki banyak komorbid. Menurut data, ibu usia >40 tahun memiliki diabetes pada masa kehamilan. Perfusi dari utero-plasenta yang rendah disebabkan oleh buruknya vaskularisasi uterus pada usia tua dan penyakit kronik seperti diabetes, hipertensi. IMT yang tinggi menjadi faktor predisposisi.⁴⁶

Insufisiensi plasenta

Insufisiensi plasenta menggambarkan buruknya fungsi plasenta.⁴⁷ Plasenta merupakan organ respirasi, nutrisi, ekskresi, dan produksi hormon. Perkembangan plasenta dimulai pada minggu ke 2 dan lengkap pada minggu ke 14-15. Jika implantasi plasenta tidak normal sejak awal sehingga model arteri spiralis menjadi tidak sempurna atau kaku, akan berakibat pada sirkulasi utero-plasenta yang abnormal. Hal ini juga dapat mengakibatkan terhambatnya perkembangan janin bahkan dapat berakibat preeklampsia.⁴⁸ Pada hipospadia sendiri, perkembangan genitalia eksterna atau periode kritis perkembangan pada minggu ke 8 sampai 16 periode kehamilan. Terdapat fase perkembangan yang melibatkan hormon androgen yang diproduksi oleh testis janin. Dalam hal ini *human chorionic gonadotropin* (hCG) yang diproduksi oleh plasenta sangat berpengaruh.⁴⁹ Pada kasus insufisiensi plasenta, terjadi defisiensi hCG yang akan berakibat secara paralel menurunkan tingkat testosteron janin.⁵⁰ Insufisiensi plasenta dapat mengarah ke retardasi pertumbuhan somatik dan hipospadia, serta kelainan seperti peningkatan morbiditas pada periode neonatal, efek jangka panjang seperti sindroma metabolik, obesitas, perawakan pendek.⁴⁹ Beberapa studi penelitian menemukan anak dengan hipospadia memiliki berat lahir rendah, antara lain penelitian Fujimoto et al³⁷ yang mendapatkan bahwa kejadian hipospadia pada bayi yang lahir cukup bulan ialah 12 diantara 3959

kelahiran hidup. Prevelensi hipospadia yang terlihat pada bayi dengan berat badan <1500 gram ialah 50 kali lebih tinggi dibandingkan bayi yang lahir cukup bulan. Fujimoto et al juga mendapatkan bahwa bayi dengan berat lahir <1500 gram berkaitan dengan hipospadia. Hal yang sama juga ditemukan pada penelitian Pierik et al¹⁵ yang melaporkan terdapat risiko bermakna pada bayi berat lahir rendah dengan peningkatan kejadian hipospadia. Berat plasenta dan berat janin lebih rendah ditemukan pada hipospadia.⁴⁹ Dalam studi Chen et al⁴⁹ dinyatakan bahwa insufisiensi plasenta sebagai faktor pemicu bayi berat lahir rendah dan hipospadia. Pemeriksaan histopatologik dari plasenta pasien dengan hipospadia dan bayi berat lahir rendah, menunjukkan kelainan seperti halnya berat plasenta yang rendah, infark, kalsifikasi, dan kelainan degenerasi lainnya. Waktu terjadinya hipospadia sangat berkaitan dengan waktu kritis perkembangan janin, jadi jika terjadi insufisiensi pada waktu kritis maka akan terjadi hipospadia. Jika insufisiensi plasenta terus berlanjut dan ditambah lagi dengan factor-faktor tertentu maka akan mengarah ke IUGR.⁴⁹ Avile's et al³¹ mendapatkan bahwa bayi yang lahir dengan berat <2500 gram merupakan faktor risiko yang secara statistik bermakna melahirlan anak dengan hipospadia.³¹ Shekharyadav et al¹⁶ menyatakan terdapat hubungan bermakna antara bayi berat lahir rendah (<2500 g) dan hipospadia. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara hipospadia dengan insufisiensi plasenta yang dinilai dari indikator berat lahir bayi, salah satunya ialah bayi berat lahir rendah dan kecil masa kehamilan.

Pengaruh konsumsi obat-obatan selama kehamilan terhadap hipospadia

Terdapat hubungan antara ibu hamil yang mengkonsumsi obat jenis tertentu selama trimester pertama dengan peningkatan risiko hipospadia. Menurut Carasco, pajanan obat-obat tertentu selama kehamilan misalnya valproate, loperamide, paroxetine, dan obat-obatan estrogenik atau anti androgenik telah dikaitkan dengan peningkatan risiko hipospadia.⁹ Menurut hasil studi Kallen et al,⁵¹

loperamid ditemukan memiliki kaitan yang bermakna dengan hipospadia. Penemuan lain yang didapatkan ialah peningkatan risiko plasenta previa berdasarkan kasus dan peningkatan risiko operasi sesar, tetapi hal ini juga masih belum jelas. Hal yang mendasari kelainan ini dapat dijelaskan oleh efek teratogenik loperamide apabila dikonsumsi pada masa kehamilan.⁵¹ Pada penelitian yang melibatkan 83 obat dan komponen herbal, ditemukan bahwa hanya venlafaxine yang memiliki hubungan kuat dengan peningkatan risiko hipospadia. Venlafaxine adalah obat golongan serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor yang dipakai untuk tatalaksana depresi dan kecemasan. Serotonin dan norepinefrin berperan dalam jalur pensinyalan embriologis sehingga dapat memengaruhi perkembangan janin. Obat golongan *proton pump inhibitor* termasuk lansoprazol dan omeprazole juga memiliki kaitan dengan hipospadia.⁴⁰ Menurut Interrante et al⁴¹ penggunaan *nonsteroidal anti inflammatory drugs* (NSAIDs) secara bermakna dapat berkaitan dengan hipospadia. Hal yang serupa pada penggunaan ibuprofen yang ditemukan berkaitan dengan hipospadia.⁴¹ Carmicael et al⁵² mendapatkan bahwa penggunaan kortikosteroid semprot/inhalan dihubungkan dengan peningkatan risiko hipospadia namun hal ini juga tidak terlalu bermakna. Rodriguez et al³⁹ melaporkan bahwa terdapat peningkatan risiko hipospadia pada ibu yang menggunakan asam valproate. Penggunaan obat GABA-ergik seperti asam valproate akan memicu peningkatan GnRH serta hCG dan fetal androgen, namun bila terjadi paparan atau pemberian asam valproate secara konstan, hal ini akan membuat sensitivitas gonadotropin menurun dan menyebabkan penekanan sekresi LH dan FSH sehingga sekresi steroid gonad pun akan menurun. Besarnya risiko terkena hipospadia setelah pajanan pranatal terhadap asam valproat 5,71 kali lebih tinggi dibandingkan pada bayi yang tidak terpajan.³⁹ Berbeda dari penelitian sebelumnya, Brouwers dan Feitz⁷ menyatakan bahwa penggunaan obat seperti obat anti inflamasi, antihipertensi, antipsikotik, obat saluran napas, dan obat untuk gastritis yang dipakai

oleh ibu tidak berkaitan dengan peningkatan hipospadia.

Secara keseluruhan hanya obat-obat tertentu yang terbukti berkaitan dengan hipospadia, namun hal ini perlu diteliti lagi mengingat beberapa penelitian hanya terbatas pada jumlah sampel yang kecil, serta terbatas pada informasi mengenai waktu pajanan dan frekuensi penggunaan obat.

SIMPULAN

Faktor lingkungan seperti pestisida dan merokok serta kontributor selama kehamilan seperti usia ibu saat hamil, obat-obatan dan insufisiensi plasenta terindikasi memiliki hubungan dengan peningkatan risiko hipospadia.

Perlu adanya penelitian lanjut mengenai pestisida yang dipakai di Indonesia dan obat-obat yang diduga berisiko terhadap peningkatan hipospadia. Diharapkan adanya penelitian yang lebih lengkap mengenai hipospadia, mengingat kurangnya penelitian tentang faktor risiko dan angka kejadian hipospadia di Indonesia khususnya di Sulawesi Utara.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Long CJ, Zaontz MR, Canning DA. In: Partin AW, Peters CA, Karvoussi LR, Dmochowski RR, editors. Campbell Walsh Wein Urology (12th ed). 2020. Available from: <https://www.us.elsevierhealth.com/campbell-walsh-wein-urology-9780323546423.html>
2. Baskin LS. Hypospadias [Internet]. Pediatric Surgery (7th ed). Elsevier Inc. 2012; p. 1531-53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-07255-7.00121-5>
3. Rocheleau CM, Romitti PA, Dennis LK. Pesticides and hypospadias: A meta-analysis. *J Pediatr Urol.* 2009;5(1):17-24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2008.08.006>
4. Annida S, Nadya M, Setiawan G, Paparan W, Annida S, Nadya M, et al. Paparan Pestisida dan Kemungkinan Dampaknya pada Kejadian Hipospadia. *Medula.* 2017;7(5):199-204.
5. Rocheleau CM, Romitti PA, Dennis LK. Pesticides and hypospadias: a meta-analysis. *J Pediatr Urol.* 2020;5(1):17-24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2008.08.006>
6. Fowler PA, Cassie S, Rhind SM, Brewer MJ, Collinson JM, Lea RG, et al. Maternal smoking during pregnancy specifically reduces human fetal desert hedgehog gene expression during testis development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(2):619-26.
7. Brouwers MM, Feitz WFJ, Roelofs LAJ, Kiemeny LALM, de Gier RPE, Roeleveld N. EJPE. Risk factors for hypospadias. 2007;166:671-8.
8. Fisch H, Golden RJ, Libersen GL, Hyun GS, Madsen P, New MI, et al. Maternal age as a risk factor for hypospadias. *J Urol.* 2001;165(3):934-6.
9. Holcomb G, Murphy JP, St Peter S. Holcomb and Ashcraft's Pediatric Surgery (7th ed). Elsevier, 2019; p. 918-34.
10. Bouty A, Ayers KL, Pask A, Heloury Y, Sinclair AH. The genetic and environmental factors underlying hypospadias. *Sex Dev.* 2015;9:239-59.
11. Reis M, Källén B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol Med.* 2010;40(10):1723-33.
12. Carmichael SL, Yang W, Roberts EM, Kegley SE, Wolff C, Guo L, et al. Hypospadias and residential proximity to pesticide applications. *Pediatrics.* 2013;132(5).
13. Kalfa N, Paris F, Philibert P, Orsini M, Broussous S, Fauconnet-Servant N, et al. Is hypospadias associated with prenatal exposure to endocrine disruptors? a french collaborative controlled study of a cohort of 300 consecutive children without genetic defect. *Eur Urol.* 2015; 68(6):1023-30.
14. Carbone P, Giordano F, Nori F, Mantovani A, Taruscio D, Lauria L, et al. The possible role of endocrine disrupting chemicals in the aetiology of cryptorchidism and hypospadias: A population-based case-control study in rural Sicily. *Int J Androl.* 2007;30(1):3-13.
15. Pierik FH, Burdorf A, Deddens JA, Juttman RE, Weber RFA. Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: A case-control study in

- newborn boys. *Environ Health Perspect*. 2004;112(15):1570-6.
16. Shekharyadav C, Bajpai M, Kumar V, Ahmed RS, Gupta P, Banerjee BD. Polymorphism in CYP1A1, GSTM1, GSTT1 genes and organochlorine pesticides in the etiology of hypospadias. *Hum Exp Toxicol*. 2011;30(10):1464-74.
 17. Tangkudung FJ, Patria SY, Arguni E. Faktor Risiko hipospadia pada anak di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. *Sari Pediatr*. 2016;17(5):396.
 18. Meyer KJ, Reif JS, Veeramachaneni RDN, Luben TJ, Mosley BS, Nuckols JR. Agricultural pesticide use and hypospadias in Eastern Arkansas. *Environ Health Perspect*. 2006;114(10):1589-95.
 19. Rocheleau CM, Romitti PA, Sanderson WT, Sun L, Lawson CC, Waters MA, et al. Maternal occupational pesticide exposure and risk of hypospadias in the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol*. 2011;91(11):927-36.
 20. Cognez N, Warembourg C, Zaros C, Metten MA, Bouvier G, Garlantézec R, et al. Residential sources of pesticide exposure during pregnancy and the risks of hypospadias and cryptorchidism: The French ELFE birth cohort. *Occup Environ Med*. 2019;76(9):672-9.
 21. Rappazzo KM, Warren JL, Davalos AD, Meyer RE, Sanders AP, Brownstein NC, et al. Maternal residential exposure to specific agricultural pesticide active ingredients and birth defects in a 2003–2005 North Carolina birth cohort. *Birth Defects Res*. 2019;111(6):312-23.
 22. Dugas J, Nieuwenhuijsen MJ, Martinez D, Iszatt N, Nelson P, Elliott P. Use of biocides and insect repellents and risk of hypospadias. *Occup Environ Med*. 2010;67(3):196-200.
 23. Carmichael SL, Shaw GM, Laurent C, Lammer EJ, Olney RS. Hypospadias and maternal exposures to cigarette smoke. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2005;19(6):406-12.
 24. Carmichael SL, Ma C, Shaw GM. Maternal smoking, alcohol, and caffeine exposures and risk of hypospadias. *Birth Defects Res*. 2017;109(14):1127-33.
 25. Källén K. Role of maternal smoking and maternal reproductive history in the etiology of hypospadias in the offspring. *Teratology*. 2002;66(4):185-91.
 26. Kurahashi N, Sata F, Kasai S, Shibata T, Moriya K, Yamada H, et al. Maternal genetic polymorphisms in CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 and the risk of hypospadias. *Mol Hum Reprod*. 2005;11(2):93-8.
 27. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: A systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update*. 2011;17(5):589-604.
 28. North K, Golding J. A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. *BJU Int*. 2000;85(1):107-13.
 29. Virtanen HE, Sadov S, Toppari J. Prenatal exposure to smoking and male reproductive health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(3):228-32.
 30. Sastre EB, Campillo AC, González RY, Fernández ARL, Bragagnini RP, Frontera JG, et al. Occupational exposure to endocrine-disrupting chemicals and other parental risk factors in hypospadias and cryptorchidism development: a case-control study. *J Pediatr Urol*. 2019;15(5):520.e1-520.e8.
 31. Avilés LA, Alvelo-Maldonado L, Padró-Mojica I, Seguinot J, Jorge JC. Risk factors, prevalence trend, and clustering of hypospadias cases in Puerto Rico. *J Pediatr Urol*. 2014;10(6):1076-82.
 32. Jorge JC. Age of the mother as a risk factor and timing of hypospadias repair according to severity. *J Urol Nephrol Open Access*. 2016;2(1):01-5.
 33. Carlson WH, Kisely SR, MacLellan DL. Maternal and fetal risk factors associated with severity of hypospadias: A comparison of mild and severe cases. *J Pediatr Urol*. 2009;5(4):283–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpurol.2008.12.005>
 34. Carmichael SL, Shaw GM, Nelson V, Selvin S, Torfs CP, Curry CJ. Hypospadias in California: Trends and descriptive epidemiology. *Epidemiology*. 2003;14(6):701-6.
 35. Chen MJ, Karaviti LP, Roth DR, Schlomer BJ. Birth prevalence of hypospadias and hypospadias risk factors in newborn males in the United States from 1997 to 2012. *J Pediatr Urol*. 2018;14(5):425.e1-425.e7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2018.08.024>

36. Gatti JM, Kirsch AJ, Troyer WA, Perez-Brayfield MR, Smith EA, Scherz HC. Increased incidence of hypospadias in small-for-gestational age infants in a neonatal intensive-care unit. *BJU Int*. 2001;87(6):548-50.
37. Fujimoto T, Suwa T, Kabe K, Adachi T, Nakabayashi M, Amamiya T. Placental insufficiency in early gestation is associated with hypospadias. *J Pediatr Surg*. 2008;43(2):358-61.
38. Yinon Y, Kingdom JCP, Proctor LK, Kelly EN, Pippi Salle JL, Wherrett D, et al. Hypospadias in males with intrauterine growth restriction due to placental insufficiency: The placental role in the embryogenesis of male external genitalia. *Am J Med Genet Part A*. 2010;152(1):75-83.
39. Rodríguez-Pinilla E, Mejías C, Prieto-Merino D, Fernández P, Martínez-Frías ML. Risk of hypospadias in newborn infants exposed to valproic acid during the first trimester of pregnancy: A case-control study in Spain. *Drug Saf*. 2008;31(6): 537-43.
40. Lind JN, Tinker Sarah C, Broussard CS, Reefhuis J, Carmichael SL. Maternal medication and herbal use and risk for hypospadias: data from the National Birth Defects Prevention Study, 1997–2007. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;(April):783–93.
41. Interrante JD, Ailes EC, Lind JN, Anderka M, Feldkamp ML, Werler MM, et al. Risk comparison for prenatal use of analgesics and selected birth defects, National Birth Defects Prevention Study 1997-2011. *Ann Epidemiol*. 2017; 27:645-653.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2017.09.003>
42. Caton AR, Bell EM, Druschel CM, Werler MM, Mitchell AA, Browne ML, et al. Maternal hypertension, antihypertensive medication use, and the risk of severe hypospadias. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol*. 2008;82(1):34-40.
43. Kalfa N, Paris F, Philibert P, Orsini M, Broussous S, Fauconnet-Servant N, et al. Is hypospadias associated with prenatal exposure to endocrine disruptors? a french collaborative controlled study of a cohort of 300 consecutive children without genetic defect. *Eur Urol*. 2015; 68(6):1023-30.
44. Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JW, Zhou H, Gray KA, Needham LL, et al. Maternal serum level of 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and risk of cryptorchidism, hypospadias, and polythelia among male offspring. *Am J Epidemiol*. 2002;155(4):313-22.
45. Carmichael SL, Yang W, Ma C, Roberts E, Kegley S, English P, et al. Joint effects of genetic variants and residential proximity to pesticide applications on hypospadias risk. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol*. 2016;106(8):653-8.
46. Pinheiro RL, Areia AL, Pinto AM, Donato H. Advanced maternal age: Adverse outcomes of pregnancy, a meta-analysis [Idade materna avançada: Desfechos adversos da gravidez, uma meta-análise]. *Acta Med Port* 2019;32(3):219–26. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85064198024&doi=10.20344%2Famp.11057&partnerID=40&md5=02ca1823a5bfb55fa7692a37c2e041c1>
47. Hunt K, Kennedy SH, Vatish M. Definitions and reporting of placental insufficiency in biomedical journals: a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;205(May 2004):146-9.
48. Soewarto S. Ilmu Kebidanan. Ilmu Kebidanan Sarwono Prawirohardjo. Jakarta: Bina Pustaka, 2016; p. 678-81.
49. Chen M-J, Macias CG, Gunn SK, Dietrich JE, Roth DR, Schlomer BJ, et al. Intrauterine growth restriction and hypospadias: is there a connection? *Int J Pediatr Endocrinol*. 2014;2014(1):1-9.
50. Hashimoto Y, Kawai M, Nagai S, Matsukura T, Niwa F, Hasegawa T, et al. Fetal growth restriction but not preterm birth is a risk factor for severe hypospadias. *Pediatr Int*. 2016;58(7):573-7.
51. Källén B, Nilsson E, Olausson PO. Maternal use of loperamide in early pregnancy and delivery outcome. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2008;97(5):541-5.
52. Carmichael SL, Ma C, Werler MM, Olney RS, Shaw GM. Maternal Corticosteroid Use and Hypospadias. *J Pediatr*. 2009; 155(1):39-44.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.01.039>.