

TINJAUAN PUSTAKA

Ambiguous Genitalia

Hasroni Faturrahman¹

¹ Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan

Email korespondensi: hasronif@gmail.com

Abstrak: *Ambiguous Genitalia* atau Gangguan perkembangan seks (*Disorders of Sex Development/DSD*) adalah suatu kelainan kongenital yang ditandai dengan perkembangan yang tidak biasa pada tingkat kromosom, gonad, atau anatomi organ seksual. Insiden genitalia yang tidak jelas diperkirakan sekitar 1 dari 4500–5500 kelahiran. *Cytogenetic Central Registry* menyatakan bahwa prevalensi wanita dengan kromosom XY adalah 6,4 dari 100.000 kelahiran hidup. Pemeriksaan penunjang pada DSD mencakup analisis kromosom, pemeriksaan kadar hormon, seperti LH, FSH, testosteron, dihidrotestosteron, serta pencitraan yang meliputi USG, genitogram, serta pemeriksaan MRI untuk melihat struktur Mullerian. Tata laksana meliputi terapi medis, pembedahan, terapi pengganti steroid seks, penentuan jenis kelamin, dan dukungan psikososial.

Kata Kunci: ambiguous genitalia, DSD, gangguan perkembangan seks

PENDAHULUAN

Ambiguous Genitalia atau Gangguan Perkembangan Seks (*Disorders of Sex Development/DSD*) adalah suatu kelainan kongenital yang ditandai dengan perkembangan yang tidak biasa pada tingkat kromosom, gonad, atau anatomi organ seksual. Insiden genitalia yang tidak jelas diperkirakan sekitar 1 dari 4500–5500 kelahiran.(1)

Cytogenetic Central Registry menyatakan bahwa prevalensi wanita dengan kromosom XY adalah 6,4 dari 100.000 kelahiran hidup. Prevalensi ketidakpekaan androgen adalah 4,1 dari 100.000 bayi yang lahir dengan rata-rata usia diagnosis 7,5 tahun. Prevalensi disgenesis gonad XY adalah 1,5 per 100.000 kelahiran hidup wanita dengan rata – rata usia diagnosis 17 tahun.(2)

Banyak masalah yang timbul dalam mengelola gangguan perkembangan seksual, seperti menentukan penugasan jenis kelamin dan memutuskan apakah akan melakukan operasi elektif untuk menciptakan genitalia yang lebih jelas dan hasil jangka panjang mengenai masalah kesehatan, sosial, dan kesehatan mental serta kesejahteraan. Remaja dengan genitalia yang tidak jelas dan genitalia yang tidak biasa mungkin menjalani pemeriksaan genital yang berulang-ulang sepanjang masa bayi, anak-anak, dan remaja, dengan potensi untuk meningkatkan kecemasan dan trauma.(2)

Mendiagnosis seorang anak dengan ketidakjelasan seksual sering menyebabkan stres pada orang tua. Tingkat stres dan strategi *coping* orang tua dipengaruhi oleh waktu diagnosis, jenis penyakit, keparahan, penyebab, perubahan mental dan perilaku, serta pengobatan.(3)

Pemeriksaan penunjang pada DSD mencakup analisis kromosom, pemeriksaan kadar hormon, seperti LH, FSH, testosteron, dihidrotestosteron, serta pencitraan yang meliputi USG, genitogram, serta pemeriksaan MRI untuk melihat struktur Mullerian. Pada beberapa kasus dapat dilakukan prosedur endoskopi dan laparoskopi. Analisis kromosom merupakan pemeriksaan awal yang harus dilakukan pada DSD dan sebaiknya menggunakan teknik karyotyping untuk menilai kelainan struktur kromosom secara lebih baik.(4) Pemeriksaan penunjang lain, seperti analisis

DNA, mampu mendeteksi mutasi gen reseptor HCG atau LH pada DSD.(5)

Tata laksana anak dengan DSD bertujuan untuk memaksimalkan fungsi reproduksi, fertilitas, dan seksual individu. Selain itu, tata laksana juga diharapkan mampu memberikan hasil akhir fenotip dan psikososial sesuai dengan jenis kelamin yang ditetapkan. Tata laksana meliputi terapi medis, pembedahan, terapi pengganti steroid seks, penentuan jenis kelamin, dan dukungan psikososial.(4,6) Artikel ini membahas tinjauan literatur tentang *ambiguous* genitalia.

HASIL

Ambiguous genitalia adalah suatu kondisi dimana alat kelamin individu tidak terbentuk dengan sempurna sebagaimana laki-laki atau perempuan pada umumnya. Dalam istilah Bahasa Indonesia, seringkali digunakan padanan istilah kerancuan kelamin atau kelamin ganda. Istilah kelamin ganda sesungguhnya kurang tepat dan seringkali justru menimbulkan salah persepsi karena seolah individu memiliki kedua alat kelamin laki-laki dan perempuan, padahal sesungguhnya tidaklah demikian kondisinya. Di kalangan klinis medis, istilah *ambiguous* genitalia, interseks ataupun hermafrodite diganti dengan istilah baru, yakni *Disorders/ Differentiation of Sex Development* atau disingkat DSD.(6)

Penyebab penyakit ambigu genitalia, terbanyak oleh karena kelainan genetik, namun pengaruh lingkungan terutama

penggunaan obat-obat hormonal pada masa kehamilan merupakan salah satu penyebabnya. Pemakaian obat-obat hormonal yang tidak diperlukan dapat mengakibatkan paparan selama masa kehamilan sehingga mengakibatkan abnormalitas perkembangan genitalia pada akhirnya.(7)

Insiden anak dengan gangguan perkembangan seksual (DSD) adalah sekitar 1 dari 1000 hingga 4500 kelahiran hidup. Etiologi yang paling sering terjadi adalah hiperplasia adrenal kongenital (CAH), diikuti oleh insensitivitas androgen dan disgenesis gonad campuran.(8)

Untuk memahami sepenuhnya keragaman dan kompleksitas gangguan perkembangan seksual, proses embriologis yang kompleks perlu ditinjau ulang. Paragraf berikut akan menguraikan dasar-dasar perkembangan seksual dan diharapkan dapat mengaitkan etiologi yang penting.(9)

Selama perkembangan awal janin, laki-laki dan perempuan memiliki organ yang sama. Fase ini berlangsung hingga 7 minggu, setelah itu perkembangan berlanjut melalui dua jalur genetik yang berbeda. (9)

Pewarisan kromosom 46, XY menyebabkan ekspresi gen SRY yang terletak pada kromosom Y. SRY dapat dianggap sebagai saklar kontrol untuk perkembangan jenis kelamin laki-laki; kemunculannya memicu efek hilir yang signifikan yang akhirnya menghasilkan pembentukan gonad khusus laki-laki. Mutasi salah arti yang pasti memberikan bukti fakta ini pada gen ini

yang menyebabkan disgenesis gonad 46, XY. Sedangkan translokasi dan ekspresinya pada individu dengan 46, XX menghasilkan genitalia laki-laki atau ambigu. (9)

Gen terpenting kedua dalam penentuan jenis kelamin laki-laki adalah faktor transkripsi SOX9. Mutasi pada gen yang sangat penting ini bertanggung jawab atas displasia karpomelik autosomal dominan yang ditandai dengan genotipe 46XY dan genitalia eksternal ambigu atau perempuan. Lebih jauh lagi, duplikasi gen ini menghasilkan genitalia laki-laki atau ambigu pada bayi 46XX. Mutasi pada berbagai faktor transkripsi lain yang mengkode gen yang mendorong diferensiasi testis juga telah dikaitkan dengan perkembangan seksual yang abnormal. NS5A1 (juga dikenal sebagai gen faktor steroidogenik 1 SF-1) merupakan pengatur utama perkembangan testis bersamaan dengan pembentukan sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal. Mutasi mengakibatkan disgenesis gonad dan adrenal pada individu dengan 46 genotipe XY dan genitalia eksternal perempuan. (9)

Demikian pula, mutasi pada gen penting lainnya yang terlibat dalam perkembangan laki-laki seperti DHH, NROB1, GATA4, ZFMP2 semuanya menyebabkan individu 46XY memiliki genitalia perempuan atau ambigu.(9)

Setelah testis berkembang, sel Sertoli mengeluarkan faktor anti-Mullerian, yang menyebabkan involusi duktus paramesonefrik (Mullerian), dan sel Leydig

menghasilkan testosteron, yang menstabilkan duktus mesonefrik (Wolffian). Defisiensi testosteron akibat defek biosintesis seperti defisiensi enzim seperti kolesterol desmolase (CYP11A1), 3 beta-hydroxysteroid dehidrogenase (HSD3B2), 17 alpha-hydroxylase (CYP17), P450 oksidoreduktase (POR), antara lain dapat muncul dengan genitalia ambigu atau mikropenis bersamaan dengan gejala insufisiensi adrenal. Fenotipe wanita yang serupa dapat dilihat tanpa adanya defisiensi reseptor adrenal, yang merupakan karakteristik sindrom insensitivitas androgen. Defisiensi hormon anti-Müllerian atau reseptornya muncul sebagai genitalia eksternal pria dengan kriptorkismus dan duktus Müllerian yang persisten.(9)

Dihidrotestosteron mengendalikan perkembangan genitalia eksterna, ditandai dengan pembesaran falus dan penyatuan lipatan urogenital untuk membentuk uretra penis. Penyatuan lipatan labio-skrotum untuk membentuk skrotum diatur oleh enzim 5 alfa-reduktase tipe 2. Kekurangan enzim ini menyebabkan laki-laki yang mengalami virilisasi rendah dengan mikropenis atau laki-laki dengan genitalia ambigu dengan testis yang berfungsi normal. (9)

Sebaliknya, individu dengan genotipe 46 XX tidak memiliki gen SRY, yang menyebabkan perkembangan gonad bipotensial menuju perkembangan ovarium. Namun, bertentangan dengan kepercayaan sebelumnya, perkembangan ovarium bukan sekadar jalur default pasif. Awalnya, ada

peningkatan ekspresi WNT4 dan RSP01, yang meningkatkan dan menstabilkan faktor transkripsi beta-catenin, yang menekan gen SOX spesifik pria. Pemeliharaan fenotipe ovarium dipromosikan oleh ekspresi gen FoxL2 dan reseptor estrogen. Mutasi pada gen ini menghasilkan disgenesis gonad 46, XX dengan BPES (blepharophimosis, ptosis, dan sindrom epicanthus inversus). Defisiensi aromatase disebabkan oleh pewarisan resesif autosomal dari mutasi pada gen CYP19A1. (9)

Tidak adanya testosteron menyebabkan involusi saluran Wolffian dan saluran Müllerian berdiferensiasi menjadi saluran telur dan rahim karena tidak adanya faktor anti-Müllerian. (9)

Genitalia eksterna berkembang menjadi fenotipe perempuan karena tidak adanya androgen. Gangguan biosintesis enzim, yang mengalihkan prekursor steroid menuju pembentukan androgen, menyebabkan virilisasi genitalia eksterna perempuan. Gangguan yang paling sering terjadi adalah karena defisiensi 21 alfa-hidroksilase, yang menyebabkan varian klasik hiperplasia adrenal kongenital yang ditandai dengan virilisasi perempuan dan potensi krisis pemborosan garam pada neonatus. Bentuk CAH yang kurang parah lainnya muncul karena defisiensi hidroksisteroid dehidrogenase, 11 beta-hidroksilase, dan p450 oksidoreduktase. Paparan androgen eksogen atau defisiensi aromatase maternal juga menyebabkan janin dengan genitalia virilisasi. (9)

Diagnosis kondisi genitalia ambigu pada neonatus melibatkan beberapa langkah penting, dimulai dengan anamnesis yang mendalam. Dalam tahap ini, informasi mengenai riwayat keluarga, termasuk kelainan genitalia, kematian neonatal, dan masalah reproduksi, harus dikumpulkan. Selain itu, paparan androgen pada ibu dan gejala seperti kegagalan tumbuh kembang, muntah, dan diare pada neonatus juga perlu ditanyakan untuk memberikan gambaran yang lebih jelas tentang kondisi pasien.(10,11)

Pemeriksaan fisik merupakan langkah selanjutnya yang krusial. Penilaian sistematis terhadap area genital eksternal harus dilakukan dengan hati-hati dan didokumentasikan dengan baik. Berbagai skala penilaian, seperti Prader, Quigley, Skor Maskulinisasi Eksternal (EMS) dan yang terbaru, Skor Genital Eksternal (EGS), digunakan untuk mengevaluasi dan mencatat temuan fisik. Pengukuran panjang phallic, kualitas korpora, serta posisi pembukaan uretra dan gonad juga harus dicatat untuk membantu dalam diagnosis.(11)

Pemeriksaan penunjang meliputi analisis darah untuk memeriksa kadar hormon dan elektrolit, serta analisis kromosom untuk menentukan kariotipe bayi. Metode seperti kariotyping dan analisis FISH digunakan untuk mendeteksi kelainan kromosom. Selain itu, pemeriksaan radiologi seperti USG diperlukan untuk mengevaluasi

anatomi genital dalam dan mendeteksi adanya kelainan struktural.(11)

Tes biokimia juga penting untuk menilai aktivitas protein yang dapat menunjukkan adanya kelainan genetik. Misalnya, skrining biokimia dapat membantu mendeteksi kondisi metabolik yang berhubungan dengan genitalia ambigu. Imaging seperti genitogram dan MRI memberikan informasi lebih lanjut tentang struktur urogenital dan membantu dalam menentukan lokasi gonad serta adanya kelainan lainnya.(11)

Secara keseluruhan, pendekatan multidisiplin dalam diagnosis genitalia ambigu sangat penting. Kombinasi anamnesis, pemeriksaan fisik, dan berbagai pemeriksaan penunjang memberikan informasi yang komprehensif untuk membantu dalam diagnosis dan manajemen kondisi ini. Dengan pemahaman yang baik tentang kondisi ini, langkah-langkah yang tepat dapat diambil untuk perawatan dan dukungan pasien.(11)

Penatalaksanaan optimal untuk DSD melibatkan tim multidisiplin yang mencakup berbagai disiplin ilmu seperti psikososial, medis, dan pembedahan. Tim ini terdiri dari neonatolog, endokrinolog, urolog, ginekolog, ahli genetik, konselor, psikiater, psikolog, perawat, dan pekerja sosial. Pendekatan kolaboratif ini penting untuk memberikan perawatan yang komprehensif dan terintegrasi bagi individu dengan DSD.(11)

Dalam lingkup penanganan psikososial, *gender assignment* dan *reassignment*

menjadi fokus utama. Penentuan identitas kelamin sebaiknya dilakukan pada masa neonatus untuk menghindari dampak negatif pada perkembangan anak. Penundaan dalam penentuan jenis kelamin dapat mempengaruhi prognosis dan pilihan terapi, termasuk terapi hormonal dan pembedahan di masa depan. Manajemen informasi yang baik kepada anak dan orangtua juga sangat penting untuk mendukung pemahaman dan penerimaan kondisi DSD.(10)

Penanganan medikamentosa berfokus pada terapi hormonal yang diperlukan untuk memulai maturasi pubertas. Terapi ini harus dilakukan sesuai dengan kebutuhan individu, dan penundaan dalam pemberian terapi dapat mengakibatkan keterlambatan perkembangan genitalia dan fungsi seksual. Dalam kasus tertentu seperti *congenital adrenal hyperplasia* (CAH), pengobatan dengan glukokortikoid dan hormon retensi garam juga diperlukan untuk mendukung kesehatan pasien.(11)

Tindakan pembedahan, seperti genitoplasti, dilakukan setelah diagnosis ditegakkan dan bertujuan untuk memperbaiki fungsi organ genitalia. Pemilihan waktu dan jenis pembedahan harus dilakukan dengan hati-hati, mempertimbangkan aspek psikososial dan kebutuhan pasien. Meskipun ada perdebatan mengenai usia yang tepat untuk melakukan pembedahan, tujuan utama adalah untuk mengembalikan fungsi organ dan menghindari stigma sosial.(11)

Secara keseluruhan, penatalaksanaan DSD melibatkan pendekatan yang terintegrasi

JURNAL IMPLEMENTA HUSADA
Jurnal.umsu.ac.id/index.php/JIH

antara aspek psikososial, medikamentosa, dan pembedahan. Ketiga aspek ini saling mendukung dan penting untuk meningkatkan kualitas hidup individu dengan DSD. Terapi pembedahan juga harus diikuti dengan manajemen psikososial dan medikamentosa yang berkelanjutan untuk memastikan hasil yang optimal dan mendukung perkembangan pasien di masa depan.(10)

Meskipun prognosnya baik, penyakit ini dikaitkan dengan morbiditas psikososial yang cukup besar. Selain itu, kondisi medis dan bedah yang terkait turut memengaruhi prognosis secara keseluruhan.(8)

Jika tidak segera ditangani, *ambiguous genitalia* dapat meningkatkan risiko terjadinya infertilitas atau kemandulan, gangguan orgasme, kanker, gangguan psikis. Diagnosis dini sangat penting untuk mencegah morbiditas dan mortalitas neonatus. Pembedahan dan pengobatan mungkin tidak dapat mencapai fungsi seksual yang memuaskan, dan kesuburan tetap suboptimal.(9)

DISKUSI

Perkembangan organ seks laki-laki dan perempuan merupakan proses kompleks yang dipengaruhi oleh faktor genetik dan fisiologis. Ini termasuk penentuan jenis kelamin saat pembuahan, perkembangan tonjolan gonad dan diferensiasi organ internal dan eksternal. Hormon dan faktor transkripsi memainkan peran penting dalam maskulinisasi atau feminisasi organ-organ

ini sejak lahir hingga pubertas, menyoroti sifat rumit dari diferensiasi seksual.

Pada orang dewasa dengan *ambiguous genitalia* jarang menjalani intervensi bedah karena sebagian besar kasus sudah ditangani selama masa kanak-kanak atau remaja. Penanganan *ambiguous genitalia* dianjurkan dengan pendekatan multidisiplin yang mencakup evaluasi bedah dini dan rekonstruksi potensial. Intervensi dini ini bertujuan untuk meminimalkan krisis identitas dan meredakan kecemasan orang tua, sambil juga mempertimbangkan praktik budaya dan perkembangan sosial budaya anak.

Masih terjadi kontroversi mengenai waktu intervensi bedah, khususnya risiko salah menetapkan jenis kelamin karena kondisi seperti klitoromegali yang disebabkan oleh estrogen ibu. Ahli yang berprinsip untuk melakukan penundaan operasi beralasan bahwa hal ini memungkinkan pertumbuhan jaringan alami sehingga prosedur di masa mendatang menjadi lebih mudah. Konseling psikologis berkelanjutan dianjurkan selama periode ini untuk mendukung pasien dan keluarga mereka, dengan menekankan pentingnya keterlibatan pasien dalam keputusan pengobatan.

Laporan kasus menyoroti beberapa pelajaran mengenai pengelolaan gangguan perkembangan seksual (DSD). Laporan ini menggarisbawahi tantangan dalam menentukan jenis kelamin biologis pada neonatus dengan *ambiguous genitalia* dan dampak sosial dari penetapan jenis kelamin

JURNAL IMPLEMENTA HUSADA

Jurnal.umsu.ac.id/index.php/JIH

yang salah, seperti perundungan dan perlunya perubahan gaya hidup yang signifikan. Kecemasan yang dialami oleh pasien dan keluarga selama penundaan dalam koreksi bedah juga ditekankan, yang membutuhkan dukungan psikologis yang berkelanjutan.

Laporan ini menunjukkan bahwa investigasi terbatas yang berfokus pada area urogenital dapat bermanfaat, terutama dalam situasi dengan kemampuan diagnostik terbatas. Laporan ini menunjukkan bahwa struktur anatomi yang berkembang dengan baik dapat memfasilitasi prosedur bedah seperti vaginoplasti dan neoklitoroplasti, yang mengarah pada komplikasi pascaoperasi yang lebih sedikit dan peningkatan kepuasan pasien. Secara keseluruhan, temuan ini menganjurkan pendekatan yang cermat dan terinformasi untuk mengelola kasus DSD.

KESIMPULAN

Ambiguous genitalia adalah suatu kondisi dimana alat kelamin individu tidak terbentuk dengan sempurna sebagaimana laki-laki atau perempuan pada umumnya. Rangkaian pemeriksaan klinis mulai dari anamnesis, pemeriksaan fisik, khususnya genitalia, dilanjutkan dengan pemeriksaan penunjang, seperti analisis kromosom, pemeriksaan hormonal, hingga pencitraan perlu dilakukan untuk menentukan jenis, penyebab, dan tatalaksana DSD. Penanganan DSD perlu melibatkan tim medis yang terdiri dari beberapa dokter dan ahli dari bidang lain yang terkait. Selain tata laksana medik,

dukungan psikososial bagi anak dan orang tua juga penting agar anak memiliki kualitas hidup yang baik.

Ucapan terima kasih dapat diberikan kepada kontributor penelitian tanpa menuliskan gelar. Ucapan terima kasih ditujukan pada profesional yang memiliki kontribusi dalam penyusunan jurnal, termasuk pemberi dukungan teknis, dukungan dana dan dukungan umum dari suatu institusi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fitrianingrum I, Ediati A, Faradz SM. Strategi Coping Orangtua Yang Mempunyai Anak Dengan Disorders Of Sex Development Kromosom Seks Mosaik. *Jurnal Psikologi*. 2019 Jan 16;17(2):189.
2. Arizona P, Nining Febriyana, Budi Kristianto. Psychiatric Approach Management of Ambiguous Genitalia in Children and Teenagers. *Jurnal Psikiatri Surabaya*. 2023 May 4;12(1):1–11.
3. Roen K. Intersex or Diverse Sex Development: Critical Review of Psychosocial Health Care Research and Indications for Practice. *The Journal of Sex Research*. 2019 Jun 13;56(4–5):511–28.
4. Welni T, Fakhrurrazi F. Gangguan Perkembangan Seksual 46,XY: Sebuah Laporan Kasus dan Tinjauan Pustaka. *Journal Of The Indonesian Medical Association*. 2023 Dec 21;73(5):248–53.
5. Felicia M, Suhartono R. 46, XY DSD (Disorder of Sex Development) : Diagnosis dan Tatalaksananya. *Kedokteran UKI*. 2021;37(1).
6. Rossellini C. XXY Journey Problematika Individu Interseks Dalam Drawing Dengan Metode Autoetnografi. *Journal of Contemporary Indonesian Art*. 2020 Apr 9;6(1):1–12.
7. Purwanti A. “Disorder of Sex Development” : Problem yang dihadapi di Indonesia. *Medica Hospitalia*. 2019;4(1).
8. Mehmod KT, Rentea RM. Ambiguous Genitalia and Disorders of Sexual Differentiation. *NCBI Bookshelf*. 2023;
9. Abdelhalim A. Medscape. 2023 [cited 2025 Feb 16]. Difference (Disorders) of Sex Development (DSDs). Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1015520-overview>
10. Wahyudi I, Rodjani A. Panduan Tatalaksana Urologi Pediatrik. 2022.
11. Christa E, Fluk M, Tulay G. Ambiguous Genitalia in the Newborn. *NCBI Bookshelf*; 2023.