

ANALISIS PREVALENSI DAN FAKTOR RISIKO PASIEN DENGAN *ISOLATED HYPOSPADIAS* DI LABORATORIUM CEBIOR

Khilyatul Mufida¹, Ahmad Zulfa Juniarto², Sultana MH Faradz², Ardy Santosa³

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

² Staf Laboratorium Sitogenetik dan Pusat Penelitian Biomedik Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³ Staf Pengajar Bedah Urologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang -Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar belakang: Hipospadia merupakan anomali kongenital yang dikarakteristikan oleh letak orificium urethra externa diantara perineum dan posisi normalnya di ujung gland penis. Sekitar 17 per 10.000 kelahiran bayi laki-laki mengalami hipospadia. Sampai saat ini, faktor risiko hipospadia belum diketahui secara jelas, sehingga kasus hipospadia masih sulit untuk dicegah.

Tujuan: Untuk menganalisis prevalensi dan faktor risiko pasien *isolated hypospadias* di laboratorium *Center for Biomedical Research* (CEBIOR)

Metode: Sebanyak 249 pasien *isolated hypospadias* tercatat di CEBIOR dari periode Januari 2005-April 2015. Prevalensi dan faktor risiko dianalisis secara deskriptif dengan menggunakan data sekunder dan faktor risiko juga dianalisis secara analitik dengan uji *Chi-Square test*.

Hasil: Jumlah pasien *isolated hypospadias* di CEBIOR mengalami penurunan karena proses pindahnya laboratorium dan pergantian sistem asuransi. Seluruh pasien *isolated hypospadias* memiliki kariotipe laki-laki, 46, XY. Berdasarkan posisi anatomis orificium urethra externa, *penile hypospadias* merupakan tipe hipospadia yang paling banyak (60,69%). Faktor usia ibu berhubungan secara signifikan dengan derajat keparahan *isolated hypospadias* ($p < 0,05$). Pasien yang dilahirkan oleh ibu dengan usia lebih dari 35 tahun, memiliki risiko 1,976 kali lebih besar mengalami *isolated hypospadias* berat. (PR:1,976, 95% CI: 1,048-3,726). Faktor paritas, berat badan lahir, paparan pestisida, penggunaan obat nyamuk, konsumsi obat, penggunaan kontrasepsi hormonal, dan ayah perokok tidak berhubungan secara signifikan dengan derajat keparahan *isolated hypospadias* ($p > 0,05$).

Simpulan: Jumlah pasien *isolated hypospadias* di CEBIOR mengalami penurunan pada beberapa tahun terakhir. Usia ibu yang lebih tua merupakan faktor risiko *isolated hypospadias* berat.

Kata kunci: *Isolated hipospadias*, prevalensi, paritas, usia ibu, berat badan lahir, faktor lingkungan.

ABSTRACT

ANALISIS PREVALENSI DAN FAKTOR RISIKO PASIEN DENGAN *ISOLATED HYPOSPADIAS* DI LABORATORIUM CEBIOR

Background: Hypospadias is a common congenital anomaly characterized by the location of orificium urethra external between perineum and its normal position at the tip of the glans. It occurs in 17 per 10.000 male births. The risk factors of hypospadias are still unclear, so hypospadias is still difficult to prevent.

Aims: To analyze prevalence and risk factors *isolated hypospadias* in patients referred to the Center for Biomedical Research (CEBIOR).

Methods: Two hundred and forty nine patients were registered during the period January 2005-April 2015. Prevalence and risk factors were analyzed descriptively using secondary data and risk factors were also analyzed with Chi-Square test.

Results: The declining number of patients with isolated hypospadias in CEBIOR was found because of the movement process of laboratory and alteration system of assurance. All of patients with isolated hypospadias had male karyotype 46, XY (100%). Based on the anatomic position of orificium urethra external, most of isolated hypospadias cases were penile hypospadias (60.69%). An increased risk of severe isolated hypospadias was found in mother aged older than 35 years old (PR: 1.976, 95% CI: 1.048-3.726). Parity, low birth weight, smoking father, pesticide exposure, mosquito repellent incense exposure, hormonal contraceptive use, and taking certain medication were not associated with increased severity of isolated hypospadias ($p>0.05$).

Conclusions: The number of patients with isolated hypospadias in CEBIOR was decreased recently. The advanced maternal age was the risk factor of severe isolated hypospadias.

Keywords: Isolated hypospadias, prevalence, parity, maternal age, birth weight, environmental factor

PENDAHULUAN

Hipospadia merupakan anomali kongenital yang dikarakteristikan oleh letak orificium urethra externa disisi ventral penis, yaitu di gland penis hingga penoscrotal, scrotal, dan perineal.¹ Hipospadia terjadi sekitar 17 per 10.000 kelahiran bayi laki-laki² dan merupakan faktor kontribusi besar disabilitas anak serta ketika dewasa.

Berdasar posisi anatomis orificium urethra externa, klasifikasi hipospadia dibagi menjadi hipospadia anterior/distal/derajat 1, hipospadia media/derajat 2, dan hipospadia proksimal/derajat 3.³ Sebagian besar kasus hipospadia atau sekitar 59% merupakan hipospadia anterior.⁴

Hipospadia lebih sering terjadi pada bayi yang berat badan lahir rendah, usia ibu terlalu tua, ibu yang mengalami infeksi selama hamil, ibu dengan hipertensi atau preeklamsia, mengonsumsi alkohol dan obat-obatan, serta bekerja di bidang agrikultural.^{5,6} Meskipun sejumlah faktor risiko hipospadia telah diidentifikasi, tetapi sebagian besar etiologinya tetap belum diketahui. Kemungkinan gabungan antara monogenik dan multifaktorial yang berimplikasi terhadap genetik dan lingkungan disebut sebagai penyebab terbesarnya.⁷

Paparan lingkungan, seperti penggunaan pestisida⁸, kontrasepsi oral,⁹ obat-obatan,¹⁰ serta nutrisi maternal¹¹ juga merupakan faktor risiko terjadinya hipospadia. Zat kimia yang terkandung dalam beberapa bahan tersebut dinyatakan memiliki kandungan yang dapat mengganggu endokrin (*endocrine disruptors*) sehingga meningkatkan risiko terjadinya hipospadia.¹²

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

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian dengan data yang bersifat retrospektif dan prospektif. Penelitian ini dilaksanakan di laboratorium CEBIOR FK Undip Semarang pada Februari 2015-Juni 2015 dengan sampel penelitiannya semua pasien *isolated hypospadias* yang tercatat direkam medis CEBIOR FK Undip dari Januari 2005-April 2015.

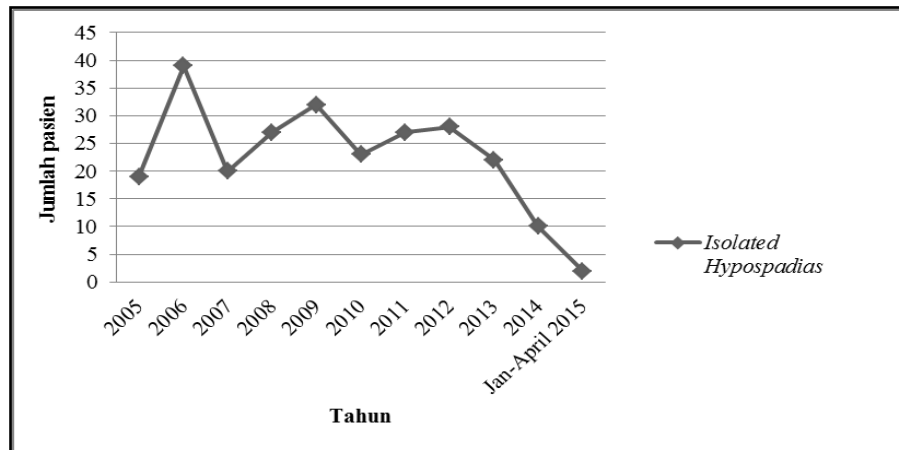
Faktor risiko yang diidentifikasi pada penelitian ini adalah usia ibu, paritas, berat badan lahir, dan paparan lingkungan (paparan pestisida, penggunaan obat nyamuk, konsumsi obat oleh ibu pasien selama hamil, penggunaan kontrasepsi hormonal, dan ayah perokok).

Analisis data pada penelitian ini yaitu secara deskriptif dan analitik. Analisis bivariat hubungan kausal variabel dihitung dengan menggunakan uji hipotesis *Chi-Square test*. Analisis faktor risiko untuk mengetahui *Prevalence Ratio (PR)*, dihitung menggunakan tabel 2x2 dan rumus $PR = a/(a+b) : c/(c+d)$ dengan 95% *Confident Interval (CI)*.

Semua subjek penelitian dilakukan pemeriksaan analisis kromosom dengan kultur 72 jam, dilanjutkan dengan proses pemanenan, lalu dianalisis dengan pengecatan *G-banding*.

HASIL

Sebanyak 249 pasien *isolated hypospadias* tercatat di CEBIOR pada Januari 2005-April 2015. Prevalensi *isolated hypospadias* di CEBIOR adalah 15,54%.



Gambar 1. Jumlah pasien *isolated hypospadias* di CEBIOR.

Pada beberapa tahun terakhir, jumlah pasien *isolated hypospadias* di CEBIOR mengalami penurunan.

Seluruh pasien dengan *isolated hypospadias* memiliki kariotipe laki-laki, 46, XY. Pada penelitian ini tidak ditemukan kelainan jumlah dan struktur kromosom pada pasien dengan *isolated hypospadias*.

Berdasarkan posisi anatomis orificium urethra externa, sebanyak 20,61% kasus *isolated hypospadias* merupakan hipospadia anterior (meatus urethra terletak di glands atau coronal penis), sebanyak 60,69% kasus merupakan hipospadia media (meatus urethra terletak di *penile shaft*), dan sebanyak 18,70% kasus merupakan hipospadia posterior (meatus urethra terletak di penoscrotal, scrotal, perineal).

Pada penelitian ini derajat keparahan *isolated hypospadias* diklasifikasikan menjadi dua kelompok, yaitu *isolated hypospadias* ringan (orificium urethra externa terletak di gland penis, corona, *penile shaft*) dan *isolated hypospadias* berat (orificium urethra externa terletak di penoscrotal, scrotal, perineal). Jumlah pasien dengan *isolated hypospadias* ringan sebanyak 79,44%, sedangkan jumlah pasien *isolated hypospadias* berat sebanyak 20,56%.

Tabel 1. Faktor paritas, usia ibu, dan berat badan lahir

Variabel	n (%)	Rerata	SD
1. Paritas		1,58	1,182
Primipara	154 (61,84)		
Multipara	81(32,53)		
NA	14 (5,63)		
2. Usia ibu		28	6,74
≤ 35 tahun	195(78,31)		
>35 tahun	34 (13,66)		
NA	20(8,03)		
3. Berat badan lahir		2848.99	697,358
<2500 gram	42(16,87)		
≥2500 gram	149(59,93)		
NA	58(23,20)		

n: jumlah subjek; SD: *standard deviation*; NA: *Not Available*

Isolated hypospadias di CEBIOR lebih sering terjadi pada pasien dengan ibu yang memiliki status primipara (n=154; 61,84%), usia yang lebih muda (n: 195; 78, 31%), dan pasien dengan berat badan lahir normal (n: 149; 59,93%).

Paparan lingkungan yang paling banyak dilaporkan oleh orang tua pasien *isolated hypospadias* adalah konsumsi obat oleh ibu pasien selama hamil (n=63). Jenis obat yang paling banyak digunakan antara lain penguat kandungan, antihipertensi, dan suplementasi besi.

Tabel 2. Hasil analisis bivariat faktor risiko *isolated hypospadias*

FAKTOR RISIKO	ISOLATED HYPOSPADIAS		P	PR	95% CI
	BERAT n	RINGAN n			
Paritas					
a.Primipara	24	127	0,469	0,805	0,449- 1,443
b.Multipara	15	61			
Usia ibu					
a.>35 tahun	9	20	0,044	1,976	1,048- 3,726
b.≤35 tahun	30	161			
Berat badan lahir					
<2500 gram	9	33	0,562	1,238	0,605- 2,532
≥2500 gram	18	86			
Paparan pestisida					
a.Ya	8	32	0,602	1,011	0,515- 1,985
b.Tidak	32	161			
Penggunaan obat nyamuk					
a.Ya	9	43	0,967	1,206	0,601- 2,419
b.Tidak	31	150			
Ayah perokok					
a.Ya	7	25	0,447	1,332	0,645- 2,752
b.Tidak	33	168			
Penggunaan kontrasepsi hormonal					
a.Ya	3	23	0,584*	0,646	0,214- 1,946
b.Tidak	37	170			
Konsumsi obat					
a.Ya	11	52	0,942	1,024	0,545- 1,924
b.Tidak	29	141			

n: jumlah subjek; P: nilai kebermaknaan; PR : *Prevalence Ratio*; CI : *Confident Interval*.

**fisher's exact test*

Pada penelitian ini, hanya usia ibu berhubungan secara signifikan dengan derajat keparahan *isolated hypospadias* ($p < 0,05$), sedangkan faktor paritas, berat badan lahir, paparan pestisida, penggunaan obat nyamuk, konsumsi obat, penggunaan kontrasepsi hormonal, dan ayah perokok tidak berhubungan secara signifikan dengan derajat keparahan *isolated hypospadias* ($p > 0,05$). Pasien yang dilahirkan oleh ibu dengan usia tua memiliki risiko 1,976 kali lebih besar mengalami *isolated hypospadias* berat. (PR:1,976, 95% CI: 1,048-3,726).

PEMBAHASAN

Jumlah pasien *isolated hypospadias* di CEBIOR mengalami penurunan pada beberapa tahun terakhir. Hal ini berbeda dengan hasil penelitian di beberapa negara lainnya.^{13,14} Beberapa alasan yang menjelaskan perbedaan prevalensi *isolated hypospadias* di CEBIOR dengan beberapa negara lainnya yaitu perbedaan metode yang digunakan, diantaranya perbedaan inklusi dan eksklusi pada bayi lahir mati yang mengalami hipospadia dan penelitian ini hanya menghitung jumlah pasien dengan *isolated hypospadias*, sedangkan pasien dengan *syndromic hypospadias* dieksklusi. Selain itu, laboratorium CEBIOR merupakan pelayanan kesehatan yang menerima pasien dari rujukan dokter untuk analisis sitogenetik.

Penurunan jumlah pasien dengan *isolated hypospadias* di CEBIOR pada tahun 2014, kemungkinan disebabkan oleh proses pindahnya laboratorium CEBIOR dari Rumah Sakit Dokter Kariadi (RSDK) menuju daerah Tembalang yang terjadi pada tahun 2014, sehingga sebagian besar pasien yang datang ke CEBIOR dipindahkan ke rumah sakit Telogorejo. Adanya pergantian asuransi Jaminan Kesehatan Masyarakat (Jamkesmas) yang diganti menjadi Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) sejak tahun 2014 dan BPJS tidak mengganti biaya pemeriksaan analisis kromosom, juga menyebabkan penurunan jumlah pasien di CEBIOR. Sedangkan peningkatan jumlah pasien dengan *isolated hypospadias* di CEBIOR pada tahun 2006, dimungkinkan karena adanya penelitian tentang *isolated hipospadias* pada tahun tersebut.

Pada penelitian ini, hipospadia media (*penile hypospadias*) merupakan tipe *isolated hypospadias* yang paling banyak terjadi di CEBIOR. Jumlah pasien dengan hipospadia glands atau coronal sedikit yang datang ke CEBIOR karena mereka merasa tidak terganggu dengan kelainannya tersebut, sehingga hal tersebut juga menyebabkan seringnya keterlambatan pasien untuk datang ke pelayanan kesehatan.

Seluruh pasien dengan *isolated hypospadias* memiliki kariotipe laki-laki, 46, XY. Pada penelitian ini tidak ditemukan kelainan jumlah dan struktur kromosom pada pasien dengan *isolated hypospadias*. Hal tersebut kemungkinan karena pada penelitian ini hanya berfokus pada pasien dengan *isolated hypospadias*, sedangkan pasien dengan *syndromic hypospadias* dieksklusi. Hasil penelitian ini konsisten dengan studi sebelumnya yang juga menyatakan bahwa seluruh kariotipe pasien dengan *isolated hypospadias* adalah 46 XY.¹⁵

Berdasarkan hasil penelitian ini, hanya faktor risiko usia ibu berhubungan secara signifikan dengan derajat keparahan *isolated hypospadias* ($p < 0,05$), sedangkan faktor risiko lainnya tidak berhubungan secara signifikan dengan derajat keparahan *isolated hypospadias*. Pasien yang dilahirkan oleh ibu dengan usia lebih tua (> 35 tahun) memiliki risiko 1,976 kali lebih besar mengalami *isolated hypospadias* berat. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya.¹⁶

Peningkatan usia ibu dilaporkan dapat menyebabkan peningkatan paparan *endocrine disruption* akibat faktor lingkungan seperti paparan pestisida yang lebih lama, sehingga mereka akan memiliki deformitas yang lebih serius.¹⁷ Sebuah studi mencatat adanya abnormalitas kromosom berkorelasi dengan peningkatan usia ibu dan paparan pestisida.¹⁸ Selain itu, studi lain juga menyatakan bahwa peningkatan konsentrasi pestisida organoklorin di jaringan adiposa berhubungan dengan peningkatan usia ibu.¹⁹ Organoklorin bersifat berbahaya untuk perkembangan genitalia eksterna laki-laki karena organoklorin dapat mengganggu keseimbangan androgen-estrogen.²⁰ Selain itu usia ibu yang lebih tua juga rentan menyebabkan terjadinya insufisiensi plasenta yang selanjutnya dapat meningkatkan insidensi anomali kongenital, termasuk abnormalitas pada urethra.²¹

Faktor paritas, berat badan lahir, paparan pestisida, penggunaan obat nyamuk, penggunaan kontrasepsi hormonal, konsumsi obat, dan ayah perokok tidak berhubungan secara signifikan dengan derajat keparahan *isolated hypospadias*. Hal ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa faktor-faktor tersebut berhubungan dengan hipospadia.²²⁻²⁵ Alasan yang memungkinkan perbedaan hasil penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah pada penelitian sebelumnya menggunakan kelompok kontrol dan kelompok hipospadia, sedangkan pada penelitian ini menggunakan kelompok *isolated hipospadias* ringan dan berat untuk mencari peningkatan risiko derajat keparahan *isolated*

hypospadias. Selain itu penelitian-penelitian sebelumnya mengidentifikasi faktor risiko hipospadia secara keseluruhan termasuk *syndromic hypospadias*, sedangkan penelitian ini hanya mengidentifikasi pasien dengan *isolated hypospadias*.

SIMPULAN DAN SARAN

Jumlah pasien *isolated hypospadias* di CEBIOR mengalami penurunan pada beberapa tahun terakhir. Berdasarkan lokasi meatus urethra, *penile hypospadias* merupakan tipe *isolated hypospadias* terbanyak di CEBIOR. Terdapat hubungan yang bermakna antara faktor risiko usia ibu dengan derajat keparahan *isolated hypospadias*.

Penulis menyarankan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengidentifikasi faktor risiko hipospadia lainnya dan meneliti seluruh hipospadia termasuk *syndromic hypospadias*. Hasil penelitian ini disarankan dapat dijadikan sebagai bahan pertimbangan dalam konseling pasien *isolated hypospadias*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Dr.dr. Tri Indah Winarni, dr. Dimas Sindhu Wibisono Sp.U, seluruh staf CEBIOR Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, dan pihak-pihak lain yang telah membantu hingga penelitian dan penulisan artikel ini dapat terlaksana dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hennekam RC, Allanson JE, Biesecker LG, Carey JC, Opitz JM, Vilain E. Elements of morphology: standard terminology for the external genitalia. *Am J Med Genet Part.* 2013; 161A:1238-1263.
2. Nissen KB, Udesen A, Garne E. Hypospadias: Prevalence, birthweight and associated major congenital anomalies. *Congenit Anom.* 2015; 55:37–41.
3. Orkiszewski M. A standardized classification of hypospadias. *J Ped Urol.* 2012; 8410-8414.
4. Van Rooij IA, van der Zanden LF, Brouwers MM, Knoers NV, Feitz WF, Roeleveld N. Risk factors for different phenotypes of hypospadias: results from a Dutch case – control study. *BJU Int.* 2013; 112:1:121 –128.

5. Ling-Fan X, Julia L, Xian-Guo C, Song F, Li Z, Jun Z, et al. Risk Factors for Hypospadias in China. *Asian J Androl*. 2014;16: 778-781.
6. Avile´s LA, Alvelo-Maldonado L, Padro´-Mojica I, Seguinot J, Jorge JC. Risk factors, prevalence trend, and clustering of hypospadias cases in Puerto Rico. *J Ped Urol*. 2014; 10:1076-1082.
7. Van der Z, Feitz van R, Franke K, Roeleveld. Aetiology of hypospadias: a systematic review of genes and environment. 2012; 18:3: 260-283.
8. Rocheleau CM, Romitti PA, Dennis LK. Pesticides and hypospadias: a meta-analysis. *J Pediatric Urol* 2009;5:17-24.
9. Norgaard M, Wogelius P, Pedersen L, Rothman KJ, Sorensen HT. Maternal use of oral contraceptives during early pregnancy and risk of hypospadias in male offspring. *Urology* 2009; 74:583-587.
10. Lind JN, Tinker SC, Broussard CS, Reefhuis J, Carmichael SL, Honein MA, et al. Maternal Medication and Herbal Use and Risk for Hypospadias: Data from the National Birth Defects Prevention Study, 1997--2007. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013; 22(7): 783–793.
11. de Kort CA, Nieuwenhuijsen MJ, Mendez MA. Relationship between maternal dietary patterns and hypospadias. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011; 25:255-264.
12. Fernandez MF, Olmos B, Granada A, Lopez-Espinosa MJ, Molina-Molina JM, Fernandez JM, et al. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect*. 2007; 115:8.
13. Nassar N, Bower C, Barker A. Increasing prevalence of hypospadias in Western Australia, 1980–2000. *Arch Dis Child*. 2007; 92:7:580–584.
14. Li Y, Mao M, Dai L, Li K, Li X, Zhou G, et al. Time trends and geographic variations in the prevalence of hypospadias in China. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012; 94:1:36–41.
15. Moreno-Garcia M, Miranda EB. Chromosomal anomalies in cryptorchidism and hypospadias. *J Urol*. 2002; 168:5:2170-2172.
16. [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; 5:283-286.

17. Sun G, Tang D, Liang J, Wu M. Increasing prevalence of hypospadias associated with various perinatal risk factors in Chinese newborns. *Urology* 2009; 73:1241–1245.
18. Ali T, Bhalli JA, Rana SM, Khan QM. Cytogenetic damage in female Pakistani agricultural workers exposed to pesticides. *Environ Mol Mutagen*. 2008; 49:374.
19. Pulkrabova J, Hradkova P, Hajslova J, Poustka J, Napravnikova M, Polacek V. Brominated flame retardants and other organochlorine pollutants in human adipose tissue samples from the Czech Republic. *Environ Int*. 2009; 35:1:63-68.
20. Tiemann U. In vivo and in vitro effects of the organochlorine pesticides DDT, TCPM, methoxychlor, and lindane on the female reproductive tract of mammals: a review. *Reprod Toxicol*. 2008; 25:316.
21. Kalfa N, Philibert P, Baskin LS, Sultan C. Hypospadias: interactions between environment and genetics. *Mol Cell Endocrinol*. 2011; 335: 89–95.
22. Brouwers MM, van der Zanden LF, de Gier RP, Barten EJ, Zielhuis GA, Feitz WF, et al. Hypospadias: risk factor patterns and different phenotypes. *BJU Int*. 2010; 105: 254-262.
23. Akin Y, Ercan O, Telatar B, Tarhan F, Comert S. The incidence and risk factors of hypospadias: a study from Istanbul. *Pediatr Int* 2011;53:754–760.
24. Rocheleau CM, Romitti PA, Dennis LK. Pesticides and hypospadias: a meta-analysis. *J Pediatric Urol* 2009;5:17-24.
25. 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; 67:196–200.