

46,XY Disorder of Sex Development (DSD): Diagnosis dan Tatalaksananya

Mildi Felicia,¹ Roberto Suhartono^{1*}

¹Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia Jakarta

Abstrak

Gangguan perkembangan seks atau *Disorder of Sex Development* (DSD) merupakan kelainan bawaan yang terjadi pada perkembangan kromosom, gonad, maupun anatomis genitalia interna atau eksterna. 46,XY DSD merupakan kondisi dimana seorang anak dengan genotip XY namun dengan genitalia eksterna yang tidak mengalami virilisasi lengkap. Fase determinasi merupakan fase awal perkembangan sistem reproduksi. Setiap gangguan pada fase ini sangat berpotensi untuk menyebabkan terjadinya DSD. Pelayanan yang optimal pada anak dengan DSD membutuhkan tim multidisiplin yang dimulai sejak periode neonatus. Riwayat keluarga dan kehamilan, pemeriksaan fisik yang lengkap, dan penilaian anatomi genitalia merupakan langkah awal dalam menegakkan diagnosa yang tepat. Secara khusus tatalaksana anak DSD berfokus pada penentuan gender, terapi penunjang hormon, dan tatalaksana pembedahan. Anak dengan DSD dan genotipe XY sebaiknya dibesarkan sabagai laki-laki, namun apabila tidak responsif terhadap androgen maka dibesarkan sebagai perempuan. Setelah menentukangender anak,terapi pembedahan merupakan tatalaksana yang diperlukan dengan tujuan menghilangkan struktur reproduksi interna yang tidak dibutuhkan.

Kata kunci: *Disorders of Sex Development, DSD, 46 XY DSD*

46, XY Disorder of Sex Development (DSD): Diagnosis and Therapy

Abstract

Disorder of Sex Development (DSD) is a congenital disorder that occurs in the development of chromosomes, gonads, and internal or external genital organ. DSD of 46 XY is a condition where the children with XY genotype is not able to have complete virilization of external genital. Determination phase is an initial phase of reproductive system development. Disruption of this phase may potentially lead to DSD. Optimal care for children with Disorder of Sex Development requires a multidisciplinary team starting since neonatal period. Family and pregnancy history, complete physical examination and assessment of genital organ are the first step of ensuring the diagnose. Management of children with DSD are focusing on gender determination, hormone support therapy and surgical management. On the other hand, Children with XY genotype should be raised as a boy however if there is no responsive evidence in administration of androgen the children should be raised as a girl. Subsequent to prescribe the gender of the children, surgical management is a required treatment for removing unnecessary genital afterward.

Keywords: *Disorders of Sex Development, DSD, 46 XY DSD*

*RS: Penulis Korespondensi, E-mail: betosoehartono@gmail.com

Pendahuluan

Disorders of Sex Development merupakan kelainan bawaan yang terjadi saat perkembangan kromosom, gonad, maupun anatomi genitalia interna atau eksterna. Kelainan ini sering bermanifestasi dengan bentuk organ genitalia eksterna yang tidak jelas laki-laki atau perempuan dan bisa juga menampilkan gambaran kedua jenis kelamin.¹ *Disorder of Sex Development* merupakan istilah yang diperkenalkan dan disepakati pada *Consensus Statement of Intersex Disorder* pada tahun 2006. Penggunaan istilah DSD menggantikan istilah-istilah lama yang dianggap membingungkan dan menimbulkan ketidaknyamanan pada keluarga maupun pasien itu sendiri.¹ Kelainan ini dapat disebabkan oleh: 1) Faktor genetik terbentuknya gonad dan berperan pada fase penentuan organ kelamin (*sex determination*), 2) Faktor gonad yang menentukan hormon yang akan bekerja dan berperan pada fase diferensiasi organ kelamin, 3) Faktor hormonal yang menentukan fenotip (genitalia interna dan eksterna) yang akan terbentuk.²

Disorder of Sex Development secara umum diklasifikasikan dalam tiga kategori berdasarkan dengan kariotipe yaitu 46,XY DSD; 46,XX DSD dan DSD kromosom seks. Dalam setiap kategori sebaiknya didiagnosis spesifik sesuai penyebab.^{2,3} Penegakkan diagnosis secepat mungkin dan penatalaksanaan sangat penting sehingga segera dilakukan upaya meminimalisasi komplikasi medis, psikologis dan sosial.³ Diperkirakan insiden DSD sekitar 1:4500 – 1:5000 bayi lahir hidup, tidak diketahui jumlah pasti masing-masing klasifikasi DSD, dan hanya sebagian kecil bayi lahir hidup mendapatkan penanganan multidisiplin dalam penentuan jenis kelaminnya.³⁻⁵ Insiden 46,XY DSD saja sekitar 1:20.000 kelahiran hidup, jika seluruh kelainan genital bawaan dimasukkan, seperti kriptokismus dan hipospadia angka kejadian

menjadi sekitar 1:200-1:300.^{3,4} Indonesia sendiri belum ada dokumentasi menyeluruh mengenai pencatatan jumlah pasien DSD dan jenis klasifikasinya. Namun, dari data dari Semarang terdapat setidaknya dua pasien DSD baru tiap minggu.⁵ Sebagian besar kasus tersebut memeriksakan diri saat anak berusia di atas dua tahun bahkan beranjak dewasa dengan pengasuhan gender yang tidak sesuai.⁵

Kondisi 46,XY DSD merupakan kondisi seorang anak dengan genotip XY namun genitalia eksterna tidak mengalami virilisasi lengkap, berbentuk ambigu (atipikal), atau memiliki genitalia perempuan.⁶ Penyebab 46,XY DSD luas dan kompleks, karena bentuk sederhana seperti hipospadia, mikropallus/mikropenis, dan kriptokismus termasuk dalam bentuk kelainan pada 46,XY DSD.^{4,6} Sekitar 50% kasus penyebab terjadinya 46,XY DSD belum bisa teridentifikasi. Secara garis besar penyebab 46,XY DSD dibagi kedalam kelompok seperti gangguan pembentukan testis, defisiensi produksi hormon pada testis dan gangguan pada kerja androgen.²⁻⁴

Perkembangan Reproduksi 46, xy

Fase determinasi merupakan fase awal perkembangan sistem reproduksi. Setiap gangguan pada fase ini berpotensi menyebabkan terjadinya DSD. Laki-laki memiliki kromosom 46,XY sedangkan perempuan 46,XX, yang ditentukan saat proses fertilisasi.^{6,7} Pada usia mudigah dini, gonad yang terbentuk bersifat *indifferent* atau bipotensial baik pada embrio XY maupun XX. Pada tahun 1990 Sinclair *et al.*⁴ berhasil melokalisir *Testis Determining Factor* (TDF) pada kromosom Yp11.31, yang dikenal sebagai gen *Sex determining Region on Chromosom Y* (SRY). Gen SRY ini merupakan pengatur utama proses molekular pembentukan testis. Keberadaan gen SRY menyebabkan gonad bipotensial

berkembang menjadi testis. Sebaliknya, jika tidak ada gen SRY maka gonad bipotensial berkembang menjadi ovarium.

Urogenital ridge merupakan cikal bakal terbentuknya gonad, yang berkembang dari mesoderm terdiri dari *pronephros*, *mesonephros*, dan *metanephros* kemudian berkembang menjadi gonad, ginjal, dan adrenal. Perkembangan *urogenital ridge* dipengaruhi sejumlah faktor transkripsi.^{6,7} Pada *urogenital ridge* terekspresi gen SF1, Wnt4, dan WT1. Gen SF1 dan WT1 meningkatkan ekspresi SRY kemudian mengaktifkan gen SOX-9. Gen SOX 9 terekspresi pada gonad bipotensial, selain gen WT1, SF1, GATA4, DMRT1, DHH dan Wnt4. Gen SF1 merupakan reseptor nukleus yang mengatur beberapa gen yang terlibat dalam perkembangan sistem reproduksi, steroidogenesis dan perkembangan adrenal. Pada penelitian dengan hewan coba, dilaporkan tikus yang tidak memiliki SF1 tidak terjadi pembentukan gonad dan adrenal. Gen SOX9 merupakan target utama SRY dan berfungsi pada perkembangan sel sertoli serta produksi jaringan kolagen tipe II.² Setelah SRY berfungsi, ekspresi SOX-9 pada gonad *indifferent XX* mengalami supresi sedangkan pada gonad *indifferent XY* akan mengalami *upregulation*. Berdasarkan penelitian dihipotesiskan bahwa diperlukan dua alel normal SOX-9 pada individu XY untuk mempunyai testis normal.⁴

Stadium awal pembentukan testis terjadi ketika sel-sel epitel *coelomic* berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel-sel sertoli pada usia 6 minggu masa gestasi. Kemudian terjadi pembentukan sistem vaskular testis dari sel-sel *mesonephros* yang bermigrasi ke gonad dan membentuk sel-sel *myoid peritubular*. Migrasi ini penting untuk terbentuknya korda testis normal. Sel-sel *leydig* muncul setelah terbentuknya sel sertoli yang. Diferensiasi dan perkembangan sel *leydig* selanjutnya sangat tergantung kepada sel sertoli dan pembentukan korda

testis.^{3,4}

Fase diferensiasi genitalia interna dan eksterna bergantung pada faktor hormonal. Hormon androgen yang disekresikan testis pada awalnya diatur oleh *Human Chorionic Gonadotropin* (HCG) dari plasenta.^{2,4} Pada minggu ke-15 masa gestasi, pengaturan sekresi testosteron mulai diambil alih oleh jaring Hipotalamus-Hipofisis janin dengan gonadotropinnya. Sejak usia minggu ke-6 masa gestasi terjadi proses diferensiasi genital internal. Hormon *Mullerian Inhibiting Substance* (MIS) dan testosteron yang dihasilkan oleh testis terjadi pada pasien 46,XY.^{6,7} Pada janin laki-laki, diferensiasi genitalia interna berlangsung dengan terbentuknya sel sertoli. Hormon MIS yang dihasilkan sel sertoli merangsang sisi ipsilateral duktus wolffii membentuk genitalia interna yaitu vas deferens, vesikaseminalis, dan epididimis.^{2,6} Setelah itu, sel-sel *leydig* janin menghasilkan testosteron untuk menyempurnakan duktus wolffii dan menekan perkembangan duktus Mulleri. Jika testis tidak terbentuk mengakibatkan duktus wolffii mengalami regresi dan duktus Mulleri berkembang menjadi genitalia interna perempuan.^{4,7}

Sebelum terjadi diferensiasi genitalia eksterna, baik janin laki-laki maupun perempuan memiliki struktur embrio genitalia eksterna bipotensial yaitu sinus urogenitalis, genitalia tuberkel, genitalia *fold*, dan genitalia *swelling* yang dipengaruhi oleh dehidrotestosteron (DHT) dan merupakan hasil reaksi enzim 5 alfa reduktase pada testosteron.^{2,4,6} Antara minggu ke 9 hingga 12 gestasi, genitalia eksterna janin laki-laki mengalami virilasi melalui DHT. Timbulnya hormon DHT membuat fusi lipatan labioskrotal sehingga terbentuk skrotum yang kemudian menyempurnakan bentuk anatomi genitalia eksterna antara minggu ke 12-14 masa gestasi. Apabila lipatan labioskrotal tidak mengalami fusi pada akhir minggu ke 14, maka testosteron tetap menyebabkan

pertumbuhan pallas tanpa menyempurnakan fusi yang gagal tersebut.^{6,7} Perkembangan penis terjadi dalam fase intrauterin dan ekstrauterin serta dipengaruhi hormon testosteron. Pada fase intrauterin terjadi fase pembentukan pada trimester awal kehamilan dan fase pertumbuhan pada trimester kedua dan ketiga kehamilan dan berlanjut sampai usia pubertas.^{2,4,6,7}

Klasifikasi Umum 46,XY DSD

Klasifikasi 46,XY DSD secara umum berdasarkan penyebab gangguan proses pembentukan (diferensiasi) testis, gangguan biosintesis testosteron/androgen, serta dapat diakibatkan akibat gangguan kerja androgen itu sendiri.^{1,2,4,6,7} Secara umum istilah disgenesis total menggambarkan suatu gonad yang sama sekali tidak berdiferensiasi dan hanya terdiri dari jaringan ikat, tanpa sel germinal, sel sertoli, sel interstisial yang memproduksi steroid, tubulus ataupun folikel. Bila kedua gonad mengalami disgenesis total, maka fenotip menjadi perempuan, apapun kariotipenya.⁶⁻⁹ Sedangkan disgenesis parsial merupakan istilah jika ditemukan gonad pada satu sisi disertai gonad yang mengalami disgenesis pada sisi kontralateralnya.⁶⁻⁹

Sebagian besar kasus DSD kategori ini dibesarkan sebagai seorang perempuan.^{8,9} Pada individu 46, XY gonadektomi harus dilakukan, vaginoplasti, dan reduksi klitoris. Kebutuhan terapi substitusi hormon diberikan menjelang pubertas.^{8,9} Jika diagnosis terlambat dan sudah terlanjur dibesarkan sebagai seorang laki-laki, maka pengangkatan organ duktus muleri, gonadektomi, dan koreksi hipospadia harus segera dilakukan.^{4,8,9} Diperlukan terapi androgen saat menjelang dewasa. Hal yang tidak boleh terlewat pada disgenesis gonad adalah ada tidaknya kromosom atau bagian dari kromosom Y. Terdapatnya unsur Y, dikaitkan dengan risiko gonadoblastoma

dikemudian hari dengan Insidensi karsinoma gonad sekitar 15-20%.^{2,4,9} Tatalaksana kasus disgenesis gonad adalah penentuan gender, gonadektomi yang relevan, dan rekonstruksi genitalia. Hampir dua pertiga kasus disgenesis gonad dibesarkan sebagai seorang perempuan.

Keadaan 46, XY DSD terjadi akibat mutasi pada setiap enzim yang terlibat dalam jalur sintesis androgen sampai reseptor kerjanya diorgan target.^{2,4,6,7} Genitalia eksterna akibat defek enzim ini biasanya berupa genitalia ambigu bahkan perempuan sempurna.⁷ Terdapat banyak penyebab terjadinya gangguan biosintesis androgen ini, namun hipoplasia sel *leydig* dan defisiensi 5 α -reduktase tipe 2 menjadi penyebab tersering.^{2,6} Hipoplasia sel *leydig* akibat gangguan reseptor LH, sehingga menyebabkan terganggunya sensitivitas terhadap HCG dan LH.^{2,4} Genitalia bayi XY, dengan kondisi ini bervariasi dari mikropenis atau hipospadia saja tanpa kelainan lain, sampai genitalia perempuan normal tanpa struktur Mullerian.⁷ Untuk mendiagnosis dapat dilakukan analisis DNA untuk mendeteksi mutasi gen reseptor HCG/LH.

Defisiensi 5 α -reduktase tipe 2 diturunkan secara autosomal resesif menyebabkan gangguan konversi testosteron menjadi DHT.^{2,15} Defisit DHT menyebabkan virilisasi genitalia eksterna tidak sempurna. Hal yang menarik dari kelainan ini saat lahir dan masa prapubertas secara klinis akan lebih dominan pada perempuan, walaupun dengan ambigu genitalia.^{4,15} Namun pada saat pubertas anak akan mengalami virilisasi yang meningkat.^{2,4} Bayi atau anak yang masuk dalam kategori ini memiliki phallus kecil dengan korda, hipospadia posterior, skrotum bifidum yang terbentuk tidak sempurna.^{10-13,15} Gambaran hormonal klasik defisiensi enzim ini menunjukkan peningkatan rasio testosteron:DHT basal atau pasca uji HCG, yang melebihi 30:1.

Namun tetap diperlukan analisis mutasi gen SRD5A2 untuk konfirmasi.¹⁵

Penyebab tersering gangguan kerja androgen adalah sindrom insensitivitas androgen (SIA) dan insidensinya antara 1:20.000 sampai 1:64.000.^{2,4} Keadaan ini disebabkan oleh resistensi sel target terhadap kerja androgen akibat mutasi gen pada reseptor androgen. Sindrom ini dibagi menjadi dua berdasarkan beratnya defek, yaitu SIA komplisit dengan fenotip perempuan dan SIA parsial dengan terjadi genitalia ambigu dengan derajat yang bervariasi.^{4,6} Pada SIA, kadar testosteron normal atau meningkat dengan genitalia interna tetap laki-laki dan hormon AMH tetap diproduksi sehingga duktus wolffii tetap berkembang dan duktus Mulleri mengalami regresi.^{6,7} Sindrom ini diturunkan secara *X-Linked*, karena itu riwayat keluarga sangat penting.^{2,4} Pemeriksaan molekular pada kasus dengan riwayat keluarga ditemukan mutasi reseptor androgen pada 100% kasus SIAK dan 73% kasus SIAP. Rasio testosteron:androstenedion normal setelah uji HCG meningkatkan kemungkinan SIA. Biopsi testis yang memperlihatkan jaringan normal sudah cukup memastikan diagnosis SIA.^{2,4,6,7}

Pendekatan serta diagnosis 46,XY DSD.

Pelayanan optimal sejak periode neonatus pada pasien DSD memerlukan tim multidisiplin.⁵ Kehati-hatian melakukan evaluasi klinis pada neonatus sangat penting sebab kebanyakan kasus DSD dapat dikenali pada periode ini dan penegakkan diagnosis awal menghasilkan tatalaksana serta hasil akhir yang lebih baik.⁵⁻⁷ Riwayat keluarga, riwayat kehamilan, pemeriksaan fisik yang lengkap, dan penilaian anatomi genitalia merupakan langkah awal penegakkan diagnosis yang tepat.^{6,7} Evaluasi diagnostik DSD dapat dilakukan dengan memeriksa atau menilai kadar hormon tertentu,

pemeriksaan *imaging*, serta pemeriksaan sitogenik dan molekular.^{4,5,6,7} Pada beberapa kasus, endoskopi, laparoskopi eksplorasi dan biopsi gonad diperlukan untuk diagnostik dan evaluasi endokrinologi bayi 46,XY DSD termasuk penilaian fungsi testis dengan mengukur kadar LH, FSH, hormon anti Mullerian (AMA) dan steroid selalu dikerjakan untuk menilai penyebab DSD.^{3,6,7}

Pada pemeriksaan fisik, struktur genitalia eksterna merupakan petunjuk paling sederhana menegakkan DSD, terutama 46, XY DSD.^{3,4,7} Pemeriksaan gonad merupakan langkah strategis dalam mendiagnostik 46,XY DSD. Gonad yang teraba menandakan gen SRY, perkembangan testis dan regresi struktur Mullerian pada sisi ipsilateral. Pada bayi dengan DSD kedua gonadnya teraba dan simetris menandakan bahwa bayi tersebut kemungkinan besar adalah lelaki yang mengalami virilasi tidak adekuat dan struktur Mulleriannya mengalami regresi atau tidak ada.⁴ Beberapa diagnosis bandingnya seperti produksi testosteron yang tidak adekuat, defisiensi atau defek reseptor androgen, defisiensi enzim 5-alfa reduktase, dan displasia testiskuler minimal.⁴ Selain itu kondisi asimetris hanya teraba satu gonad saja bisa juga terjadi pada 46,XY DSD. Kondisi ini menandakan paling tidak terdapat satu testis, yang satunya lagi mungkin ovarium, ovotestis, atau gonad pita.^{4,6,7}

Pemeriksaan phallus juga merupakan bagian pemeriksaan fisik yang harus dilakukan pada kasus DSD.⁴ Pada 46,XY DSD biasanya didapatkan kondisi mikropenis yaitu keadaan ukuran panjang penis <2,5 SD untuk usianya.^{12,13} Pengukuran panjang penis dilakukan dengan cara menggunakan penggaris lurus yang diletakkan pada permukaan dorsal penis dari basis penis sampai glans tanpa mengukur preputium penis yang diregangkan terlebih dahulu.^{12,13} Bentuk dan lokasi meatus eksterna harus diperhatikan saat pemeriksaan fisik, apabila

hanya terdapat satu lubang pada genitalia eksterna, selain kemungkinan 46,XY DSD dapat juga merupakan sinus urogenital pada perempuan yang mengalami virilisasi.^{10,11} Pada pasien 46,XY DSD sering ditemukan hipospadia yang merupakan salah satu bentuk anomali genitalia paling sering pada laki-laki setelah kriptorkidisme dengan prevalensi 0,6-69 per 1000 kelahiran hidup di Asia.^{10,11,16} Hipospadia biasanya diklasifikasikan menurut letak meatus, diantaranya pada glandular, koronal, subkoronal, sepanjang batang penis, penoskrotal, skrotal, dan perineal.¹⁶

Pemeriksaan AMH digunakan sebagai penanda sel sertoli dan digunakan untuk membantu mendiagnosis gangguan determinasi testis.^{6,7} Pada anak laki-laki dengan bilateral kriptokismus keberadaan serum AMH berhubungan dengan jaringan testis, dan sebaliknya jika tidak terukurnya serum tersebut pada anak laki-laki, maka kemungkinan besar tidak terdapat jaringan testis.^{4,6} Setelah usia 2 minggu, pemeriksaan aksis hipotalamus-hipofisis-gonad (HHG) memberikan gambaran yang khas, disebabkan terjadi peningkatan aktifitas aksis HHG fisiologis pada bayi laki-laki sejak usia 2 minggu serta puncaknya pada bulan pertama dan kedua yang meningkatkan kadar basal LH, FSH, dan testosteron sehingga mirip uji HCG.^{2,4,6,7}

Selain pemeriksaan basal hormonal, kadang perlu dilakukan uji stimulasi seperti uji HCG dan ACTH. Pada kasus yang dicurigai gangguan biosintesis testosteron dan glukokortikoid maka sebaiknya uji ACTH digunakan. Uji HCG yang digunakan, apabila hanya dicurigai gangguan biosintesis testosteron. Pada uji HCG, rasio T:DHT pada defisiensi 5 alfa-reduktase akan memperlihatkan hasil yang lebih tinggi dibanding basal karena tidak terbentuk DHT. Pada 46,XY DSD dengan genitalia ambigu, uji testosteron 25 mg secara intramuskular setiap 3 minggu sebanyak 4 kali dapat juga

dilakukan. Pada SIA dan defisiensi 5-alfa reduktase, phallus tidak akan respons.^{2,4,6,7}

Pemeriksaan *imaging* diindikasikan pada periode neonatus saat didapatkan anatomi genitalia yang atipikal. Jika genitalia perempuan tampak jelas klitoris hipertrofi, fusi labialis posterior, tampak vulva dengan pembukaan tunggal disertai masa pada inguinal atau labia, pemeriksaan *imaging* perlu dilaksanakan.⁷ Riwayat keluarga dengan DSD disertai laporan pubertas abnormal atau amenore primer, hematuria siklik pada laki-laki, serta hernia inguinal pada perempuan membutuhkan pemeriksaan *imaging*.^{4,7} *Ultrasonography* (USG) selalu direkomendasikan untuk dilaksanakan pertama kali dan merupakan modalitas *imaging* bermakna pada investigasi pasien DSD.³ Pemeriksaan USG memperlihatkan ada atau tidaknya struktur Mullerian pada semua usia dan mampu melokalisir gonad serta karakteristik gonad. Modalitas ini mampu mengidentifikasi hubungan dengan malformasi organ lain seperti abnormalitas ginjal.^{1,2,3} *Genitography* dan *Cystourethrography* dapat memperlihatkan struktur uretra, keberadaan vagina, serviks, dan urogenital sinus. Meskipun modalitas *imaging* bukan pemeriksaan spesifik untuk mengetahui penyebab DSD, namun metode ini penting dalam menentukan gender dan persiapan rencana pembedahan.^{7-9,16}

Evaluasi genetik yang terdiri dari karyotyping, FISH dan pemeriksaan molekular spesifik merupakan modalitas yang digunakan untuk melihat mutasi maupun kelainan pada struktur genetik penderita DSD.^{4,7} Pemeriksaan molekular spesifik mampu mengetahui dan mengidentifikasi penyebab DSD dan sudah mampu digunakan untuk kepentingan praktek klinis dalam mendiagnostik kelainan genetik serta konseling genetik. Pemeriksaan molekular spesifik pada pasien DSD digunakan untuk menganalisis mutasi dalam membantu memberikan konfirmasi diagnosis DSD

akibat defisiensi 5 α -Reduktaase tipe 2 maupun DSD lainnya (AR, SFY, SF1, WT1, CYP21, DAX-1, 17BHS, HAK).^{1,3,4,7} Indikasi dan jenis pemeriksaan molekular ditentukan berdasarkan pemeriksaan klinis terlebih dahulu. Menurut klasifikasi DSD yang baru mendasarkan kepada kromosom, analisis kromosom harus merupakan langkah pertama ketika menghadapi kasus DSD.^{1,7} Pemeriksaan sebaiknya menggunakan teknik karyotyping dengan menganalisis minimal 20 sel metafase.⁴ Dengan pemeriksaan karyotyping ini dapat diketahui secara pasti ada tidaknya kelainan struktur kromosom yang menyebabkan terjadinya 46,XY DSD.^{4,7}

Tatalaksana 46, XY DSD

Secara khusus tatalaksana pasien DSD berfokus pada penentuan gender, terapi penunjang hormon, dan tatalaksana pembedahan.^{1,6,7} Sangat penting untuk mempertimbangkan tatalaksana pasien 46,XY DSD dengan melibatkan tim ahli multidisiplin, yang idealnya, terdiri dari endokrinologi anak, bedah urologi, psikolog/psikiatri, ahli genetik, dan jika memungkinkan pekerja sosial juga keperawatan.^{4,5,7} Diagnosis cepat dan akurat penting untuk hasil memuaskan dan dimulai dengan pemeriksaan hati-hati pada genitalia bayi baru lahir dengan DSD. Setiap pasangan orang tua yang memiliki anak dengan genitalia atipikal atau ambigu harus mendapatkan perhatian dan konseling dari dokter maupun psikolog berpengalaman, terutama dalam hal identitas gender.^{5,7} Dokter atau psikolog harus melakukan perannya sesegera mungkin meskipun diagnosis DSD belum ditegakkan, mengikuti secara periodik atau bahkan lebih sering pada periode sebelum dan sesudah tindakan pembedahan dilaksanakan pada pasien DSD.^{5,7}

Orang tua pasien DSD harus mendapatkan informasi jelas dari dokter

mengenai perkembangan seksual normal. Edukasi mudah dipahami, jelas, dan komprehensif tentang yang diharapkan mengenai kehidupan sosial anaknya nanti, aktifitas seksual, perlunya terapi hormon, tindakan pembedahan, dan status fertilitas seharusnya juga didiskusikan dengan orang tua, sebelum menetapkan dengan jenis kelamin apa pasien dibesarkan nantinya.^{4,5,7} Keadaan DSD merupakan permasalahan klinis yang amat jarang diketahui oleh masyarakat Indonesia. Sehingga risiko terjadinya stigma negatif dilingkungan sosial pada pasien 46, XY DSD sangat mungkin terjadi. Menurut Listyasari *et al*,⁵ didapatkan hubungan bermakna antara DSD dengan stigma sosial negatif dalam bentuk verbal dan perilaku terhadap pasien DSD. Selain itu masih dalam penelitian yang sama, didapatkan stigma negatif tersebut dominan menyebabkan tekanan, emosional yang negatif, dan isolasi sosial pada pasien dengan DSD.

Menurut salah satu rekomendasi konsensus DSD 2006 di Chicago dikatakan, anak dengan DSD dan kariotipe XY sebaiknya dibesarkan sebagai laki-laki apabila ditemukan bukti responsif terhadap androgen, seperti bertambah panjangnya phallus, atau dibesarkan sebagai perempuan bila tidak responsif terhadap androgen (misalnya pada SIA kompli).^{1,7} Beberapa faktor yang mempengaruhi penentuan gender meliputi hasil pemeriksaan kromosom, diagnosis etiologi, fenotipe genitalia, pilihan operasi, kebutuhan terapi hormon seumur hidup, potensi fertilitas dan fungsi seksual, risiko keganasan, pandangan keluarga, dan nilai-nilai budaya setempat.^{3,6,7} Selain itu informasi tentang kualitas hidup dari studi literatur tentang penelitian jangka panjang kasus DSD sebaiknya didiskusikan dan dipertimbangkan. Jika didapatkan ketidaksepakatan mengenai penentuan jenis kelamin apa yang diberlakukan pada pasien antara orang tua dan penyedia layanan

kesehatan, keputusan orang tua tersebut harus dihormati.^{1,7}

Setelah ditetapkan penentuan gender pada pasien 46,XY DSD, tatalaksana berikutnya harus diambil adalah menentukan apakah pasien memerlukan terapi penunjang hormon atau tidak.^{1,4,7} Untuk hormonal terapi pada pasien dengan 46,XY DSD terdiri dari dua bagian, yaitu pasien dengan 46,XY DSD yang ditetapkan memiliki gender perempuan dan yang ditetapkan sebagai lelaki. Pada 46,XY DSD perempuan pemberian terapi penunjang hormon bertujuan untuk perkembangan karakteristik seksual dan menstruasi pada pasien yang memiliki uterus.^{2,7-9} Terapi tersebut harus meniru pubertas normal, yang dimulai dengan pemberian dosis rendah estrogen pada usia 9-11 tahun untuk menghindari maturasi tulang berlebihan pada anak yang pendek.^{8,9} Terapi estrogen sebaiknya dimulai dengan dosis rendah (1/6 sampai 1/4 dosis dewasa) dan ditingkatkan perlahan dengan interval 6 bulan. Dosis tersebut disesuaikan terhadap respons (skala Tanner, usia tulang), dengan tujuan mencapai feminimisasi bertahap dalam periode 2-3 tahun.⁷⁻⁹ Pada 46,XY perempuan yang tinggi, dosis estrogen dewasa direkomendasikan untuk menghindari pertumbuhan tinggi badan berlebih. Dosis inisial estrogen terkonjugasi (0,07-0,14 mg/hari oral) atau oral/topikal 17 B-estradiol (0,5 mg/hari) dipertahankan pada pasien yang memperlihatkan perkembangan payudara yang progresif.⁷⁻⁹ Jika tidak didapati perkembangan payudara yang progresif, dosis estrogen dapat ditingkatkan dua kali dosis inisial. Dosis rendah transdermal hormon terapi dapat dijadikan alternatif pengganti esterogen, yang mampu menjaga status profil lipid pasien dan memelihara masa tulang.⁷ Setelah perkembangan payudara mencapai target, dosis pemeliharaan esterogen (0,625 mg/hari estrogen terkonjugasi, atau 1 mg dua kali sehari oral atau topikal 17 B-estradiol)

dilanjutkan dan *medroxyprogesterone acetate* (5-10 mg/hari) atau *micronized progesterone* 50 mg/day, dari hari ke-1 sampai ke-12 setiap bulan ditambahkan untuk menginduksi menstruasi.⁷⁻⁹ Pada pasien tanpa uterus hanya pemberian estrogen yang diindikasikan.⁷ Pelebaran kantung vagina yang sempit atau tidak terbuka dipertimbangkan pembedahan pada pasien yang ingin melakukan aktifitas seksual setelah terapi hormon setidaknya 6-10 bulan.⁷⁻⁹

Pada pasien 46,XY DSD laki-laki, pemberian testosteron dimulai pada usia 10 sampai 11 tahun, disesuaikan dengan psikologi anak dan tinggi badan anak. Injeksi intramuskular ester testosteron merupakan regimen yang biasa diberikan, opsi lainnya adalah pemberian oral *testosterone undecanoate*.^{11,13,14} Dosis inisial injeksi ester testosteron adalah 25-50mg/bulan diberikan secara intramuskular. Dosis pemeliharaan pada pasien dewasa adalah 200-250 mg setiap 2 minggu atau 1000 mg setiap 3 bulan sekali. Pada pasien laki-laki dengan SIA, dosis ester testosteron lebih tinggi (250-300 mg 2 kali dalam seminggu) untuk meningkatkan ukuran penis dan tanda kelamin sekunder pria.^{7,14} Pembesaran penis maksimal tercapai setelah 6 bulan pemberian ester testosteron dosis tinggi, dilanjutkan dosis pemeliharaan dimulai kembali.^{7,14} Penggunaan topikal DHT gel berguna meningkatkan ukuran penis, keuntungannya tidak menyebabkan ginekomastia dan lebih cepat meningkatkan ukuran penis, karena kerja DHT lima puluh kali lebih aktif dibanding testosteron dan tidak memiliki efek pada maturasi tulang, sehingga pemberian dosis DHT lebih tinggi dari testosteron diizinkan dan pencapaian target virilisasi pada pemberian DHT lebih cepat.⁷

Terapi pembedahan merupakan salah satu tatalaksana yang diperlukan dalam membantu kondisi pasien 46,XY DSD.^{1,4,6,7,16} Tujuan tindakan pembedahan adalah

memastikan perkembangan genitalia eksterna yang adekuat dan menghilangkan struktur reproduksi interna yang tidak dibutuhkan pada gender yang telah ditentukan. Pasien harus menjalani tatalaksana pembedahan setidaknya sebelum memasuki usia 2 tahun, dimana pada usia 2 tahun seorang anak sudah mulai sadar dan mengenali organ genitalnya serta jenis kelaminnya.^{1,4,7} Hanya dokter bedah berpengalaman dan pernah mengikuti pelatihan mengenai terapi DSD sebaiknya melakukan prosedur ini.^{7,8} Laparoscopi adalah metode pembedahan ideal untuk tatalaksana terhadap struktur reproduksi interna pada pasien 46,XY DSD.⁷⁻⁹ Pada pasien ini, indikasi laparoscopi adalah membuang gonad normal dan struktur reproduksi lain yang tidak sesuai dengan gender yang sudah ditentukan dan membuang disgenesis gonad, yang tidak berfungsi dan berpotensi menyebabkan terjadinya malignansi.^{4,7} Selain itu pembedahan dengan minimal invasif memberikan keuntungan berupa sedikitnya luka parut yang ditimbulkan oleh prosedur ini.

Genitoplasti pada 46,XY DSD yang dibesarkan sebagai perempuan bertujuan menghasilkan ‘pembukaan’ vaginal yang adekuat pada perineum, membuat introitus vaginal terlihat normal, menyingkirkan jaringan ereksi phallus dengan mempertahankan kelenjar setempat dan aliran darah, serta mencegah komplikasi saluran kemih.⁷⁻⁹ Alasan utama dilakukan klitoroplasti karena perlu kelenjar klitoris dan bagian sensoris lain untuk memfasilitasi terjadinya orgasme. Penggunaan memadai jaringan *flapping* diharuskan pada prosedur Y-V vaginoplasti, untuk menghindari terjadinya introitus stenosis.^{7,8} Pelebaran vagina menggunakan alat bantu buatan pada pasien mengalami stenosis introitus dijadikan pilihan terapi disaat pasien tersebut ingin memulai suatu aktifitas seksual.^{8,9} Genitoplasti pada 46,XY DSD yang ingin

dibesarkan sebagai seorang perempuan cukup dilakukan dalam sekali tindakan pembedahan dengan menggabungkan prosedur klitoroplasti, vulvoplasti dan Y-V perineum *flap*, diikuti pelebaran vagina dengan hasil kosmetik dan fungsional yang baik.^{7,8}

Pada kasus 46,XY DSD yang dibesarkan sebagai laki-laki, pembedahan terdiri dari ortophaloplasti, skrotoplasti dengan reseksi kantung vagina, proksimal dan distal uretrotoplasti dan *orchidopexy* ketika diperlukan.^{4,7,16} Prosedur pembedahan dilakukan dalam 2-3 kali tindakan pada pasien dengan hipospadia perineal.^{7,16} Komplikasi pembedahan yang paling sering didapatkan adalah fistula ureteral pada sudut penoskrotal dan stenosis uretra yang dapat terjadi pada beberapa tahun setelah tindakan pembedahan.⁷ Hasil dari koreksi pembedahan secara umum memuaskan dari segi estetika maupun fungsional. Hampir semua pasien yang menjalani tindakan pembedahan merasa puas dengan kehidupan seksualnya, terutama pada pasien yang memiliki panjang penis minimal 6 cm.⁷ Pada pendekatan terbaru, biasanya dibutuhkan donor *grafting tissue* untuk memperpanjang uretra dan penis yang akan membantu pasien pada kehidupannya kedepan.^{7,16}

Kesimpulan

Kadaan 46,XY DSD merupakan suatu kelainan bawaan yang disebabkan masalah pada proses perkembangan kromosom, gonad, maupun genitalia interna dan eksterna pada individu dengan kariotipe 46,XY. Diperlukan anamnesis yang teliti dan komperhensif mengenai riwayat kehamilan, riwayat DSD pada keluarga dan faktor risiko lain yang mengakibatkan terjadinya DSD. Selain itu juga pemeriksaan fisik yang sistematis dan akurat diperlukan untuk mengetahui secara jelas kelainan struktur anatomi dan fungsi apa yang terjadi pada

pasien 46,XY DSD. Beberapa modalitas pemeriksaan penunjang pun diperlukan untuk menegakkan diagnosis, diantaranya pemeriksaan kromosom, *imaging*, hormonal, atau bahkan pemeriksaan molekular disesuaikan dengan kondisi DSD itu sendiri.

Tatalaksana pada pasien 46,XY DSD memerlukan kerjasama multidisiplin untuk mendapatkan hasil yang terbaik. Penentuan gender atas pertimbangan fertilitas, terapi penunjang hormonal, dan prosedur pembedahan merupakan tatalaksana yang selalu diberikan secara berkesinambungan pada pasien 46,XY DSD. Keberadaan DSD yang masih sangat jarang diketahui oleh masyarakat Indonesia, membuat sering terjadi stigma sosial negatif kepada pasien maupun keluarga. Sehingga perlu dukungan psikologis pada pasien maupun keluarga secara terus menerus, sekalipun pasien masih menjalankan terapi atau bahkan telah menyelesaikan tatalaksana medisnya.

Daftar Pustaka

- Houk C, Hughes I, Ahmed F, Lee A. Summary of Consensus Statement on Intersex Disorder and Their Management. *America Academy of Pediatric*.2006;118:753.
- Donohoue PA. Disorders of Sex Development. *Nelson Textbook of Pediatric*. 21st ed. Philadelphia. Elsevier. 2020 : 707 Chapter.
- Gomella TL, Eyal FG, Mohammed FB. Disorder of Sex Development. *Gomella's Neonatology*. 8th ed. New York. McGraw-Hill LANGE. 2020; 95:874-80.
- Tridjaja B, Marzuki NS. *Disorder of Sex Development (DSD)*. Buku Ajar Endokrinologi Anak. Edisi 2. Jakarta. Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia.2018; 12:328-60.
- Listyasari NA, Santosa A, Juniarto AZ, Faradz S. Multidisciplinary management of disorders of sex development in Indonesia, A prototype for developing country. *J Biomed Transl Res*. 2017;17-22.
- Witchel SF. Disorder of sex development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018; 48: 90–102.
- Lee AP, Nordenstorm A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, et al. Global disorders of sex development update since 2006: perceptions, approach and care. *Horm Res Paediatr*. 2016; 85:158–80.
- Jung J E, Im DH, Park YH, Byun JM, Kim YN, Jeong DH. Female with 46, XY Karyotype. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(4):378-82.
- Sumapradja K, Maidarti M, Harzif AK, Pratama G, Wiweko B, Natadisastra M. Tatalaksana Kasus Perempuan dengan *Pure Gonadal Dysgenesis 46,XY (Syndrome Swyer)*. Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-RSUP Nasional dr. Cipto Mangunkusumo. 2016;4(1):54-9.
- Chen JY, Macias CG, Gunn SK. Intrauterine growth restriction and hypospadias: is there a connection?. *IntJPediatrEndocrinol*. 2014; 20:1-9.
- Van Der Horst, Wall LL. Hypospadias, all there is to know. *Eur J Pediatr*. 2017; 176:435–41.
- Lee PA, Mazur T, Houk CP, Blizzard RM. Growth hormone deficiency causing micropenis. *Pediatrics*.2018;142(1): 1-7.
- Supriatmo, Siregar CD. Mikropenis. *Sari Pediatri*. 2004;5(4):145-9.
- Tridjaja B, Batubara JRL, Pulungan A. Pengobatan testoteron pada mikropenis. *Sari Pediatri*. 2012;4(2):63-6.
- Swartz JM, Ciarlo R, Denhoff E, Abrha A, Diamond DA, Hirschhorn JN, et al. Variation in the clinical and genetic evaluation of undervirilized boys with bifid scrotum and hypospadias *J Pediatr Urol*. 2017; 13(3): 293.
- Magdalena P, Duarsa GWK. Multi-stage repair surgery in combination with hormonal therapy for scrotal hypospadias with severe chordee, micropenis, and bifid scrotum. *Neurologico Spinale Medico Chirurgico*. 2019;2(3): 47-8.