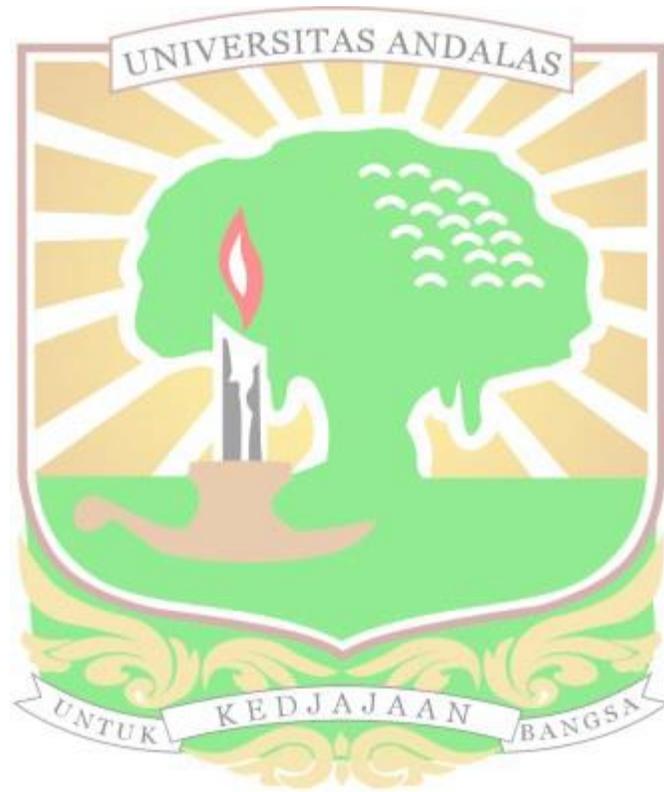


BAB 1
PENDAHULUAN



1.1. Latar Belakang

Hipospadia merupakan salah satu kelainan kongenital yang paling sering terjadi pada laki-laki dan merupakan masalah dalam bidang kedokteran. Hal ini disebabkan oleh insidensi hipospadia yang semakin meningkat, serta kelainan psikis yang dialami penderita. Pada bayi laki-laki yang baru lahir, hipospadia merupakan anomali kongenital kedua yang paling umum terjadi setelah kriptorkismus. Secara global, angka kejadian hipospadia pada bayi laki-laki mencapai sekitar 1 dari 200-300 kelahiran (Hadidi, 2022). Pada populasi Asia, prevalensi hipospadia mencapai angka 0.6 - 69 per 10.000 kelahiran (van der Horst & de Wall, 2017a). Kondisi hipospadia ditandai dengan kesalahan letak pada muara uretra. Saluran uretra yang seharusnya berada di ujung penis, justru berada di sisi bawah (ventral) penis. Hal tersebut menyebabkan kelainan pada kelengkungan penis dan kulit preputium (Van der Horst, et al., 2017). Pada hipospadia, sekitar 70% penderita memiliki kelainan meatus uretra pada bagian distal dari batang penis (Van der Horst, et al., 2017). Kejadian ini dianggap sebagai bentuk ringan yang tidak terkait dengan deformitas urogenital lainnya. Adapun 30% lainnya memiliki kelainan meatus uretra pada bagian proksimal yang seringkali berefek lebih kompleks karena memungkinkan terjadinya diferensiasi seksual (Van der Horst, et al., 2017).

Etiologi hipospadia belum diketahui dengan pasti, diduga bersifat multifaktorial. Studi menyebutkan bahwa hipospadia dapat diturunkan dari maternal dan paternal dengan angka kemungkinan sebesar 57 – 77% (Van der Zanden, et al.,

2012). Paparan zat kimia seperti pestisida, dietilstilbestrol (DES), *vinclozolin*, *polychlorinated biphenyls* (PCB), *phthalates*, *dioxin* dan sebagainya pada masa kehamilan dapat menyebabkan hipospadia (Kalfa et al., 2011a). Substansi kimia yang terkandung dalam herbisida, pestisida, fungisida, dan insektisida pada produk industri, seperti plastik, kosmetik, dan cat, telah terbukti menjadi pemicu abnormalitas pada perkembangan organ genitalia (Kogevinas, 2001). Penelitian sebelumnya oleh Atmoko dkk (2018) menunjukkan bahwa sudah terdapat kelainan pada pemeriksaan histopatologis pasien dengan hipospadia (Atmoko et al., 2018). Hal ini menunjukkan bahwa meskipun etiologi hipospadia belum diketahui secara pasti namun masih diperlukan studi untuk menilai gambaran etiologi penis hipospadia.

Berbagai teknik operasi telah dikembangkan untuk memperbaiki hipospadia, namun tingkat keberhasilannya masih belum optimal. Menurut Hadidi, tingkat keberhasilan operasi hipospadia bervariasi tergantung pada teknik yang digunakan, dengan angka keberhasilan mencapai sekitar 70-90% pada kasus hipospadia distal (Hadidi, 2022). Snodgrass, yang mengembangkan teknik urethroplasty tubularized incised plate (TIP), melaporkan tingkat keberhasilan yang tinggi, namun tetap menghadapi tantangan dalam mengatasi komplikasi seperti fistula uretra dan striktur (Snodgrass et al., 2011).

Terdapat berbagai teknik operasi untuk rekonstruksi penis pada kasus hipospadia. Namun, hingga saat ini, masih terdapat berbagai kontroversi mengenai teknik yang terbaik pada setiap tipe hipospadia dan penggunaan atau eksisi tunika dartos pada teknik operasi hipospadia. Snodgrass menggunakan teknik urethroplasti *tubularized incised plate* (TIP) dengan eksisi tunika dartos untuk menanggulangi

chordee yang terjadi (Snodgrass et al., 2011). Sementara itu, Tabasi dkk. menggunakan teknik uretroplasti yang sama namun menggunakan tunika dartos atau tunika vaginalis sebagai *second layer* (Tabassi et al, 2010). Sebagian *urologist* berpendapat bahwa eksisi semua jaringan inelastis (tunika dartos bagian ventral) akan memberikan *outcome* yang lebih baik dan tindakan ini diikuti dengan penggunaan tunika dartos bagian dorsal sebagai *second layer*. Studi yang dilakukan sebelumnya, tidak mendapatkan perbedaan antara tunika dartos ventral maupun dorsal, karena proses pembentukan yang bersamaan dan berasal dari struktur yang sama. (Hadidi, 2022)

Salah satu faktor yang diduga mempengaruhi hasil operasi adalah elastisitas tunika dartos, yang sering digunakan sebagai lapisan kedua dalam prosedur urethroplasty. Elastisitas yang rendah dapat menghambat penyembuhan dan meningkatkan risiko komplikasi seperti pembentukan jaringan parut (Atmoko et al., 2018). Penelitian oleh Prahara Yuri menunjukkan bahwa tunika dartos pada pasien hipospadia memiliki kandungan kolagen yang berbeda dibandingkan dengan penis normal, yang dapat mempengaruhi elastisitas dan mobilitas jaringan (Yuri, et al. 2020).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa tunika dartos pada pasien hipospadia memiliki perbedaan signifikan dalam komposisi serat kolagen dan elastin dibandingkan dengan penis normal. Kekurangan serat kolagen dapat menyebabkan kekakuan tunika dartos, sementara kelebihan kolagen dapat mengakibatkan inelastisitas jaringan fibrotik (Yuri, et al. 2020). Oleh karena itu, memahami

perbedaan elastisitas antara tunika dartos ventral dan dorsal menjadi penting untuk meningkatkan strategi bedah.

Chordee penis merupakan hasil dari adanya gangguan pertumbuhan jaringan yang menyebabkan retraksi penis. Hal tersebut menimbulkan kelengkungan pada sisi ventral yang menyebabkan hipospadia. *Chordee* juga terbentuk karena adanya disproporsi *corporal bodies* pada penis (Fahmy, 2017). Berdasarkan studi embriologi, kelengkungan pada penis merupakan tahapan normal pada perkembangan genitalia laki-laki. Abnormalitas pada tunika dartos terlibat dalam proses terbentuknya *chordee*. Tindakan reseksi tunika dartos dapat memperbaiki hipospadia dan meluruskan penis (Spinoit et al, 2015). Perubahan struktural dan komposisi fibromuskular pada tunika dartos sepanjang korpus penis dapat memicu terbentuknya *chordee*. Hal tersebut terjadi karena komposisi tersebut mempengaruhi tingkat elastisitas dan mobilitas kulit pada penis (Atmoko, et al., 2018). Cheng et al., (2020), juga menyebutkan bahwa *chordee* terjadi karena penurunan elastisitas pada satu atau lebih lapisan fascia penis, sehingga korpus kavernosum akan memendek ketika ereksi terjadi.

Penis normal dan pasien hipospodia memiliki perbedaan signifikan pada kandungan serat kolagen dan elastin tunika dartos. Kurangnya serat kolagen pada kasus hipospadia menyebabkan kerasnya tunika dartos, karena serat kolagen berperan penting dalam menjaga elastisitas dan mobilitas jaringan. Namun sebaliknya, kadar serat kolagen yang melebihi batas normal juga dapat menimbulkan inelastisitas pada jaringan fibrotik (Atmoko, et al., 2018). Jaringan ikat elastis berperan besar dalam mekanisme perubahan berbagai patologi jaringan (Hayashi et al., 2011). Elastisitas

jaringan ikat (tunica dartos) pada penis diketahui merupakan salah satu faktor penting yang berkurang pada pasien dengan *chordee*. Dalam menjaga elastisitas jaringan, ekspresi gen berbagai protein penyusun jaringan ikat diketahui sebagai faktor yang berpengaruh (Acimi, 2019). Hingga saat ini, hanya sedikit penelitian yang ditemukan mengenai hubungan ekspresi berbagai protein antara bagian ventral dan dorsal penis yang mengalami hipospadia dengan *chordee*.

Terdapat berbagai protein yang berperan dalam perkembangan jaringan tunika dartos, kelengkungan penis, dan hipospadia (Kurniawan et al., 2020). Penelitian-penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa perubahan dari komponen protein penyusun matriks ekstraselular tunika dartos merupakan faktor yang berkontribusi terhadap patogenesis hipospadia. Secara umum, komponen-komponen protein matriks ekstraselular yang diketahui berhubungan dengan hipospadia berhubungan dengan integritas struktural, proses diferensiasi, serta proses degradasi. Pada integritas struktural, penelitian sebelumnya mengenai hipospadia menunjukkan bahwa terdapat ekspresi fibulin-1 dan elastin yang terganggu. Pada proses diferensiasi, gangguan terhadap jalur aktivasi *basic fibroblast growth factor* (bFGF) dan *alpha smooth muscle actin* (α -SMA) diketahui terjadi pada pasien hipospadia. Pada proses degradasi, diketahui bahwa disregulasi *matrix-metalloproteinase-1* (MMP-1) pada hipospadia menyebabkan degradasi abnormal elastin dan mengganggu integritas struktural tunika dartos (Beleza-Meireles et al., 2008; Kurniawan et al., 2020; Tsuda, 2018a). Namun, belum terdapat penelitian yang menilai besarnya peran masing-masing protein spesifik tersebut pada hipospadia maupun *chordee*.

Fibulin adalah kelompok protein yang berhubungan dengan membran basal dan serat elastis matriks ekstraselular. Fibulin dieskpresikan lebih banyak pada jaringan ikat yang bersifat elastis, seperti pembuluh darah, paru-paru, dan kulit (Tsuda, 2018). Fibulin dapat ditemukan pada berbagai struktur seperti serat elastis, membran basal, mikrofibril fibronektin, dan agregat proteoglikan. Namun, fibulin, tepatnya jenis fibulin-1, juga berperan dalam perkembangan berbagai jenis kanker, seperti kanker payudara, ovarium dan kelenjar prostat (Xiao et al., 2014). Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa fibulin memiliki peran penting dalam perbaikan jaringan dan berkurangnya fibulin akan menyebabkan stabilitas struktur matriks berkurang (Mahajan et al., 2021). Oleh sebab itu, fibulin merupakan kelompok protein yang berperan besar dalam menjaga stabilitas struktur matriks ekstraseluler.

Elastin merupakan salah satu protein matriks ekstraselular yang memiliki sifat ekstensibilitas dan elastisitas, sehingga organ yang mengandung elastin memiliki sifat ekstensibilitas dan elastisitas yang tinggi (Achilleas D Theocharis et al., 2016). Secara mekanis, elastin memiliki daya tahan yang tinggi dan kuat (Theocharis et al., 2016; Sherrat 2009). Dalam periode perkembangan janin laki-laki, fungsi miksi pertama kali terjadi disertai dengan peningkatan konsentrasi serat elastin pada uretra janin laki-laki. Hal tersebut menyebabkan peningkatan tekanan secara signifikan pada miksi janin dan menjadi peristiwa yang normal dalam proses perkembangan uretra laki. Selain itu, kadar elastin yang rendah diperkirakan berpengaruh terhadap gangguan perkembangan uretra laki-laki (Favorito et al., 2012).

MMP merupakan penyusun matriks yang berperan dalam berbagai proses embriologis hingga penyembuhan luka. MMP-1 merupakan salah satu jenis MMP

yang tergabung ke dalam kelompok kolagenase, enzim tersebut berguna memecah kolagen tipe I, II, dan III serta berfungsi dalam perbaikan matriks ekstraselular (Prihadi et al., 2018). Pada penelitian yang dilakukan oleh Prihadi dkk, ditemukan bahwa pengurangan jumlah MMP-1 pada kondisi hipospadia akan menyebabkan jumlah produksi kolagen meningkat (Prihadi et al., 2018). Peningkatan kolagen tanpa peningkatan degradasi kolagen akan menyebabkan terjadinya jaringan fibrotik.

FGF merupakan faktor pertumbuhan fibroblas. Salah satu jenis FGF, yaitu bFGF merupakan peptida rantai tunggal yang berfungsi dalam proliferasi dan diferensiasi sel (Andreopoulos & Persaud, 2006). bFGF mengurangi kerutan selama aktivasi sel kulit baru, menstimulus proliferasi sel pada area mesodermal, ektodermal dan endodermal, khususnya fibroblas dan keratinosit (Araujo et al., 2019). bFGF juga berkaitan dengan abnormalitas lempeng uretra melalui pembentukan jaringan fibrotik.

α -SMA merupakan salah satu isoform aktin yang berperan dalam proses fibrogenesis. Pada tunika dartos, α -SMA dapat bergabung menjadi filamen aktin, memicu diferensiasi miofibroblas, dan memperbaiki struktur matriks ekstraselular (Wang et al., 2006). Produksi α -SMA dikendalikan oleh mekanotransduksi yang diregulasi oleh energi mekanik. Pada kasus hipospadia, mekanisme tersebut berguna dalam penyembuhan luka dan penyakit fibrokontraktif lainnya (Wang et al., 2006). Oleh sebab itu, kadar α -SMA dapat menjadi suatu indikator terjadinya penyakit fibrokontraktif seperti hipospadia.

Messenger RNA (mRNA) merupakan salah satu tipe RNA rantai tunggal yang berhubungan dengan sintesis protein. mRNA dibuat dari *template* DNA dan akan dibaca oleh ribosom untuk membuat protein. Pengukuran mRNA dapat digunakan

untuk menilai sintesis protein pada sel. Salah satu penelitian mengenai ekspresi mRNA protein pada hipospadia dilakukan oleh Yuri dkk (2021) yang menilai ekspresi mRNA *vascular endothelial growth factors* (VEGF) (Yuri et al., 2021).

Protein seperti fibulin-1, elastin, matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), basic fibroblast growth factor (bFGF), dan alpha-smooth muscle actin (α -SMA) berperan penting dalam menjaga elastisitas dan integritas struktur tunika dartos. Fibulin-1 dan elastin memberikan sifat elastis pada jaringan (Theocharis et al., 2016), MMP-1 terlibat dalam degradasi kolagen (Prihadi et al., 2018), sementara α -SMA dan bFGF berperan dalam diferensiasi, pertumbuhan dan penyembuhan luka (Wang et al., 2006; Araujo et al., 2019).

Mengingat pentingnya elastisitas tunika dartos dalam operasi hipospadia, penelitian ini bertujuan untuk membandingkan ekspresi mRNA dari protein-protein tersebut antara tunika dartos bagian ventral dan dorsal pada pasien hipospadia dengan *chordee*. Dengan memahami perbedaan ini, diharapkan dapat memberikan wawasan baru tentang mekanisme patofisiologi hipospadia dan meningkatkan strategi penanganan bedah

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, dibuat rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah terdapat perbedaan ekspresi mRNA fibulin-1 antara jaringan tunika dartos bagian ventral dengan dorsal pada pasien hipospadia dengan *chordee*?

2. Apakah terdapat perbedaan ekspresi mRNA elastin anantara jaringan tunika dartos bagian ventral dengan dorsal pada pasien hipospadia dengan *chordee*?
3. Apakah terdapat perbedaan ekspresi mRNA MMP-1 antara jaringan tunika dartos bagian ventral dengan dorsal pada pasien hipospadia dengan *chordee*?
4. Apakah terdapat perbedaan ekspresi mRNA bFGF antara jaringan tunika dartos bagian ventral dengan dorsal pada pasien hipospadia dengan *chordee*?
5. Apakah terdapat perbedaan ekspresi mRNA α -SMA antara jaringan tunika dartos bagian ventral dengan dorsal pada pasien hipospadia dengan *chordee*?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis perbedaan ekspresi mRNA fibulin-1, elastin, MMP-1, bFGF dan α -SMA antara tunika dartos bagian ventral dengan dorsal pada pasien hipospadia dengan *chordee*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis perbedaan ekspresi mRNA fibulin-1 antara jaringan tunika dartos bagian ventral dengan dorsal pada pasien hipospadia dengan *chordee*.
2. Menganalisis perbedaan ekspresi mRNA elastin antara jaringan tunika dartos bagian ventral dengan dorsal pada pasien hipospadia dengan *chordee*.
3. Menganalisis perbedaan ekspresi mRNA MMP-1 antara jaringan tunika dartos bagian ventral dengan dorsal pada pasien hipospadia dengan *chordee*.
4. Menganalisis perbedaan ekspresi mRNA bFGF antara jaringan tunika dartos bagian ventral dengan dorsal pada pasien hipospadia dengan *chordee*.

5. Menganalisis perbedaan ekspresi mRNA α -SMA antara jaringan tunika dartos bagian ventral dengan dorsal pada pasien hipospadia dengan *chordee*.

1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini memberikan manfaat pada:

1. Pengembangan ilmu pengetahuan

Memperkuat teori tentang hipospadia dan *chordee* penis dan faktor yang mempengaruhi elastisitas jaringan penis dan perbedaan elastisitas tunika dartos bagian ventral dan dorsal pada hipospadia dan *chordee* penis.

2. Praktisi

- Sebagai tambahan literatur dalam mengembangkan ilmu pengetahuan khususnya penyakit hipospadia dengan *chordee*.
- Sebagai panduan dokter urologi saat melakukan tindakan operasi urethroplasty

