

143 **Disorder of Sexual Development (DSD)**

Waktu

Pencapaian kompetensi

Sesi di dalam kelas : 2 X 50 menit (*classroom session*)

Sesi dengan fasilitasi pembimbing : 3 X 50 menit (*coaching session*)

Sesi praktik dan pencapaian kompetensi : 4 minggu (*facilitation and assessment*)*

* Satuan waktu ini merupakan perkiraan untuk mencapai kompetensi dengan catatan bahwa pelaksanaan modul dapat dilakukan bersamaan dengan modul lain secara komprehensif.

Tujuan umum

Setelah mengikuti modul ini peserta didik dipersiapkan untuk mempunyai ketrampilan di dalam tatalaksana *disorders of sexual development* (DSD) melalui pembahasan pengalaman klinis dengan didahului serangkaian kegiatan berupa *pre-test*, diskusi, *role play*, dan berbagai penelusuran sumber pengetahuan.

Tujuan khusus

Setelah mengikuti modul ini peserta didik akan memiliki kemampuan untuk:

1. Memahami definisi dan patofisiologis DSD.
2. Menegakkan diagnosis DSD melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang.
3. Menentukan jenis DSD.

Strategi pembelajaran

Tujuan 1. Memahami definisi dan patofisiologis DSD

Untuk mencapai tujuan ini maka dipilih metode pembelajaran berikut ini:

- *Interactive lecture.*
- *Small group discussion.*
- *Peer assisted learning (PAL).*
- *Computer-assisted Learning.*

Must to know key points:

- Definisi DSD
- Patofisiologis DSD
- Klasifikasi DSD

Tujuan 2. Pendekatan diagnosis DSD melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang.

Untuk mencapai tujuan ini maka dipilih metode pembelajaran berikut ini:

- *Interactive lecture.*
- *Journal reading and review.*
- *Video dan CAL.*
- *Bedside teaching.*
- Studi Kasus dan *Case Finding.*
- Praktek mandiri dengan pasien rawat jalan dan rawat inap.

Must to know key points (sedapat mungkin pilih *specific features, signs & symptoms*):

- Anamnesis.
- Pemeriksaan fisis berkaitan pemeriksaan organ kelamin.
- Pemeriksaan penunjang (laboratorium, pencitraan).
- Algoritme DSD
- Skala Prader

Tujuan 3. Penyebab dan menentukan DSD

Untuk mencapai tujuan ini maka dipilih metode pembelajaran berikut ini:

- *Interactive lecture.*
- *Journal reading and review.*
- *Small group discussion.*
- *Video dan CAL.*
- Praktek pada model (bayi) dan Penuntun Belajar.
- *Bedside teaching.*
- Studi Kasus dan *Case Finding.*
- Praktek mandiri dengan pasien rawat jalan dan rawat inap.

Must to know key points:

- Penyebab tersering DSD.
- Potensi fertilitas.
- Kemampuan fungsi organ kelamin yang normal.
- Fungsi hormon yang berperan dalam DSD.
- Perubahan maglinansi pada DSD.
- Konseling psikologi anak dan orangtua.
- Pembedahan.

Persiapan Sesi

- Materi presentasi dalam program *power point*:

DSD

Slide

- 1 : Pendahuluan
- 2 : Definisi
- 3 : Patofisiologi
- 4 : Klasifikasi

- 5 : Anamnesis
- 6 : Manifestasi klinis
- 7 : Pemeriksaan penunjang
- 8 : Algoritme
- 9 : Skala Prader
- 10: Penyebab tersering
- 11: Potensi fertilitas
- 12: Kemampuan fungsi organ kelamin yang normal
- 13: Fungsi hormon yang berperan dalam DSD
- 14: Perubahan maglinansi pada DSD
- 15: Konseling psikologi anak dan orangtua
- 16: Pembedahan
- Kasus : XY DSD
- Sarana dan Alat Bantu Latih :
 - Model anatomi : *delivery simulator*
 - Penuntun belajar (*learning guide*) terlampir
 - Tempat belajar (*training setting*): kamar pemeriksaan.

Kepustakaan

1. Witcnel SF, Lee PA, Ambiguous genitalia. Dalam: Sperling MA, penyunting. Pediatric endocrinology. Philadelphia: Saunders; 2002. h. 111-33.
2. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA, dkk. Consensus statement on management of intersex disorders. Pediatrics. 2006;118:488-500.
3. Tridjaja B, Kelainan Genital Ekterna. Dalam: Trihono P, Praborini A, penyunting. Pediatrics update 2003. Pendidikan kedokteran berkelanjutan IDAI JAYA; 2003. h. 27-56.
4. Styne DM. Disorders of sexual differentiation. Dalam: Core handbooks in pediatrics. Pediatric endocrinology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. h. 134-58.
5. Zemel S, Slover RH. Disorders of sexual differentiation. Dalam: McDermot MT, penyunting. Endocrine secrets. Philadelphia: Hanley & Belfus; 2002. h. 325-33.
6. Hughes IA. Ambiguous genitalia. Dalam: Brook C, Clayton P, Brown R, penyunting. Brook's clinical pediatric endocrinology. Massachusetss: Blackwell Publishing; 2005. h. 171-82.
7. Ogilvy-Stuart AL, Brain CE. Early assessment of ambiguous genitalia. Arch. Dis. Child. 2004;89: 401-7.
8. Belchetz PE. The testis. Dalam: Besser GM, Cudworth AG, penyunting. Clinical endocrinology. Edisi ke-1. Philadelphia: JB Lippincot; 1987. h. 1-18.
9. Houk P, Hughes IA, Ahmed SF, Lee PA, dkk. Summary of consensus statement on intersex disorders and their management pediatrics. 2006;118:753-7.
10. Committee on genetics American Academy of pediatrics. Evaluation of the newborn with developmental anomalies of the external genitalia. Pediatrics. 2000;106: 136-42.
11. Diamod DA, Burns JP, Mitchell C, Lamb K, Kartashov AI, Retik AB. Sex assignment for newborns with ambiguous genitalia and exposure to fetal testosterone attitudes and practices of pediatric urologists. J Pediatr. 2006;148: 445-9.
12. Thingpen AE, Davis DL, Gautier T, Russell DW. The molecular basis of steroid 5-alpha-reductase 2 deficiency in a large Dominican kindred. New Eng J Med. 1992;327:1216-9.
13. Cal LQ, Fratianni CM, Gautier T, Imperato-McGinley J. Dihydrotestosterone regulation of

- semen in male pseudohermaphrodites with 5 α -reductase-deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1994;79:409-14.
14. Nordenskjöld A, Ivarsson SA. Molecular characterization of 5 α -reductase type 2 deficiency and fertility in a Swedish family. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83: 3236-8.
 15. Consortium on the management of disorders of sex development. Clinical guidelines for the management of disorders of sex development in childhood. [Diakses 2 November 2006]. Diunduh dari: www.isna.org.
 16. Meyers-Seifer CH, Charest NJ. Diagnosis and management of patients with ambiguous genitalia. Semin Perinatol. 1992;16:332-9.

Kompetensi

Memahami penanganan DSD

Gambaran umum

Disorders of sex development (gangguan perkembangan organ kelamin) didefinisikan sebagai suatu keadaan perkembangan organ kelamin laki-laki atau perempuan yang berbeda dari normalnya. Kondisi ini dapat terjadi kelainan dalam perkembangan kromosom seks, gonad, atau anatomi organ kelamin. Gangguan dalam proses pembentukan organ kelamin ini menyebabkan ketidak sempurnaan maupun fungsi organ kelamin. Istilah *disorders of sex development* (DSD) digunakan untuk menggantikan istilah-istilah lama yang menimbulkan ketidaknyamanan pada keluarga dan pasien seperti *intersex*, *ambiguous*, *pseudohemafrodit*, *hermafrodit*, dan *sex reversal*.

Gangguan perkembangan organ kelamin tersebut dapat disebabkan oleh ;

1. Faktor genetik yang menentukan gonad yang terbentuk. Faktor ini berperan pada fase penentuan organ kelamin (*sex determination*).
2. Faktor gonad yang menentukan hormon apa yang akan bekerja. Faktor ini berperan pada fase diferensiasi organ kelamin (*sex differentiation*).
3. Faktor hormonal yang menentukan fenotip (genitalia interna dan eksterna) apa yang akan terbentuk.

Ketiga faktor tersebut sangat berperan dan berkesinambungan untuk terbentuk dan sempurnanya organ kelamin. Pada fase penentuan organ kelamin (*sex determination*) sudah dimulai sejak terjadinya pembuahan. Saat itu faktor genetik yang berperan pada fase penentuan organ kelamin adalah: gen SRY (*sex-determining region of the Y chromosome*) pada kromosom Y, dan beberapa faktor transkripsi terutama SOX9, dan DAX1 (anti testis). Adanya gen SRY menyebabkan gonad indifferent berkembang menjadi testis, sedangkan adanya SOX9 menyebabkan sel sertoli pada testis dapat mensekresi *anti-Müllerian hormone* (AMH). Bila tidak ditemukan gen SRY dan adanya DAX1 menyebabkan gonad indifferent berkembang menjadi ovarium.

Sebelum usia kehamilan 6 minggu, genitalia interna dan eksterna pada laki-laki dan perempuan tampak sama. Gonad masih bersifat *indifferent* (bipotensial). Pada masa gestasi 6-14 minggu perkembangan organ kelamin mulai berdefensiasi. Defensiasi genital tergantung ada tidaknya testis (SRY), yang merupakan faktor penentu perkembangan fenotip kearah laki-laki atau perempuan. Sedangkan ovarium tidak berperan dalam perkembangan organ kelamin. Bila susunan kromosom 46XX, apabila ditemukan testis maka organ kelamin akan berkembang jadi

organ kelamin laki laki.(46XX,DSD). Demikian sebaliknya, kromosom 46 XY, namun tidak pernah terbentuk testis maka organ kelamin akan berkembang menjadi organ kelamin perempuan (46XY,DSD).

Dalam testis terdapat sel leydig dan sel sertoli. Sel leydig mensekresi hormon testosteron sedangkan sel sertoli mensekresi *anti mulerian hormone* (AMH). Kedua hormon ini berfungsi menyempunakan genetalia interna.

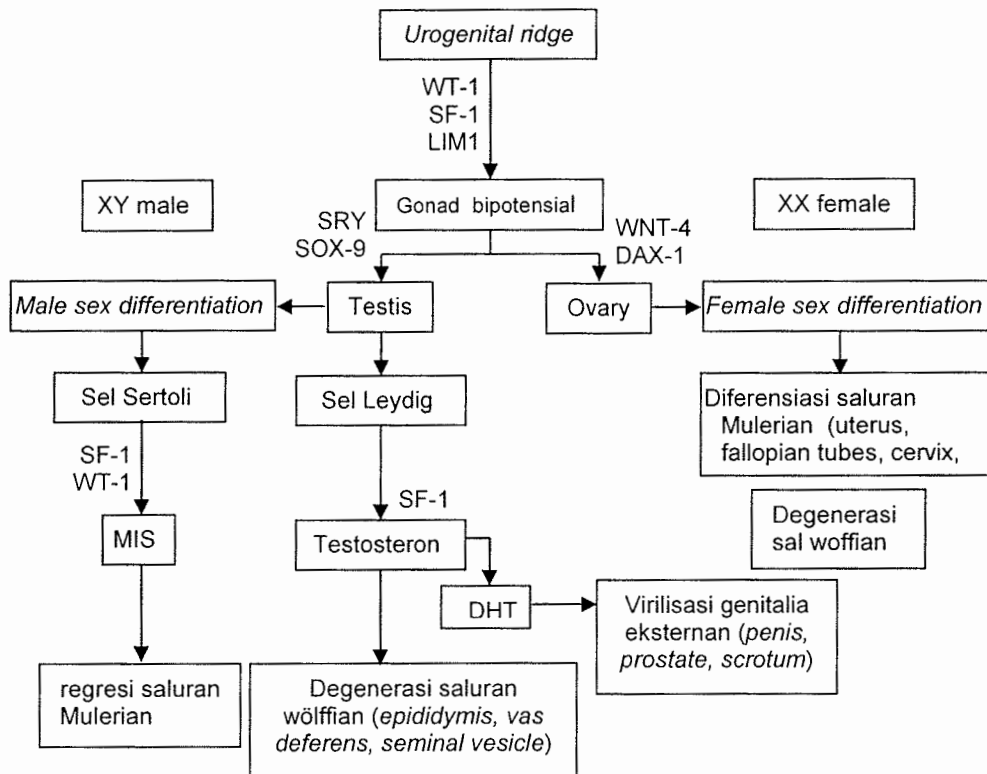
Genetalia interna berasal dari bentuk yang primordial, yaitu duktus wolfian (primordial laki-laki) dan duktus Mullerian (primordial perempuan) yang bersifat unipotensial. Mula-mula AMH akan merangsang regresi duktus Mullerian kemudian testosteron akan menstimulasi duktus Wolfian sehingga terbentuklah organ kelamin laki-laki (vasika urinaria, epididimis, dan vas deferens). Sebaliknya apabila testis tidak terbentuk, maka duktus wolfian akan regresi dan duktus Mullerian akan berkembang menjadi tuba, uterus, dan 1/3 atas vagina.

Ada tidaknya hormon androgen akan mempengaruhi berkembangnya struktur organ tersebut, dan hormon androgen yang menstimulasi terjadinya genital eksterna adalah dehidro testosteron (DHT), yaitu bentuk aktif dari hormon testosteron. Kekuatan DHT sebagai reseptor daya ikatnya lebih kuat dari testosteron. DHT akan merangsang terjadinya genetalia eksterna laki-laki. Proses testosterone menjadi DHT memerlukan bantuan enzim 5 α reduktase. Sehingga bila terjadi gangguan enzim 5 α reduktase akan terdapat gangguan DHT, maka genetalia eksterna laki-laki tidak berkembang sempurna dan menimbulkan 46XY, DSD (defisiensi enzim 5 α reduktase), ditemukan kelainan hipospadia, perineuskrotal, srotum bifidum, dan mikrofalus dengan atau tanpa kriptorkismus.

Bila terdapat gangguan reseptor / reseptor tidak sensitif akan menimbulkan AIS. (*androgen insesitivitas syndrome*) AIS merupakan tipe 46XY, DSD karena tubuh tidak peka (*insensitif*) terhadap testosteron, menyebabkan perkembangan janin menjadi lelaki (maskulinisasi) akan terhambat. Kadar testosterone dalam tubuh tetap tinggi namun tidak sensitif, dan tubuh tetap dapat bereaksi terhadap hormon estrogen tetapi tidak terhadap testosteron. Ada 2 bentuk AIS, yang pertama tipe komplit, mempunyai tampilan luar (genitalia eksterna) seperti perempuan normal, tetapi tidak mempunyai genetalia interna perempuan. Tipe lain parsial, mempunyai genita eksterna tidak sempurna walaupun terjadi mengalami maskulinisasi sehingga menyerupai genitaial lelaki yang tidak sempurna. Adanya testis dan tidak adanya uterus merupakan karakteristik AIS.

Gangguan hormon tersering menyebabkan gangguan pembentukan organ kelamin adalah HAK (hiperplasia adrenal kongenital). HAK merupakan sindrom adrenogenital, merupakan kelainan genetik mengenai sistem hormon kelenjar adrenal, yaitu terdapat defisiensi enzim atau gangguan disalah satu dari 5 tahapan enzimatik yang diperlukan untuk biosintesa steroid di adrenal. Keadaan ini bila tidak segera diketahui dan diobati (terutama pada bayi laki-laki) bisa menyebabkan kematian atau mempengaruhi penampilan fisik (terutama pada perempuan) dan gangguan psikososial di kemudian hari.

Penyebab tersering HAK adalah karena defisiensi enzim 21 hidroksilase. Produksi kortisol dan aldosteron rendah sehingga kelenjar adrenal berusaha meningkatkan kadar kortisol dan berakibat produksi testoteron berlebihan (lebih detail akan dibicarakan pada BAB tersendiri). Pada laki-laki kelebihan testoteron berakibat terjadinya perkembangan seksual dini. Pada perempuan, kelebihan testoteron menyebabkan perkembangan abnormal genetalia saat janin yaitu prenatal virilisasi (46XX, DSD) dan pertumbuhan rambut yang tidak diinginkan, jerawat, gangguan menstruasi saat dewasa. Untuk melihat tampilan luar digunakan skala Prader (lihat tabel)



Gambar : Deferensiasi organ kelamin

Klasifikasi

American Academy Pediatrics (tahun 2006) menganjurkan dipakai istilah *disorders of sex development* (DSD) untuk memberi keterangan suatu keadaan kongenital atipik dalam perkembangan gonad atau anatomi organ kelamin dibagi sebagai berikut;

Tabel 1

Terminology DSD
46,XY DSD
46,XX DSD
<i>Ovotestikular DSD</i>
46,XX <i>testikular DSD</i>
46,XY <i>complete gonadal dysgenesis</i>

Sehingga pengertian DSD diartikan sebagai suatu keadaan ;

1. Gangguan kongenital kerancuan organ kelamin (46xx virilisasi CAH, kliteromegali, mikropenis).
2. Gangguan kongenital pemisahan anatomi genital eksterna dan interna (AIS, defisiensi 5-Alpha reduktase).
3. Perkembangan anatomi kelamin tidak lengkap (vagina agensis, egenesis gonad).
4. Anomali kromosom seks (Sindrom turner, sindrom klinefelter, sindrom mosaik kromosom seks).
5. Gangguan perkembangan gonad (ovotestis).

PENDEKATAN DSD

A. Anamnesis dan Pemeriksaan Fisis

Pada anamnesis, perlu ditanyakan riwayat kehamilan, adakah obat/hormon seperti estrogen, progestin atau androgen yang diminum pada 2 bulan pertama kehamilan. Pada riwayat keluarga perlu ditanyakan adanya kematian neonatus atau kelainan organ kelamin pada saudara kandung sebelumnya, adanya perkembangan pubertas yang abnormal dan infertilitas pada kerabat dekat. Gambaran genitalia yang memerlukan pemeriksaan lebih lanjut untuk dugaan adanya DSD terdapat pada tabel 2.

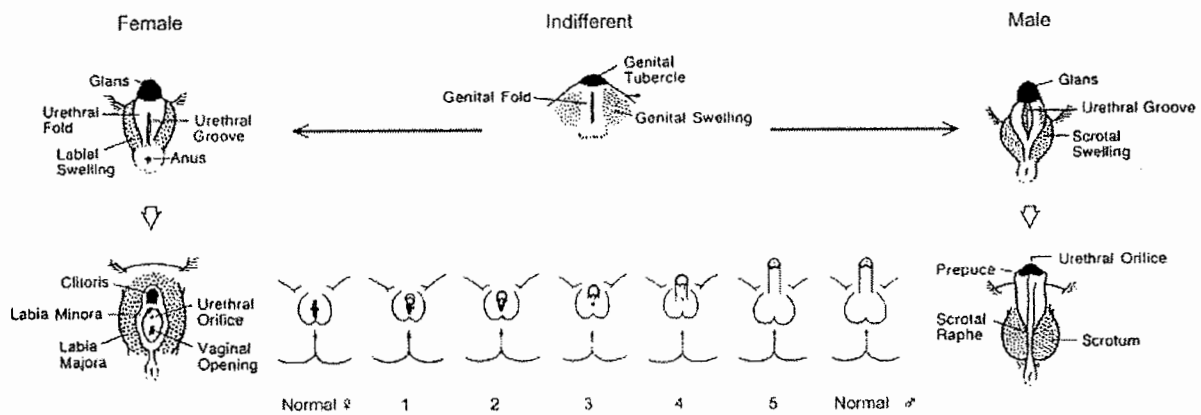
Tabel 2. Gambaran klinis pada bayi baru lahir yang menimbulkan dugaan DSD

Tampak seperti laki-laki
• Testis yang tidak teraba bilateral pada bayi cukup bulan • Hipospadia yang disertai terpisahnya kantung skrotum • <i>Undescended</i> testis disertai hipospadia
<i>Indeterminate</i>
• Genitalia ambigu
Tampak seperti perempuan
• Hipertrofi klitoris pada berbagai derajat • Vulva yang dangkal dengan lubang tunggal • Hernia ingunal yang mengandung gonad

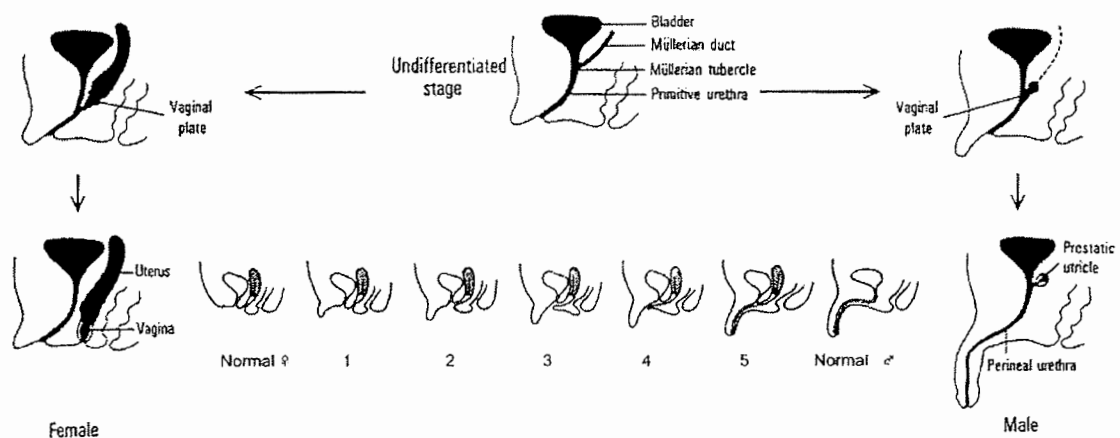
Spektrum diagnosis yang luas dan tidak adanya protokol evaluasi yang spesifik mempersulit kepastian diagnosis. Lebarnya spektrum diagnosis pada kelainan genitalia eksterna menyebabkan perlu kecermatan pemilihan pemeriksaan penunjang menuju diagnosis dan memerlukan waktu serta biaya. Kelengkapan pemeriksaan termasuk di bidang genetika molekular, apabila memungkinkan, akan membawa kepastian diagnosis yang semakin tepat.

Investigasi pertama yang harus dilakukan untuk memulai evaluasi pasien dengan kerancuan genitalia adalah menentukan kariotipe. Diferensiasi organ kelamin perempuan dan laki-laki merupakan suatu kesatuan karakteristik dari gonad, traktus genitalia interna dan genitalia eksterna seseorang. Perkembangan organ kelamin normal melalui beberapa tahapan dan secara genetik, kromosom akan mempengaruhi perkembangan gonad menjadi testis atau ovarium.

Pemeriksaan fisis dimulai dengan menilai keadaan umum dan tanda vital, apakah ditemukan sindrom tertentu. Genitalia eksterna diperiksa untuk menentukan derajat virilisasi atau derajat Prader (gambar 1 dan 2). Panjang falus diperiksa dengan menegakkan korpus antara kedua jari pemeriksa untuk menilai panjang dan diameter sebenarnya karena kurvatura ventralis (*chordee*) dan lemak suprapubik yang berlebih sering menutupi ukuran yang sebenarnya dari penis. Pada bayi cukup bulan panjang penis yang terentang minimal berukuran 2 cm. Derajat penutupan sinus urogenital ditentukan dengan mengidentifikasi posisi meatus uretra, yang kadang baru bisa ditentukan setelah bayi buang air kecil. Lipatan labioskrotal perlu diamati simetri/tidak, dan gambaran rugae. Jika lipatan tersebut asimetris, seringkali teraba gonad pada sisi yang lebih virilisasi dan sering dihubungkan dengan hernia inguinalis. Perlu dilakukan perabaan gonad pada kedua sisi dengan menyapu jari pemeriksa sepanjang garis kanalis inguinalis menuju labia atau skrotum sementara tangan yang lain memegang gonad yang mungkin teraba. Lakukan dengan tangan yang hangat dan penuh kesabaran. Amati pula adanya hiperpigmentasi pada puting dan genitalia.



Gambar2. Genitalia eksterna normal dan diferensiasi abnormal menggunakan skala oleh Prader.



Gambar 3. Sinus urogenital dan genitalia eksterna normal dan diferensiasi abnormal sesuai skala Prader.

B. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan pencitraan dan laboratorium perlu dilakukan lebih lanjut untuk membantu menegaskan diagnosis. Pencitraan pelvis dan abdomen untuk melihat gambaran anatomi genital interna.

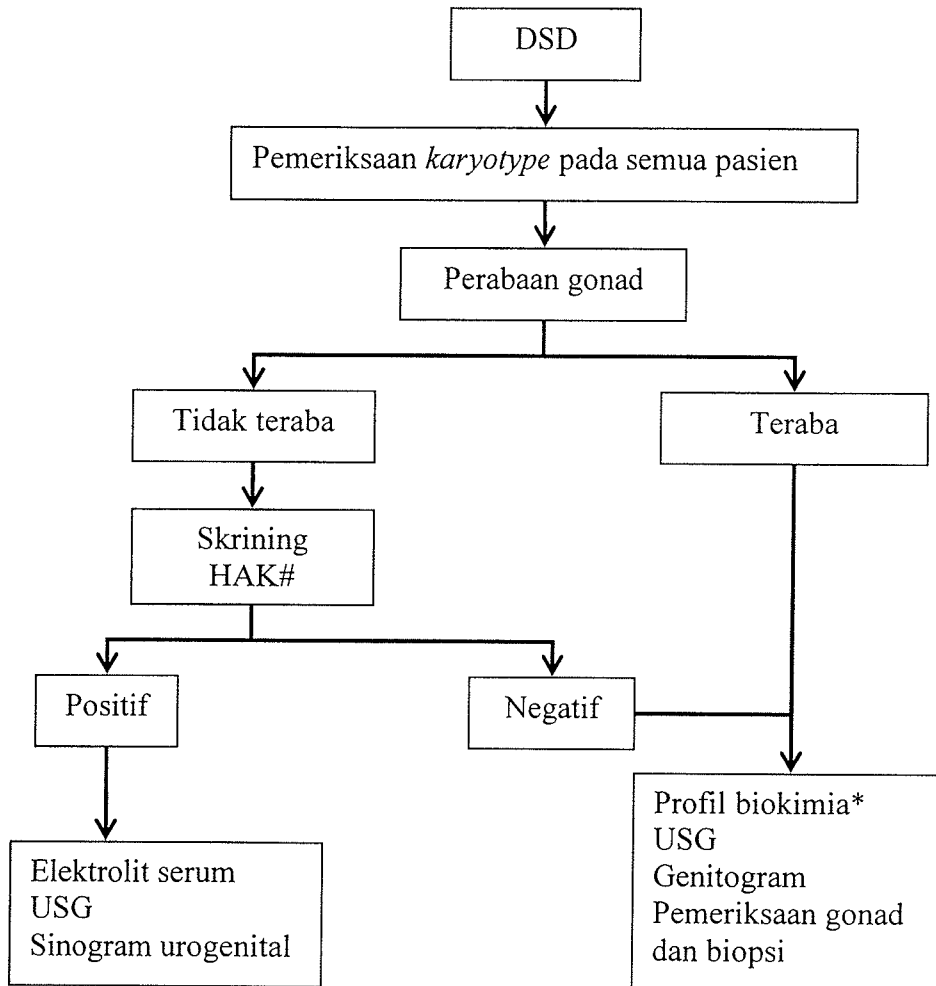
1. Pemeriksaan USG dapat mengidentifikasi ginjal dan adrenal yang abnormal dan dapat mendeteksi struktur mulerian dan gonad intraabdomen.
2. Pemeriksaan MRI dan CT scan dapat mendeteksi organ intraabdominal dan mengevaluasi struktur mulerian.
3. Pemeriksaan retrograde genitogram dapat menentukan anatomi sinus urogenital.

Pemeriksaan laboratorium

1. Elektolit serum
2. 17 hidroksi progesteron
3. Pemeriksaan kromosom

4. FSH, LH
5. Estrogen, testosteron, DHT
6. Uji hCG

Gambar 4. Algoritme DSD



PENYEBAB DSD

Penyebab genitalia DSD secara sederhana dapat dikelompokkan berdasarkan istilah histologi dari gonad yang ditemukan (tabel 3), dan hal tersebut juga menentukan prognosis sehubungan dengan fertilitas dan perkembangan pubertas.

Tabel 3. Penyebab utama DSD berdasarkan histologi gonad

1. Ovarium
HAK
Defisiensi aromatase plasenta
Sumber virilisasi dari maternal
2. Testis
Hipoplasia sel Leydig

-
- Defek biosintesis testosteron
 - Defisiensi 5 α -reduktase
 - Insensitivitas androgen
 - 3. Ovarium dan testis
 - Ovotestikular DSD (*True hermaphroditism*)
 - 4. Disgenesis gonad
 - Disgenesis gonadal
 - Sindrom Denys-Drash & Frasier
 - Sindrom Smith-Lemli-Opitz
 - Dwarfism kamptomelik
-

MENENTUKAN JENIS KELAMIN

Penentuan jenis kelamin yang tepat pada seorang bayi yang lahir dengan DSD harus berdasarkan sejumlah pertimbangan mengenai dampak terhadap masa depan bayi.

1. Potensi fertilitas.

Semua bayi perempuan yang mengalami virilisasi akibat HAK atau androgen maternal memiliki potensi fertilitas sehingga harus dibesarkan sebagai perempuan

2. Kemampuan untuk fungsi seksual normal.

Ukuran phallus dan potensi untuk berkembang saat pubertas menjadi penis yang dapat berfungsi seksual amat penting saat menentukan jenis kelamin laki-laki. Vagina yang cukup lebar dan letak rendah menguntungkan jika bayi dipertimbangkan untuk menjadi perempuan.

3. Fungsi endokrin.

Kemampuan gonad untuk memproduksi hormon untuk jenis kelamin yang dipilih merupakan faktor dalam menentukan jenis kelamin. Untuk itu mempertahankan gonad yang sesuai dengan jenis kelamin yang dipilih merupakan hal yang menguntungkan jika gonad tersebut dapat berfungsi dengan baik. Ovarium pada 46,XX dengan virilisasi diasumsikan memiliki fungsi yang normal. Ovarium pada ovotestikular DSD juga dapat memproduksi estrogen dalam kadar yang memadai. Namun testis pada ovotestikular DSD dan bayi dengan *mixed gonadal dysgenesis* mungkin mula-mula menunjukkan fungsi yang baik namun kemudian menurun pada masa kanak-kanak sehingga diperlukan suplemen testosteron untuk memulai pubertas atau pada masa dewasa.

4. Perubahan malignansi.

Potensi keganasan pada gonad dari garis sel kromosom Y perlu dipertimbangkan. Sering terjadi pada streak gonad pada pasien dengan 46,XY, sehingga perlu diangkat dengan pembedahan. Testis yang menunjukkan gambaran disgenesis pada biopsi juga perlu diangkat. Insidens tumor meningkat pada testis normal dengan *undescended* terutama yang terletak di abdomen, namun jika hasil biopsi menunjukkan jaringan testis yang normal, testis dapat diturunkan ke skrotum dan pasien dilakukan pengamatan jangka panjang.

5. Konseling psikologis pada anak dan orangtua.

Untuk menentukan jenis kelamin kadang menjadikan dilema pada keluarga, dan membutuhkan penjelasan yang rinci agar orangtua dan anak tidak kecewa kemudian hari. Bahkan beberapa kesulitan untuk menentukan jenis kelamin, hendaknya dikembalikan kepada keluarga dengan pertimbangan yang lebih memberikan keuntungan pada anak. Namun akhir-akhir ini ditunjukkan bahwa *testosterone imprinting* pada otak janin

mungkin berperan dalam menentukan orientasi seks laki-laki. Perlu kehati-hatian dalam menganjurkan jenis kelamin yang berbeda dari kromosom seks.

6. **Pembedahan.**

Bayi yang dibesarkan sebagai perempuan memerlukan reduksi klitoris dengan mempertahankan fungsi klitoris. Testis harus diangkat segera setelah lahir pada bayi dengan *partial androgen insensitivity* atau *testicular dysgenesis* dimana phalus yang amat kecil membuat dipilihnya jenis kelamin perempuan. *Undescended* testis yang dipertahankan paling baik diturunkan ke skrotum pada saat biopsi gonad awal. Koreksi *chordee* dan uretroplasti pada bayi laki-laki dengan hipospadia biasanya dilakukan pada usia 6-18 bulan.

Contoh kasus

STUDI KASUS: XY DSD

Arahan

Baca dan lakukan analisa terhadap studi kasus secara perorangan. Bila yang lain dalam kelompok sudah selesai membaca, jawab pertanyaan dari studi kasus. Gunakan langkah dalam pengambilan keputusan klinik pada saat memberikan jawaban. Kelompok yang lain dalam ruangan bekerja dengan kasus yang sama atau serupa. Setelah semua kelompok selesai, dilakukan diskusi tentang studi kasus dan jawaban yang dikerjakan oleh masing-masing kelompok.

Studi kasus (XY DSD)

Seorang anak, umur 6 tahun dirujuk dari dokter bedah dengan keterangan hipospadia, dan tidak ditemukan testis. Pasien merupakan anak pertama dari dua bersaudara, lahir spontan, berat lahir dan panjang lahir normal. Pasien sejak kecil diperlakukan sebagai laki-laki. Adik pasien, laki-laki 1,5 tahun menderita keluhan sama yaitu hipospadia dan tidak ditemukan testis di kantung skrotum. Ayah pasien pun hanya memiliki satu testis. Sepupu dari pihak ayah mempunyai keluhan seperti pasien, tidak punya lubang vagina, hanya mempunyai lubang buang air kecil, dan dibesarkan sebagai perempuan.

Pada pemeriksaan genitalia eksterna ditemukan panjang falus 2,4 cm (normal $4,2 \pm 0,8$ cm), orifisium uretra eksterna terletak didaerah perineum pada lipatan skrotum (Prader IV). Pada perabaan tidak ditemukan kedua testis. Hasil pemeriksaan kromosom 46,XY. Pemeriksaan USG abdomen tidak ditemukan testis kanan dan kiri di rongga perut. Hasil testosteron sebelum hCG < 5 ng/dL dan DHT 2,5 ng/dL, setelah pemerian hCG kadar testostosterone 35,75 ng/dL dan DHT 5,0 ng/dL (normal). Pasien ditegakkan diagnosis 46XY, DSD tersangka defisiensi 5 alfa reduktase dengan klinis hipospadia penoskrotal, UDT bilateral dan mikrofalus.

Penilaian

1. Mengapa pasien didiagnosis seperti di atas ?

Jawaban:

Investigasi pertama yang harus dilakukan untuk memulai evaluasi pasien dengan kerancuan genitalia adalah menentukan kariotipe. Pasien pada awalnya diperiksa tidak ditemukan gonad pada pemeriksaan fisis. Pemeriksaan kromosom dengan hasil 46XY, pemeriksaan USG tidak ditemukan testis sehingga dilakukan uji stimulasi hCG yang terdapat peningkatan testosteron dan DHT, sehingga pada pasien ini tidak terdapat kelainan pada gonad, karena respon terhadap stimulasi hCG.

Deferensiasi seksual perempuan dan laki-laki merupakan satu kesatuan karakteristik dari gonad, traktus genitalia interna dan genitalia eksterna. Perkembangan organ kelamin normal melalui beberapa tahap, dan secara genetik, kromosom akan mempengaruhi perkembangan gonad menjadi testis dan ovarium. Perkembangan laki-laki dengan kromosom 46XY dimulai pada janin usia 6 minggu, pada saat itu merupakan gonad bipotensial. Kelainan gen dapat menyebabkan disgenesis gonad dan tidak muncul respon testosteron. Langkah selanjutnya menentukan virilisasi genitalia interna.

Pada laki-laki genitalia interna dimulai dengan regresi duktus mullerian dan berkembangnya duktus wolffian menjadi organ reproduksi laki-laki. Minggu ke 12, testis memproduksi testosteron merangsang duktus Wolffian membentuk duktus spermatikus, dan genitalia eksterna berkembang menjadi tipe laki-laki, protofalus menjadi penis, lipatan labioskotal menjadi skrotum dan uretra bergerak ke arah distal.

Virilasi sinus urogenital dan genitalia eksterna dikontrol oleh DHT, sehingga bila terdapat defisiensi 5 alfa reduktase akan menghambat testosteron menjadi DHT, sehingga terdapat gangguan sempurnanya genitalia eksterna seperti kasus ini.

2. Sejauh apa peran 5 alfa reduktase dalam peran merubah testosteron menjadi DHT ?

Jawaban:

Testosteron akan dikonversi menjadi dihidrotestosteron (DHT) oleh enzim 5 alfa reduktase. Konversi ini meningkatkan efek androgen karena DHT tidak dapat mengalami aromatisasi menjadi estrogen sehingga efeknya sangat androgenik. Testosteron dan DHT memiliki reseptor yang sama tetapi DHT berikatan lebih kuat sehingga hormon menjadi lebih stabil. Pasien dengan defisiensi 5 alfa reduktase akan memiliki gangguan virilisasi.

3. Pada kasus ini apakah ada diagnosis banding pada defisiensi 5 alfa reduktase?

Jawaban:

Pada kasus ini pemeriksaan genital eksterna tidak teraba kedua testis dengan falus hanya 2,4 cm serta letak orifisium uretra eksterna di daerah perineum pada lipatan skrotum (hipospadia penoskrotal dengan chordee). Kadar testosteron dan DHT basal sangat rendah dan setelah stimulasi hCG rasio testosteron /DHT adalah 7, lebih tinggi dari rasio normal usia pubertas. Kemungkinan diagnosis adalah defisiensi 5 alfa reduktase, dengan diagnosis banding AIS tipe parsial, namun kelainan ini diturunkan melalui secara *x-linked*.

Sehingga perlu pembuatan pedigree pada setiap kasus kelainan genital eksterna. Adik pasien juga mengalami keluhan yang sama, sehingga kecenderungan diagnosis adalah defisiensi 5 alfa reduktase karena hipospadia berulang pada satu keluarga, jarang ditemukan pada keadaan AIS.

Tata laksana

4. Pasien dengan UDT mempunyai resiko keganasan testis. Bagaimana tatalaksananya ?

Jawaban:

Tumor testis umumnya muncul saat pubertas pada 10% penderita UDT. Ada anak-anak UDT tanpa memandang posisi testis, resiko keganasan testis 20-46 kali lebih sering dibanding populasi normal. Lokasi UDT menentukan resiko terjadinya tumor sesuai dengan semakin tingginya letak testis.

5. Bagaimana menentukan jenis kelamin ?

Jawaban:

Pada pasien ini meskipun sejak kecil tidak terdapat masalah gender, karena diperlakukan sebagai

laki-laki, namun masih diperlukan perbaikan genital eksterna, dan masih menyisakan pertanyaan fertilitas di kemudian hari. Pada kasus DSD diperlakukan tidak sama dengan jenis kelaminnya kadang timbul penolakan dari bersangkutan dan orang tua, sehingga perlu pendekatan kejiwaan dalam masalah ini.

Tujuan pembelajaran

Proses, materi dan metoda pembelajaran yang telah disiapkan bertujuan untuk alih pengetahuan, keterampilan, dan perilaku yang terkait dengan pencapaian kompetensi dan keterampilan yang diperlukan dalam mengenali dan menatalaksana DSD seperti yang telah disebutkan di atas yaitu :

1. Memahami definisi dan patofisiologi DSD.
2. Menegakkan diagnosis dengan anamnesis yang baik, pemeriksaan fisis dan mengerti rencana pemeriksaan tambahan .
3. Menentukan penyebab dan tatalaksana DSD.

Evaluasi

- Pada awal pertemuan dilaksanakan penilaian awal kompetensi kognitif dengan kuesioner 2 pilihan yang bertujuan untuk menilai sejauh mana peserta didik telah mengenali materi atau topik yang akan diajarkan.
- Materi esensial diberikan melalui kuliah interaktif dan *small group discussion* dimana pengajar akan melakukan evaluasi kognitif dari setiap peserta selama proses pembelajaran berlangsung.
- Membahas instrumen pembelajaran keterampilan (kompetensi psikomotor) dan mengenalkan penuntun belajar. Dilakukan demonstrasi tentang berbagai prosedur dan perasat untuk menatalaksana DSD. Peserta akan mempelajari prosedur klinik bersama kelompoknya (*Peer-assisted Learning*) sekaligus saling menilai tahapan akuisisi dan kompetensi prosedur tersebut pada model anatomi.
- Peserta didik belajar mandiri, bersama kelompok dan bimbingan pengajar/instruktur, baik dalam aspek kognitif, psikomotor maupun afektif. Setelah tahap akuisisi keterampilan maka peserta didik diwajibkan untuk mengaplikasikan langkah-langkah yang tertera dalam penuntun belajar dalam bentuk "*role play*" diikuti dengan penilaian mandiri atau oleh sesama peserta didik (menggunakan penuntun belajar)
- Setelah mencapai tingkatan kompeten pada model maka peserta didik akan diminta untuk melaksanakan penatalaksanaan DSD melalui 3 tahapan:
 1. Observasi prosedur yang dilakukan oleh instruktur.
 2. Menjadi asisten instruktur.
 3. Melaksanakan mandiri di bawah pengawasan langsung dari instruktur.Peserta didik dinyatakan kompeten untuk melaksanakan prosedur DSD apabila instruktur telah melakukan penilaian kinerja dengan menggunakan Daftar Tilik Penilaian Kinerja dan dinilai memuaskan.
- Penilaian kompetensi pada akhir proses pembelajaran :
 - Ujian OSCE (K,P,A) dilakukan pada tahapan akhir pembelajaran oleh kolegium.
 - Ujian akhir stase, setiap divisi/ unit kerja di sentra pendidikan.

Instrumen penilaian

- **Kuesioner awal**

Instruksi: Pilih B bila pernyataan Benar dan S bila pernyataan Salah

1. Semua anak dengan kerancuan kelamin harus ditentukan jenis kelamin dan dioperasi secepatnya. B/S. Jawaban S. Tujuan 3.
2. Pada bayi baru lahir dengan genitalia ambigu, ditemukan masa di kedua inguinal pada pemeriksaan fisis dapat diduga defisiensi 5 alfa reduktase. B/S. Jawaban B. Tujuan 2.
3. Pasien dengan undescensus testis karena defisiensi hormon hCG, akan beresiko keganasan sehingga perlu tindakan sebelum usia 2 tahun. B/S. Jawaban B. Tujuan 3.
4. Yang termasuk dalam kriteria DSD seperti ambiguitas genitalia, hipospadia perineal, dan sindrom Turner. B/S. Jawaban B. Tujuan 1.
5. Differensiasi genital tergantung ada tidaknya testis (SRY). Sedangkan ovarium tidak berperan dalam perkembangan organ kelamin. Bila susunan kromosom 46XX, apabila ditemukan testis maka organ kelamin akan berkembang jadi organ kelamin laki laki (46XX,DSD). B/S. Jawaban B. Tujuan 1.

- **Kuesioner tengah**

MCQ:

1. DSD karena tidak sensitif androgen adalah ?
 - a. Defisiensi 5 alfa reduktase
 - b. HAK
 - c. AIS
 - d. Bukan salah satu di atas
 - e. semua benar
2. Yang bukan kriteria DSD ?
 - a. Fusi labia posterior
 - b. Hipospadia perineal
 - c. HAK
 - d. AIS
 - e. BSSD
3. Yang bukan termasuk terapi DSD ?
 - a. Bedah
 - b. Hormonal
 - c. Psikologi
 - d. Uji kromosom
 - e. BSSD
4. Pembentukan gonad menjadi testis dipengaruhi oleh gen:
 - a. SRY
 - b. DAX1
 - c. AMH
 - d. Semua benar

e. BSSD

5. Kasus terbanyak dari DSD :

- a. HAK
- b. AIS
- c. Defisiensi 5-alfa reduktase
- d. Bukan salah satu diatas
- e. Semua benar

Jawaban :

- 1. C
- 2. E
- 3. D
- 4. A
- 5. A

PENUNTUN BELAJAR (*Learning guide*)

Lakukan penilaian kinerja pada setiap langkah / tugas dengan menggunakan skala penilaian di bawah ini:

1 Perlu perbaikan	Langkah atau tugas tidak dikerjakan secara benar, atau dalam urutan yang salah (bila diperlukan) atau diabaikan.
2 Cukup	Langkah atau tugas dikerjakan secara benar, dalam urutan yang benar (bila diperlukan), tetapi belum dikerjakan secara lancar.
3 Baik	Langkah atau tugas dikerjakan secara efisien dan dikerjakan dalam urutan yang benar (bila diperlukan).

Nama peserta didik :	Tanggal :
Nama pasien :	No Rekam Medis :

PENUNTUN BELAJAR DSD						
No	Kegiatan / langkah klinik	Kesempatan ke				
		1	2	3	4	5
I.	ANAMNESIS					
1.	Sapa pasien dan keluarganya, perkenalkan diri, jelaskan maksud anda.					
2.	Tanyakan keluhan utama (keraguan jenis kelamin)					
	Mengapa anak dibawa ke dokter/Rumah Sakit					
	Kapan mulai dikeluhkan ?					
3.	Riwayat kehamilan, dan kelahiran.					
4.	Pola asuh orang tua dan mainan yang disukai ?					
5.	Cara buang air kecil ?					
6.	Apakah ada keluarga sebelumnya seperti ini					
7.	Adakah keluhan pubertas yang tidak normal/infertilitas pada keluarga terdekat.					
8.	Adakah pernah diobati (termasuk tindakan)					
9.	Pedigree keluarga					
II.	PEMERIKSAAN JASMANI					
1.	Terangkan pada orangtua bahwa anaknya akan dilakukan pemeriksaan jasmani					
2.	Tentukan keadaan keadaaan umum: postur dan perawakan					
3.	Tentukan apakah ada teraba gonad					
4.	Lakukan pengukuran phallus secara benar					
5.	Periksa pengukuran orificium eksterna					
6.	Periksa kelainan lain selain organ kelamin					
7.	Periksa antropometri: BL/BB, tinggi duduk, proporsi tubuh					
8.	Tanda pubertas sekunder					
9.	Skala Prader					
III.	PEMERIKSAAN PENCITRAAN DAN LABORATORIUM					
1.	USG abdomen dan pelvis					

2.	MRI dan CT scan					
3.	Genitogram					
4.	Pemeriksaan kromosom					
5.	Elektrolit					
6.	21 hidoksi progesteron					
7.	Uji hCG					
8.	FSH dan LH					
IV.	DIAGNOSIS					
1.	DSD					
2.	Diagnosa banding 1. 46,XY DSD 2. 46,XX DSD 3. Ovotestikular DSD 4. 46,XX testikular DSD 5. 46,XY <i>Complete gonadal</i> 6. Disgenesis					
V.	Penyebab utama DSD					
	1. Ovarium HAK Defisiensi aromatase plasenta Sumber virilisasi dari maternal 2. Testis Hipoplasia sel Leydig Defek biosintesis testosteron Defisiensi 5 α-reduktase Insensitivitas androgen 3. Ovarium dan testis Ovotestikular DSD (<i>True hermaphroditism</i>) 4. Disgenesis gonad Sindrom Denys-Drash & Frasier Sindrom Smith-Lemli-Opitz Dwarfism Kamptomelik					
VI.	Penentuan jenis kelamin					
	• Penyebab tersering DSD • Potensi fertilitas • Kemampuan fungsi organ kelamin yang normal • Fungsi endokrin • Perubahan maglinansi pada DSD • Konseling psikologi anak dan orangtua • Pembedahan					

DAFTAR TILIK

Berikan tanda ✓ dalam kotak yang tersedia bila keterampilan/tugas telah dikerjakan dengan memuaskan, dan berikan tanda ✕ bila tidak dikerjakan dengan memuaskan serta T/D bila tidak dilakukan pengamatan.

✓	Memuaskan	Langkah/ tugas dikerjakan sesuai dengan prosedur standar atau penuntun.
✕	Tidak memuaskan	Tidak mampu untuk mengerjakan langkah/ tugas sesuai dengan prosedur standar atau penuntun.
T/D	Tidak diamati	Langkah, tugas atau ketrampilan tidak dilakukan oleh peserta latih selama penilaian oleh pelatih.

Nama peserta didik :	Tanggal :
Nama pasien :	No Rekam Medis :

DAFTAR TILIK DSD

No.	Langkah / kegiatan yang dinilai	Hasil penilaian		
		Memuaskan	Tidak memuaskan	Tidak diamati
I.	ANAMNESIS			
1.	Sikap profesionalisme: – Menunjukkan penghargaan – Empati – Kasih sayang – Menumbuhkan kepercayaan – Peka terhadap kenyamanan pasien – Memahami bahasa tubuh			
2.	Menarik kesimpulan mengenai faktor-faktor DSD.			
II.	PEMERIKSAAN JASMANI			
1.	Sikap profesionalisme: – Menunjukkan penghargaan – Empati – Kasih sayang – Menumbuhkan kepercayaan – Peka terhadap kenyamanan pasien – Memahami bahasa tubuh			
2.	Menentukan kesadaran			
3.	Menentukan kesan sakit			
4.	Penilaian tanda vital			
5.	Penilaian skala Prader			
6.	Penilaian severitas dan komplikasi.			

III.	USULAN PEMERIKSAAN LABORATORIUM			
	Ketrampilan dalam memilih rencana pemeriksaan laboratorium untuk menegakkan diagnosis dan etiologi.			
IV.	DIAGNOSIS			
	Ketrampilan dalam memberikan argumen dari diagnosis kerja yang ditegakkan.			
	Menilai severitas dan komplikasi.			
V.	TATALAKSANA PENGELOLAAN			
1.	Menegakkan diagnosis.			
2.	Pemilihan tatalaksana dan jenis obat, dosis, lama pemberian, dan pemantauan efek samping obat.			
3.	Melakukan rujukan bedah untuk tindakan selanjutnya/ rekontruksi.			
4.	Melakukan konseling rujukan. – Psikologi – Pembedahan/komplikasi.			

Peserta dinyatakan ☐ Layak ☐ Tidak layak melakukan prosedur	Tanda tangan pembimbing (Nama jelas)
--	--

Tanda tangan peserta didik

PRESENTASI

- *Power points*
- Lampiran : skor, dll

(Nama jelas)

Kotak komentar
