

SKRIPSI

**ANALISIS *PEDIGREE* DAN MANIFESTASI KLINIS
PASIEN *DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT*
(DSD) DI RSUP DR. MOHAMMAD
HOESIN PALEMBANG
TAHUN 2020 – 2023**



**TYAS CITRA KHAIRUNNISA
04011282126054**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2024

SKRIPSI

ANALISIS *PEDIGREE* DAN MANIFESTASI KLINIS PASIEN *DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT* (DSD) DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG TAHUN 2020 – 2023

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana
Kedokteran (S.Ked)**



**TYAS CITRA KHAIRUNNISA
04011282126054**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2024

HALAMAN PENGESAHAN

**ANALISIS *PEDIGREE* DAN MANIFESTASI KLINIS PASIEN
DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT (DSD) DI RSUP
DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
TAHUN 2020 – 2023**

LAPORAN AKHIR SKRIPSI

Diajukan untuk melengkapi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana
Kedokteran di Universitas Sriwijaya

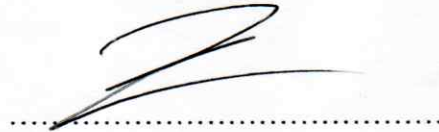
Oleh:

**TYAS CITRA KHAIRUNNISA
04011282126054**

Palembang, 5 November 2024
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

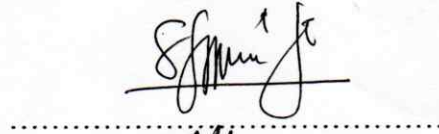
Pembimbing I

dr. Ziske Maritska, M.Si.Med
NIP. 198403262010122004



Pembimbing II

Septi Purnamasari, S.ST., M.Biomed
NIP. 198909152019032022



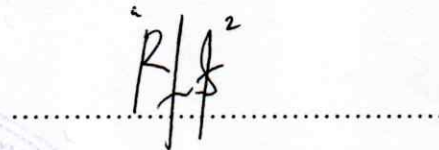
Penguji I

dr. Eka Febri Zulissetiana, M.Biomed
NIP. 198802192010122001



Penguji II

Rara Inggarsih, S.ST., M.Kes
NIP. 198908052019032017



Mengetahui,
Wakil Dekan I

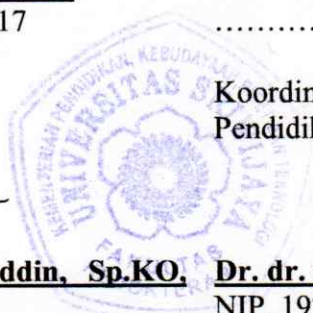


Prof. Dr. dr. Infannuddin, Sp.KO,
AIF, M.Pd.Kes
NIP. 197306131999031001

Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter



Dr. dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001



HALAMAN PERSETUJUAN

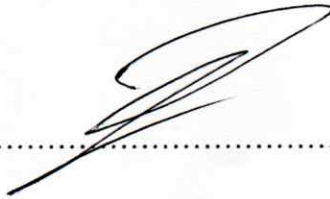
Karya tulis ilmiah berupa laporan akhir skripsi ini dengan judul “Analisis *Pedigree* dan Manifestasi Klinis Pasien *Disorders of Sex Development* (DSD) di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2020 – 2023” telah dipertahankan dihadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 5 November 2024.

Palembang, 5 November 2024

Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi


Pembimbing I

dr. Ziske Maritska, M.Si.Med
NIP. 198403262010122004



Pembimbing II

Septi Purnamasari, S.ST., M.Biomed
NIP. 198909152019032022




Penguji I

dr. Eka Febri Zulissetiana, M.Biomed
NIP. 198802192010122001

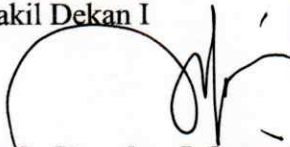


Penguji II

Rara Inggarsih, S.ST., M.Kes
NIP. 198908052019032017



Mengetahui,
Wakil Dekan I

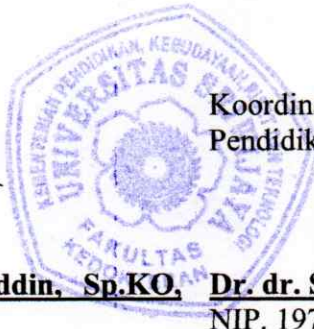


Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO,
AIF, M.Pd.Kes
NIP. 197306131999031001

Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter



Dr. dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001



HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Tyas Citra Khairunnisa
NIM : 04011282126054
Judul : Analisis *Pedigree* dan Manifestasi Klinis Pasien *Disorders of Sex Development* (DSD) di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2020 – 2023

Menyatakan bahwa skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/*plagiat*. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/*plagiat* dalam skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 5 November 2024



Tyas Citra Khairunnisa

ABSTRAK

ANALISIS *PEDIGREE* DAN MANIFESTASI KLINIS PASIEN *DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT (DSD)* DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG TAHUN 2020 – 2023.

(Tyas Citra Khairunnisa, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, 5 November 2024, 67 halaman)

Latar Belakang: *Disorders of Sex Development (DSD)* adalah kelainan kongenital yang ditandai dengan kegagalan perkembangan seks secara kromosomal, gonadal, atau anatomis dengan prevalensi 1:4500 hingga 1:5000. Diagnosis DSD masih menjadi tantangan di Indonesia karena terbatasnya akses pemeriksaan genetik khusus. Diagnosis dini dan penatalaksanaan yang tepat penting untuk meningkatkan luaran pasien. Penelitian ini bertujuan menganalisis *pedigree* dan manifestasi klinis pasien DSD sebagai alat penapisan awal DSD sebelum rujukan ke dokter spesialis kompeten.

Metode: Penelitian ini menggunakan penelitian deskriptif observasional dengan pendekatan potong lintang (*cross sectional*). Data primer diperoleh melalui wawancara pasien dan keluarga serta data sekunder dari data rekam medis RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2020 – 2023.

Hasil: Dari 31 sampel yang memenuhi kriteria inklusi, kelompok usia terbanyak yang datang berobat adalah *infancy* (29%) dan sebagian besar pasien berjenis kelamin perempuan (51,6%). Temuan klinis dan keluhan terbanyak adalah klitoromegali (16,1% dan 19,4%). Pola pewarisan autosomal resesif ditemukan pada 22,5% kasus, riwayat konsanguinitas 3,2%, riwayat keluarga dengan kondisi yang sama 12,9%, riwayat keluarga meninggal di usia balita 22,6%, dan riwayat abortus berulang 16,1%.

Kesimpulan: Penelitian ini menunjukkan variasi manifestasi klinis dan temuan penting dalam analisis *pedigree* pasien DSD. Penelitian ini menunjukkan variasi manifestasi klinis dan temuan penting dalam analisis *pedigree* pasien DSD. Pola pewarisan yang paling banyak ditemukan adalah pola pewarisan autosomal resesif. Klitoromegali merupakan keluhan utama dan manifestasi klinis terbanyak yang mendorong pasien mencari pertolongan.

Kata Kunci: *Disorders of Sex Development*, DSD, analisis *pedigree*, manifestasi klinis

ABSTRACT

PEDIGREE ANALYSIS AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF PATIENTS WITH DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT (DSD) AT RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG 2020 – 2023.

(Tyas Citra Khairunnisa, Faculty of Medicine, Sriwijaya University, November 5 2024, 67 pages)

Background: Disorders of Sex Development (DSD) is a congenital disorder marked by chromosomal, gonadal, or anatomical abnormalities in sex development with a prevalence of 1:4500 to 1:5000. DSD diagnosis remains a challenge in Indonesia due to limited access to specialized genetic testing. Early diagnosis and appropriate management are important to improve patient outcomes. This study aims to analyze DSD patients' pedigree and clinical manifestations as an early screening tool before referral to a specialist.

Methods: This descriptive observational research used a cross-sectional approach. Primary data were obtained through interviews with patients and their families, while secondary data were collected from medical records at Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang from 2020 to 2023.

Results: Among 31 samples that met the inclusion criteria, the largest age group for treatment was infancy (29%), with females representing 51.6% of cases. The most common clinical finding and complaint was clitoromegaly (16.1% and 19.4%). An autosomal recessive inheritance pattern was observed in 22.5% of cases. Family history revealed consanguinity in 3.2% of patients, a similar condition in 12.9%, infant death in 22.6%, and recurrent abortions in 16.1%.

Conclusion: This study showed variations in clinical manifestations and significant findings in pedigree analysis of DSD patients. The most common inheritance pattern is the autosomal recessive inheritance pattern. Clitoromegaly was the main complaint and the most common clinical manifestation that prompted patients to seek medical attention.

Keywords: Disorders of Sex Development, DSD, pedigree analysis, clinical manifestations

RINGKASAN

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER, FAKULTAS KEDOKTERAN,
UNIVERSITAS SRIWIJAYA

Karya tulis ilmiah berupa skripsi, 5 November 2024

Tyas Citra Khairunnisa; Dibimbing oleh dr. Ziske Maritska, M.Si.Med dan Septi Purnamasari, S.ST., M.Biomed

Medicine, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xix + 67 halaman, 14 tabel, 9 gambar

Disorders of sex development (DSD) merupakan kelainan bawaan lahir yang ditandai dengan kegagalan perkembangan seks baik secara kromosomal, gonadal, atau anatomis. Genitalia ambigu merupakan salah satu manifestasi tersering DSD yang seharusnya dapat dikenali sejak masa neonatus, tetapi tidak seluruh pasien DSD terdiagnosis awal karena tidak adanya pedoman dalam diagnosis dan manajemen DSD. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian mengenai analisis *pedigree* dan manifestasi klinis pasien DSD yang diharapkan akan menjadi acuan dalam penapisan awal kasus DSD.

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel penelitian ini merupakan pasien yang telah didiagnosis DSD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2020 – 2023 yang berjumlah 31 orang. Teknik pengambilan sampel dilakukan menggunakan teknik *simple random sampling*. Teknik analisis data secara univariat dan disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi untuk data yang bersifat kategorik serta narasi untuk menginterpretasikan data tersebut.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa keluhan utama dan manifestasi klinis pasien DSD tersering berupa klitoromegali karena kelainan genitalia eksterna membuat keluarga kesulitan dalam menentukan jenis kelamin anak sehingga cepat dibawa ke rumah sakit untuk mendapatkan diagnosis, penjelasan, dan tatalaksana. Anak-anak kelompok usia *infancy* (28 hari – 1 tahun) paling banyak dibawa ke rumah sakit karena kondisi DSD tidak cepat dikenali baik oleh orang tua, keluarga, hingga tenaga kesehatan sendiri. Jenis kelamin perempuan merupakan jenis kelamin terbanyak pasien DSD datang mencari pengobatan. Pola pewarisan terbanyak pasien DSD yang ditemukan adalah pola pewarisan autosomal resesif. Kondisi keluarga yang paling sering ditemui pada sampel berdasarkan analisis *pedigree* adalah anggota keluarga yang meninggal di usia balita dimana tujuh dari 31 pasien memiliki riwayat tersebut. Berdasarkan riwayat keluarga yang meninggal di usia balita menunjukkan kecurigaan terjadinya abnormalitas kromosom, kegagalan perkembangan, hingga krisis adrenal yang terjadi pada anak tersebut, tetapi diagnosis belum tegak saat anak masih hidup.

Dapat disimpulkan bahwa anak-anak dengan kecurigaan klitoromegali, genitalia ambigu, muntah, memiliki riwayat keluarga dengan kondisi yang sama, pernikahan sedarah, keluarga yang meninggal di usia balita, dan keguguran berulang harus dirujuk ke layanan sekunder atau tersier untuk mendapatkan pemeriksaan lebih lanjut dan penegakkan diagnosis pasti. Saran dari penelitian ini adalah pedoman manajemen dan diagnosis DSD sebaiknya dibuat sehingga memudahkan tenaga kesehatan pembantu persalinan atau tenaga kesehatan layanan primer untuk melakukan penapisan awal pada anak-anak dengan kecurigaan DSD dan selanjutnya dirujuk untuk meningkatkan luaran serta menurunkan angka mortalitas pasien.

Kata Kunci : Disorders of sex development, DSD, analisis *pedigree*, manifestasi klinis
Sosial Kepustakaan : 89

SUMMARY

MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE, SRIWIJAYA UNIVERSITY
Scientific paper in the form of a thesis, November 5, 2024

Tyas Citra Khairunnisa; Mentored by dr. Ziske Maritska, M.Si.Med and Septi Purnamasari, S.ST., M.Biomed

Medicine, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xix + 67 pages, 14 tables, 9 figures

Disorders of sex development (DSD) is a congenital disorder characterized by failure of sex development either chromosomally, gonadally, or anatomically. Ambiguous genitalia is one of the most common manifestations of DSD that should be recognized since the neonate period, but not all DSD patients are diagnosed early due to the absence of guidelines in the diagnosis and management of DSD. Therefore, it is necessary to conduct research on pedigree analysis and clinical manifestations of DSD patients which are expected to be a reference in the initial screening of DSD cases.

This study included descriptive observational research with a cross-sectional approach. The sample of this study was 31 patients who had been diagnosed with DSD at Dr. Mohammad Hoesin Palembang Hospital for the period 2020 - 2023. The sampling technique was carried out using a simple random sampling technique. Data analysis techniques were univariate and presented in the form of frequency distribution tables for categorical data and narratives to interpret the data.

The results showed that the main complaint and the most common clinical manifestation of DSD patients was clitoromegaly because external genitalia abnormalities made it difficult for families to determine the sex of the child so they were quickly brought to the hospital for diagnosis, explanation, and management. Children in the infancy age group (28 days - 1 year) were brought to the hospital the most because DSD conditions were not quickly recognized by parents, families, and health workers themselves. Female was the most common gender of DSD patients seeking treatment. The most common inheritance pattern found in DSD patients was autosomal recessive. The most common family condition found in the sample based on pedigree analysis was a family member who died at the age of five where seven out of 31 patients had this history. Based on the family history of death in toddler age, the suspicion of chromosomal abnormalities, failure to thrive, and adrenal crisis occurred in the child, but the diagnosis was not established while the child was alive.

It can be concluded that children with suspicion of clitoromegaly, ambiguous genitalia, vomiting, family history of the same condition, inbreeding, death in toddler age, and recurrent miscarriages should be referred to secondary or tertiary

care for further examination and definitive diagnosis. The suggestion from this study is that guidelines for the management and diagnosis of DSD should be made so that it is easier for delivery health workers or primary care health workers to conduct initial screening of children with suspicion of DSD and subsequent referral to improve outcomes and reduce patient mortality.

Keywords : Disorders of sex development, DSD, pedigree analysis, clinical manifestations

Citations : 89

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Tyas Citra Khairunnisa
NIM : 04011282126054
Judul : Analisis *Pedigree* dan Manifestasi Klinis Pasien *Disorders of Sex Development* (DSD) di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2020 – 2023

Memberikan izin kepada pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 5 November 2024

Yang membuat pernyataan



Tyas Citra Khairunnisa

KATA PENGANTAR

Segala puja dan puji syukur kehadiran Allah *Subhanahu wata'ala* atas berkat dan karunia-Nya penelitian berjudul “Analisis *Pedigree* dan Manifestasi Klinis Pasien *Disorders of Sex Development* (DSD) di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2020 – 2023” ini dapat diselesaikan dengan baik. Skripsi ini disusun untuk melengkapi dan memenuhi syarat dalam menyelesaikan pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Banyak sekali kendala yang dihadapi dalam penyusunan skripsi ini, namun berkat arahan, bimbingan, dan bantuan dari berbagai pihak, maka akhirnya skripsi ini dapat terselesaikan. Oleh karena itu, dengan kerendahan dan ketulusan hati penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. Ziske Maritska, M.Si.Med dan Ibu Septi Purnamasari S.ST, M.Biomed selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam membimbing dan memberikan masukan, ide, dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
2. dr. Eka Febri Zulissetiana, M.Biomed dan Ibu Rara Inggarsih, S.ST., M.Kes selaku penguji skripsi yang telah banyak memberikan masukan dan saran yang sangat berperan penting dalam penyusunan skripsi ini.
3. Ayah dan Bunda saya yang selalu memberikan doa, dukungan, dan semangat.
4. Teman-teman saya yang telah banyak menemani, membantu, memberi semangat dan masukan, serta menemani setiap langkah dalam perjalanan penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih terdapat kekurangan. Penulis mengharapkan kritik dan saran sebagai bahan perbaikan. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak dan semoga amal baik semua pihak kepada penulis mendapat balasan dari Allah *Subhanahu wata'ala*

Palembang, 5 November 2024

Penulis



Tyas Citra Khairunnisa

NIM. 04011282126054

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
RINGKASAN	vii
SUMMARY	ix
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	xi
KATA PENGANTAR	xii
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1. Tujuan Umum.....	3
1.3.2. Tujuan Khusus.....	3
1.4. Hipotesis Penelitian	4
1.5. Manfaat Penelitian	4
1.5.1. Manfaat Teoritis	4
1.5.2. Manfaat Kebijakan/tatalaksana	4
1.5.3. Manfaat Subjek/Masyarakat.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Embriologi Organ Genitalia.....	5
2.1.1. Determinasi Organ Seks.....	5

2.1.2.	Diferensiasi Organ Seks	5
2.2.	DSD.....	8
2.2.1.	Epidemiologi	8
2.2.2.	Klasifikasi.....	9
2.2.3.	Etiologi	10
2.2.4.	Diagnosis	11
2.3.	Kerangka Teori	18
BAB III METODOLOGI PENELITIAN		19
3.1.	Jenis Penelitian.....	19
3.2.	Waktu dan Tempat Penelitian.....	19
3.3.	Populasi dan Sampel Penelitian	19
3.3.1.	Populasi	19
3.3.2.	Sampel	20
3.4.	Variabel Penelitian.....	21
3.5.	Definisi Operasional (definisi, alat ukur, cara ukur, hasil ukur).....	22
3.6.	Cara Pengumpulan Data	25
3.6.1.	Waktu Pengumpulan Data.....	25
3.6.2.	Wawancara	25
3.6.3.	Dokumentasi.....	26
3.7.	Cara Pengolahan dan Analisis Data	26
3.7.1.	Pengolahan Data	26
3.7.2.	Analisis Data	26
3.8.	Alur Kerja Penelitian	27
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		28
4.1.	Hasil	28
4.1.1.	Distribusi Pasien DSD Berdasarkan Karakteristik Sosiodemografi	29
4.1.2.	Distribusi Pasien DSD Berdasarkan Riwayat Perkawinan Sedarah Berdasarkan Analisis <i>Pedigree</i>	29
4.1.3.	Distribusi Pasien DSD Berdasarkan Riwayat Keluarga dengan Kondisi Serupa Berdasarkan Analisis <i>Pedigree</i>	30

4.1.4.	Distribusi Pasien DSD Berdasarkan Riwayat Keluarga yang Meninggal di Usia Balita Berdasarkan Analisis <i>Pedigree</i>	31
4.1.5.	Distribusi Pasien DSD Berdasarkan Riwayat Abortus Berulang pada Keluarga Berdasarkan Analisis <i>Pedigree</i>	31
4.1.6.	Distribusi Pasien DSD Berdasarkan Manifestasi Klinis Saat Pertama Kali Berobat.....	32
4.1.7.	Distribusi Pasien DSD Berdasarkan Keluhan Utama Saat Pertama Kali Berobat.....	33
4.2.	Pembahasan.....	34
4.2.1.	Distribusi Karakteristik Sosiodemografi Pasien DSD.....	34
4.2.2.	Distribusi Riwayat Konsanguinitas dalam Keluarga.....	36
4.2.3.	Distribusi Riwayat Keluarga dengan Kondisi Serupa	37
4.2.4.	Distribusi Riwayat Keluarga Meninggal di Usia Balita.....	38
4.2.5.	Distribusi Riwayat Abortus Berulang pada Keluarga	39
4.2.6.	Distribusi Manifestasi Klinis Pasien DSD	40
4.2.7.	Distribusi Keluhan Utama Pasien DSD.....	42
4.3.	Keterbatasan Penelitian.....	43
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		45
5.1.	Kesimpulan	45
5.2.	Saran	46
DAFTAR PUSTAKA		47
LAMPIRAN.....		57
BIODATA		67

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Gen-gen yang terlibat dalam diferensiasi testis dan ovarium	6
Gambar 2.2. Perkembangan organ genitalia eksterna.....	7
Gambar 2.3. Perkembangan normal organ seks dan gen-gen yang terlibat.....	8
Gambar 2.4. <i>Pedigree</i> keluarga AIS dengan pola pewarisan <i>X-linked</i>	14
Gambar 2.5. <i>Pedigree</i> keluarga dengan 46,XY dan 46,XX DSD.....	14
Gambar 2.6. Skala Prader dan Quigley untuk penilaian genitalia eksterna.....	17
Gambar 2.7. Kerangka teori	18
Gambar 3.1. Alur kerja penelitian.....	27
Gambar 4.1. Alur pengambilan data primer sampel.....	28

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Klasifikasi DSD berdasarkan consensus Chicago tahun 2006.....	9
Tabel 2.2. Gen-gen utama yang terlibat dalam kejadian DSD.....	10
Tabel 2.3. Pola pewarisan terkait gen yang terlibat pada kasus DSD.....	12
Tabel 2.4. Keragaman manifestasi klinis DSD pada setiap tingkatan usia.....	15
Tabel 2.5. <i>External Masculinization Score</i> (EMS)	17
Tabel 3.1. Definisi operasional variabel penelitian.....	22
Tabel 3.2. Waktu pengumpulan data	25
Tabel 4.1. Distribusi karakteristik sosiodemografi pasien DSD.....	29
Tabel 4.2. Distribusi pasien DSD berdasarkan riwayat perkawinan sedarah berdasarkan analisis <i>pedigree</i>	30
Tabel 4.3. Distribusi pasien DSD berdasarkan riwayat keluarga dengan kondisi yang sama berdasarkan analisis <i>pedigree</i>	30
Tabel 4.4. Distribusi pasien DSD berdasarkan riwayat keluarga yang meninggal di usia balita berdasarkan analisis <i>pedigree</i>	31
Tabel 4.5. Distribusi pasien DSD berdasarkan riwayat abortus berulang pada keluarga berdasarkan analisis <i>pedigree</i>	32
Tabel 4.6. Distribusi manifestasi klinis pasien DSD	33
Tabel 4.7. Distribusi keluhan utama pasien DSD	34

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar Penjelasan kepada Subjek Penelitian	57
Lampiran 2. Lembar Persetujuan Terlibat dalam Penelitian.....	59
Lampiran 3. Hasil Olah Data SPSS	60
Lampiran 4. Surat Permohonan Kelayakan Etik.....	62
Lampiran 5. Sertifikat Persetujuan Etik Penelitian.....	63
Lampiran 6. Sertifikat Keterangan Layak Etik.	64
Lampiran 7. Surat Keterangan Selesai Mengumpulkan Data Penelitian.....	65

DAFTAR SINGKATAN

CAH	: <i>Congenital adrenal hyperplasia</i>
PGD	: <i>Pure gonadal dysgenesis</i>
5ARD	: <i>5α-reductase deficiency</i>
SRY	: <i>Sex-determining region on the Y chromosome</i>
TDF	: <i>Testis determining factor</i>
FGF9	: <i>Fibroblast growth factor 9</i>
AMH	: <i>Anti-müllerian hormone</i>
INSL3	: <i>Insulin-like hormone 3</i>
DHT	: <i>Dihidrotestosteron</i>
AIS	: <i>Androgen insensitivity syndrome</i>
BBLR	: <i>Berat badan lahir rendah</i>
CAIS	: <i>Complete androgen insensitivity</i>
EMS	: <i>External masculinization score</i>
AR	: <i>Androgen receptor</i>
POI	: <i>Premature ovarian insufficiency</i>
MRKH	: <i>Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome</i>
AMHR	: <i>Anti-müllerian hormone receptor</i>
PMDS	: <i>Persistent Müllerian duct syndrome</i>
CHH	: <i>Congenital hypogonadotropic hypogonadism</i>
CPHD	: <i>Central pituitary hormone defect</i>
TSPYL	: <i>Testis specific Y-like</i>
GH	: <i>Growth hormone</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kelahiran anak dengan kerancuan genitalia merupakan kasus yang jarang terjadi, tetapi menjadi tantangan tersendiri bagi tenaga kesehatan. Kerancuan genitalia masih menjadi kasus tabu baik di masyarakat, keluarga, maupun agama karena kurangnya pengertian dan pemahaman tentang kondisi ini. Pasien dengan kerancuan genitalia harus mendapatkan diagnosis awal dan tatalaksana yang memadai untuk menghindari komplikasi atau komorbiditas yang dapat terjadi serta meningkatkan luaran pasien *Disorders of Sexual Development* (DSD).

Kondisi DSD dulu lebih dikenal sebagai *intersex*, *pseudohermaphroditism*, *hermaphroditism*, dan *sex reversal* sebelum akhirnya disepakati sebagai DSD berdasarkan *Chicago consensus* yang diadakan tahun 2006.¹ Berdasarkan definisi, DSD merupakan suatu kelainan kongenital yang ditandai dengan kegagalan perkembangan seks baik secara kromosomal, gonadal, atau anatomis.² DSD diketahui memiliki variasi manifestasi klinis yang beragam mulai dari ringan hingga berat, seperti hipospadia ringan, kriptorkidisme, amenore primer, *gynecomastia*, hingga infertilitas.^{1,3}

Salah satu alat penegakkan diagnosis DSD adalah pemeriksaan genetik khusus yang belum tersedia secara luas di Indonesia. Hal ini disebabkan ketersediaan akses kesehatan yang masih terbatas, harga yang mahal, dan ditambah lagi pemeriksaan genetik saja tidak selalu dapat menegakkan diagnosis DSD. Keterbatasan alat diagnostik menyebabkan jumlah diagnosis pasti DSD belum dapat dipastikan dan masih berupa estimasi, yaitu 1:4500 – 1:5000 kelahiran hidup.⁴ Hal yang sama juga terjadi di Indonesia, insiden DSD di Semarang diketahui 617 pasien terdiagnosis DSD pada periode 2004–2015 dan di Palembang 173 pasien telah didiagnosis DSD pada periode 2013–2017.^{5–8} Penapisan awal kejadian DSD melalui analisis *pedigree* dan manifestasi klinis dapat digunakan agar nantinya kejadian DSD dapat segera terdeteksi sehingga angka komorbiditas atau komplikasi

penyakit DSD dapat diturunkan. Penegakkan diagnosis DSD yang terlambat dapat menyebabkan komplikasi antara lain penyakit kardiovaskular (seperti aritmia, tromboemboli vena, hingga koarktasio aorta); penyakit metabolik (seperti obesitas, dislipidemia, dan diabetes); penyakit gastrointestinal (seperti perlemakan hati, hepatitis, dan penyakit Crohn's); hingga keganasan (*carcinoma in-situ* (CIS), seminoma, dan gonadoblastoma).^{9,10}

Penelusuran *pedigree* dapat memberi gambaran mengenai pola pewarisan sifat tertentu yang menjadi karakteristik kejadian DSD dengan menanyakan riwayat perkawinan sedarah. Penelitian-penelitian sebelumnya mengungkapkan bahwa perkawinan sedarah akan meningkatkan risiko kejadian penyakit genetik dengan bertemunya alel resesif antara dua individu melalui pola pewarisan autosomal resesif seperti pada kejadian *congenital adrenal hyperplasia* (CAH) dan defisiensi 5α -reduktase.^{11,12} Tenaga kesehatan juga perlu menelusuri riwayat keluarga dengan kondisi serupa karena risiko kejadian DSD meningkat jika didapatkan ambiguitas genital pada garis keturunannya. Riwayat abortus berulang juga dapat ditanyakan mengingat kelainan kromosom pada pasien DSD menyebabkan kegagalan pembelahan baik pada saat proses preimplantasi, prenatal, atau postnatal yang menyebabkan abortus spontan.^{13,14}

Telah terdapat penelitian sebelumnya yang menjadikan identifikasi manifestasi klinis sebagai alat penapisan awal diagnosis DSD.¹¹ Namun, penelitian yang menggunakan analisis *pedigree* dan manifestasi klinis sebagai alat penapisan awal diagnosis DSD belum pernah dilakukan, khususnya di Indonesia. Sehingga dengan adanya penelitian ini, diharapkan pada akhirnya kejadian-kejadian DSD dapat segera terdeteksi terutama pada fasilitas kesehatan primer dan pasien-pasien akan mendapatkan intervensi lebih awal.

Berdasarkan penjabaran di atas, penelitian ini diharapkan dapat menjadikan penelusuran *pedigree* tiga generasi dan pemeriksaan fisik sebagai alat dalam menapis kejadian DSD lebih awal, menyingkirkan diagnosis banding, dan merujuk pasien ke dokter spesialis kompeten untuk mendapatkan intervensi lebih dini sehingga dapat menurunkan risiko komplikasi atau komorbiditas yang mungkin terjadi.

1.2. Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah pada penelitian ini ialah “Bagaimana analisis *pedigree* dan manifestasi klinis pasien DSD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2020 – 2023?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menganalisis *pedigree* dan manifestasi klinis pasien-pasien DSD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2020 – 2023.

1.3.2. Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Mengidentifikasi karakteristik sosiodemografi (usia dan jenis kelamin saat pertama kali datang berobat) pasien DSD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2020 – 2023.
2. Menganalisis *pedigree* pasien DSD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2020 – 2023.
3. Mengetahui riwayat perkawinan sedarah pada pasien DSD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2020 – 2023.
4. Mengetahui riwayat keluarga dengan kondisi serupa pada pasien DSD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2020 – 2023.
5. Mengetahui riwayat keluarga yang meninggal di usia balita pada pasien DSD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2020 – 2023.
6. Mengetahui riwayat keluarga dengan abortus berulang pada pasien DSD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2020 – 2023.
7. Mengetahui manifestasi klinis pasien-pasien DSD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2020 – 2023.
8. Mengetahui keluhan utama pasien-pasien DSD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2020 – 2023.

1.4. Hipotesis Penelitian

Analisis *pedigree* dan manifestasi klinis membantu penapisan diagnosis pasien *Disorders of Sex Development* (DSD) di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai analisis *pedigree* dan manifestasi klinis pasien DSD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2020 – 2023.

1.5.2. Manfaat Kebijakan/tatalaksana

Hasil penelitian ini dapat digunakan oleh para pemangku kebijakan fasilitas kesehatan di Indonesia untuk menjadikan analisis *pedigree* dan manifestasi klinis sebagai alat penapisan diagnosis DSD.

1.5.3. Manfaat Subjek/Masyarakat

Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk:

1. Membantu penapisan dini diagnosis DSD berdasarkan analisis *pedigree* dan manifestasi klinis.
2. Membantu memprediksi, menentukan tatalaksana, dan mencegah komplikasi DSD sehingga meningkatkan luaran pasien DSD.
3. Meningkatkan kesadaran dan pengetahuan baik akademisi dan tenaga kesehatan mengenai DSD.

DAFTAR PUSTAKA

1. Acién P, Acién M. Disorders of Sex Development: Classification, Review, and Impact on Fertility. *J Clin Med* [Internet]. 2020;9:3555. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/11/3555>
2. Gomes NL, Chetty T, Jorgensen A, Mitchell RT. Disorders of Sex Development—Novel Regulators, Impacts on Fertility, and Options for Fertility Preservation. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020;21:2282. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/7/2282>
3. Wan Y, Yu R, Luo J, Huang P, Zheng X, Sun L, et al. A novel DEAH-box helicase 37 mutation associated with differences of sex development. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023;14:1059159. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2023.1059159/full>
4. García-Acero M, Moreno O, Suárez F, Rojas A. Disorders of Sexual Development: Current Status and Progress in the Diagnostic Approach. *Curr Urol* [Internet]. 2020;13:169–78. Available from: <https://journals.lww.com/10.1159/000499274>
5. Purwanti A. “Disorder Of Sex Development” : Problem yang Dihadapi di Indonesia. *Medica Hospitalia*. 2016;4.
6. Juniarto AZ, Van Der Zwan YG, Santosa A, Hersmus R, De Jong FH, Olmer R, et al. Application of the new classification on patients with a disorder of sex development in Indonesia. *Int J Endocrinol*. 2012;2012.
7. Listyasari NA, Santosa A, Juniarto AZ, Faradz SMH. Multidisciplinary Management of Disorders of Sex Development in Indonesia, A Prototype for Developing Country. *Journal of Biomedicine and Translational Research*. 2017;
8. Maritska Z, Saputro E, Pangestu R, Faulinza E, Sakinah M, Pranandita F, et al. Current status of disorders of sexual development in Indonesia. *Advances in Human Biology*. 2022;12:210.

9. Falhammar H, Claahsen-van der Grinten H, Reisch N, Slowikowska-Hilczer J, Nordenström A, Roehle R, et al. Health status in 1040 adults with disorders of sex development (DSD): a European multicenter study. *Endocr Connect*. 2018;7:466–78.
10. Kathrins M, Kolon TF. Malignancy in disorders of sex development. *Transl Androl Urol*. 2016;5:794–8.
11. Khanna K, Sharma S, Gupta D. A clinical approach to diagnosis of ambiguous genitalia. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2019;24:162.
12. Ben-Omran T, Al Ghanim K, Yavarna T, El Akoum M, Samara M, Chandra P, et al. Effects of consanguinity in a cohort of subjects with certain genetic disorders in Qatar. *Mol Genet Genomic Med* [Internet]. 2020;8:e1051. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mgg3.1051>
13. Daniel A, Milani Q, Tadi P. Genetics, Chromosome Abnormalities. *StatPearls* [Internet]; 2023.
14. Pandith AA, Manzoor U, Amin I, Dil-Afroze, Ahmad A, Rashid M, et al. High incidences of chromosomal aberrations and Y chromosome micro-deletions as prominent causes for recurrent pregnancy losses in highly ethnic and consanguineous population. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;305:1393–408.
15. Felicia M, Suhartono R. 46,XY Disorder of Sex Development (DSD): Diagnosis dan Tatalaksananya. *Majalah Kedokteran UKI 2021* [Internet]. 2021 [cited 2024 May 2];XXXVII:27–9. Available from: <http://repository.uki.ac.id/5588/1/46XYDSDDiagnosisdanTatalaksananya.pdf>
16. Sadler TW. Sistem Urogenital. In: *Langman's Medical Embryology*. 2012. p. 232–59.
17. Agustinus, I'tishom R, Pramesti MD. *Biologi Reproduksi Pria*. Vol. I. 2018. 2–5 p.
18. Velkey JM, Hall AHS, Robboy SJ. Normal Vulva: Embryology, Anatomy, and Histology. In: *Vulvar Pathology*. Springer New York; 2015. p. 3–17.
19. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol* [Internet]. 2006;2:148–62.

Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477513106000581>

20. Kremen J, Chan YM, Swartz JM. Recent findings on the genetics of disorders of sex development. Vol. 27, *Current Opinion in Urology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 1–6.
21. Ahmed F, Kyriakou A, Tobias E, Lucas-Herald A, McGowan R. Disorders of sex development: advances in genetic diagnosis and challenges in management. *Adv Genomics Genet*. 2015;165.
22. Palmsten K, Chambers CD. Hypospadias: One Defect, Multiple Causes, Acting Through Shared Pathways. *Curr Epidemiol Rep*. 2015;2:13–22.
23. Van Zutphen AR, Werler MM, Browne MM, Romitti PA, Bell EM, McNutt LA, et al. Maternal hypertension, medication use, and hypospadias in the national birth defects prevention study. *Obstetrics and Gynecology*. 2014;123:309–17.
24. Délot EC, Papp JC, Délot EC, Fox M, Grody W, Lee H, et al. Genetics of Disorders of Sex Development: The DSD-TRN Experience. Vol. 46, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2017. p. 519–37.
25. Eggers S, Sadedin S, van den Bergen JA, Robevska G, Ohnesorg T, Hewitt J, et al. Disorders of sex development: Insights from targeted gene sequencing of a large international patient cohort. *Genome Biol*. 2016;17.
26. Bashamboo A, McElreavey K. Consanguinity and Disorders of Sex Development. *Hum Hered* [Internet]. 2014;77:108–17. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/360763>
27. Puffenberger EG, Hu-Lince D, Parod JM, Craig DW, Dobrin SE, Conway AR, et al. Mapping of sudden infant death with dysgenesis of the testes syndrome (SIDDT) by a SNP genome scan and identification of TSPYL loss of function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:11689–94.
28. Amolo P, Laigong P, Omar A, Drop S. Etiology and clinical presentation of disorders of sex development in kenyan children and adolescents. *Int J Endocrinol*. 2019;2019.

29. Guerrero-Fernández J, Azcona San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castaño González LA, et al. Management guidelines for disorders/different sex development (DSD). *Anales de Pediatría (English Edition)* [Internet]. 2018;89:315.e1-315.e19. Available from: <https://www.analesdepediatría.org/en-management-guidelines-for-disorders-different-sex-articulo-S2341287918301637>
30. Batista RL, Yamaguchi K, Rodrigues A di S, Nishi MY, Goodier JL, Carvalho LR, et al. Mobile DNA in Endocrinology: LINE-1 Retrotransposon Causing Partial Androgen Insensitivity Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2019;104:6385–90. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00144>
31. Kim GJ, Sock E, Buchberger A, Just W, Denzer F, Hoepffner W, et al. Copy number variation of two separate regulatory regions upstream of SOX9 causes isolated 46,XY or 46,XX disorder of sex development. *J Med Genet*. 2015;52:240–7.
32. Brain CE, Creighton SM, Mushtaq I, Carmichael PA, Barnicoat A, Honour JW, et al. Holistic management of DSD. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010;24:335–54. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521690X10000254>
33. Erdoğan S, Kara C, Uçaktürk A, Aydın M. Etiological classification and clinical assessment of children and adolescents with disorders of sex development. *JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2011;3:77–83.
34. Dar SA, Nazir M, Lone R, Sameen D, Ahmad I, Wani WA, et al. Clinical spectrum of disorders of sex development: A cross-sectional observational study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22:774–9.
35. Wisniewski AB, Krishnan S. Ambiguous Genitalia in the Newborn. *Endotext Endocrinology Book*. 2012;
36. Khanna K, Sharma S, Gupta D. A clinical approach to diagnosis of ambiguous genitalia. *J Indian Assoc Pediatr Surg* [Internet]. 2019;24:162. Available from: <http://www.jiaps.com/text.asp?2019/24/3/162/259764>

37. Flück CE, Güran T. Ambiguous Genitalia in the Newborn. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279168/>
38. Verri A, Cremante A, Clerici F, Destefani V, Radicioni A. Klinefelter's syndrome and psychoneurologic function. *Mol Hum Reprod.* 2010;16:425–33.
39. Gravholt CH. Turner syndrome and the heart: cardiovascular complications and treatment strategies. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2002;2:401–13.
40. Alkhzouz C, Bucerzan S, Miclaus M, Mirea AM, Miclea D. 46,XX DSD: Developmental, Clinical and Genetic Aspects. *Diagnostics.* 2021;11:1379.
41. Cussen L, McDonnell T, Bennett G, Thompson CJ, Sherlock M, O'Reilly MW. Approach to androgen excess in women: Clinical and biochemical insights. Vol. 97, *Clinical Endocrinology.* John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 174–86.
42. Gürbüz F, Alkan M, Çelik G, Bişgin A, Çekin N, Ünal İ, et al. Gender Identity and Assignment Recommendations in Disorders of Sex Development Patients: 20 Years' Experience and Challenges. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020;12:347–57.
43. Amolo P, Laigong P, Omar A, Drop S. Etiology and Clinical Presentation of Disorders of Sex Development in Kenyan Children and Adolescents. *Int J Endocrinol.* 2019;2019:1–9.
44. Karita D, Romdhoni MF. Hubungan Usia dan Berat Badan Dengan Ukuran Lingkar Penis Anak Menggunakan O-Meter: Sirkumsisi Metode Klem. *Herb-Medicine Journal.* 2018;1.
45. Nordenström A. Puberty in individuals with a disorder of sex development. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 2020;14:42–51.
46. Ediati A, Faradz SMH, Juniarto AZ, van der Ende J, Drop SLS, Dessens AB. Emotional and behavioral problems in late-identified Indonesian patients with disorders of sex development. *J Psychosom Res.* 2015;79:76–84.

47. Nordenström A. Puberty in individuals with a disorder of sex development. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 2020;14:42–51.
48. Gusmano C, Cannarella R, Crafa A, Barbagallo F, La Vignera S, Condorelli RA, et al. Congenital adrenal hyperplasia, disorders of sex development, and infertility in patients with POR gene pathogenic variants: a systematic review of the literature. *J Endocrinol Invest.* 2023;46:1–14.
49. Wizemann TM, Pardue ML. Every Cell Has a Sex. In: *Exploring the Biological Contributions to Human Health.* Washington, D.C.: National Academies Press; 2001.
50. Pignatti E, Flück CE. Adrenal cortex development and related disorders leading to adrenal insufficiency. *Mol Cell Endocrinol.* 2021;527:111206.
51. Maritska Z, Arroyantri Prananjaya B, Prilishia ZA, Parisa N, Riza S. Geographical Variations of Disorders of Sex Development (DSD) in South Sumatera Region [Internet]. Vol. 3, *Bioscientia Medicina.* 2019 Aug. Available from: www.bioscmed.com
52. Shawky RM, Elsayed SM, Zaki ME, Nour El-Din SM, Kamal FM. Consanguinity and its relevance to clinical genetics. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics.* 2013;14:157–64.
53. Khayat AM, Alshareef BG, Alharbi SF, AlZahrani MM, Alshangity BA, Tashkandi NF. Consanguineous Marriage and Its Association With Genetic Disorders in Saudi Arabia: A Review. *Cureus.* 2024;16:e53888.
54. Alswailem M, Alsagheir A, Abbas B Ben, Alzahrani O, Alzahrani AS. Molecular genetics of disorders of sex development in a highly consanguineous population. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2021;208:105736.
55. Rochmah YS, Harumsari S, Christiono S, Hutami IR, Fatimah-Muis S, Faradz SMH. Analysis of Consanguinity as Risk Factor of Nonsyndromic Cleft Lips with or without Palate. *Eur J Dent [Internet].* 2024;18:598–603. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0043-1774334>

56. Yusdiawati Y. PENYAKIT BAWAAN : KAJIAN RESIKO KESEHATAN PADA PERKAWINAN SEPUPU. *Jurnal Antropologi: Isu-Isu Sosial Budaya*. 2018;19:89.
57. Amolo P, Laigong P, Omar A, Drop S. Etiology and Clinical Presentation of Disorders of Sex Development in Kenyan Children and Adolescents. *Int J Endocrinol*. 2019;2019:1–9.
58. Genetic Alliance, District of Columbia Department of Health. Diagnosis of a Genetic Disease. In: *Understanding Genetics: A District of Columbia Guide for Patients and Health Professionals*. Washington (DC): Genetic Alliance Monographs and Guides.; 2010.
59. Krone N, Arlt W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23:181–92.
60. Cheng Y, Chen J, Zhou X, Yang J, Ji Y, Xu C. Characteristics and possible mechanisms of 46, XY differences in sex development caused by novel compound variants in NR5A1 and MAP3K1. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:268.
61. Owen MJ, Wright MS, Batalov S, Kwon Y, Ding Y, Chau KK, et al. Reclassification of the Etiology of Infant Mortality With Whole-Genome Sequencing. *JAMA Netw Open*. 2023;6:e2254069.
62. Wojcik MH, Schwartz TS, Yamin I, Edward HL, Genetti CA, Towne MC, et al. Genetic disorders and mortality in infancy and early childhood: delayed diagnoses and missed opportunities. *Genet Med*. 2018;20:1396–404.
63. McCann-Crosby B. Ambiguous Genitalia: Evaluation and Management in the Newborn. *Neoreviews*. 2016;17:e144–53.
64. Ahmed SF, Rodie M. Investigation and initial management of ambiguous genitalia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24:197–218.
65. van den Berg MMJ, van Maarle MC, van Wely M, Goddijn M. Genetics of early miscarriage. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2012;1822:1951–9.

66. Pal AK, Ambulkar PS, Waghmare JE, Wankhede V, Shende MR, Tarnekar AM. Chromosomal Aberrations in Couples with Pregnancy Loss: A Retrospective Study. *J Hum Reprod Sci.* 2018;11:247–53.
67. Gomez R, Hafezi N, Amrani M, Schweiger S, Dewenter MK, Thomas P, et al. Genetic findings in miscarriages and their relation to the number of previous miscarriages. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;303:1425–32.
68. Melo P, Dhillon-Smith R, Islam MA, Devall A, Coomarasamy A. Genetic causes of sporadic and recurrent miscarriage. Vol. 120, *Fertility and Sterility.* Elsevier Inc.; 2023. p. 940–4.
69. Hyde KJ, Schust DJ. Genetic Considerations in Recurrent Pregnancy Loss. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5:a023119–a023119.
70. Rocca MS, Ortolano R, Menabò S, Baronio F, Cassio A, Russo G, et al. Mutational and functional studies on NR5A1 gene in 46,XY disorders of sex development: identification of six novel loss of function mutations. *Fertil Steril.* 2018;109:1105–13.
71. Liu QS, Zhu XC, Ma Q, He C, Shao JL. A de novo derivative Y chromosome (partial Yq deletion and partial duplication of Yp and Yq) in a female with disorders of sex development. *Clin Case Rep.* 2018;6:1671–6.
72. Tannour-Louet M, Han S, Corbett ST, Louet JF, Yatsenko S, Meyers L, et al. Identification of De Novo Copy Number Variants Associated with Human Disorders of Sexual Development. *PLoS One.* 2010;5:e15392.
73. Srivastava P, Bamba C, Chopra S, Rohilla M, Chaudhry C, Kaur A, et al. Identification of genetic alterations in couples and their products of conceptions from recurrent pregnancy loss in North Indian population. *Front Genet.* 2023;14.
74. Ben-Omran T, Al Ghanim K, Yavarna T, El Akoum M, Samara M, Chandra P, et al. Effects of consanguinity in a cohort of subjects with certain genetic disorders in Qatar. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8:e1051.
75. Kalfa N, Philibert P, Werner R, Audran F, Bashamboo A, Lehors H, et al. Minor hypospadias: the “tip of the iceberg” of the partial androgen insensitivity syndrome. *PLoS One.* 2013;8:e61824.

76. Fulare S, Deshmukh S, Gupta J. Androgen Insensitivity Syndrome: A rare genetic disorder. *Int J Surg Case Rep.* 2020;71:371–3.
77. Giampietro P, Raggio C, Dobrin S, Zhao C, Dorshorst D, Weber J, et al. Identification of a novel region for AIS on chromosome 12p with an autosomal recessive and dominant model of inheritance. 2008. 629–630 p.
78. Rochmah N, Faizi M, Kusumastuti NP, Samadhi LFM, Deakandi WY. Diagnosis and Management of Adrenal Crisis in 46XX Congenital Adrenal Hyperplasia Infant. *Folia Medica Indonesiana.* 2022;58:273–9.
79. Mohsin F, Mahbuba S, Jasim S, Islam N, Nahar J, Akhter S, et al. Clinical Presentation of Congenital Adrenal Hyperplasia in Children: Experience in a Tertiary Care Hospital of Bangladesh. *Mymensingh Med J.* 2022;31:725–32.
80. Abokifa AM, Badawy RI El, Anwar HW, El Sagheer YE. Disorders of Sexual Development in Proximal Hypospadias in Children. Vol. 77, *The Egyptian Journal of Hospital Medicine.* 2019.
81. Naroji S, Gomez-Lobo V, Finlayson C. Primary Amenorrhea and Differences of Sex Development. *Semin Reprod Med.* 2022;40:016–22.
82. Reddy Danda VS, Sreedevi P, Arun G, Rao PS. Growth Hormone Treatment in Turner’s Syndrome: A Real World Experience. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21:378–81.
83. Shawky RM, Nour El-Din SM. Profile of disorders of sexual differentiation in the Northeast region of Cairo, Egypt. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics.* 2012;13:197–205.
84. Beck M de S El, Germano CW, Barros BA, Andrade JGR, Guaragna-Filho G, Paula GB, et al. Why pediatricians need to know the disorders of sex development: experience of 709 cases in a specialized service. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96:607–13.
85. Rochmah N, Faizi M, Andriani IR, Pasulu SS. Case Report: Medical Aspect, Growth, and Quality of Life in Children with 46,XX Testicular Disorder of Sex Development (DSD). *Folia Medica Indonesiana.* 2018;54:228.

86. Grace K, Guerrero-Gonzalez H, Estrada SC. Disorders of Sex Development: A 5-year Review of Patients at a Tertiary Care Hospital. 2020.
87. Siregar AAT, Dastamuar S, Theodorus T, Hendry M. Prevalence of hypospadias patients with undescended testis. *International Journal of Public Health Science (IJPHS)*. 2019;8:158.
88. El-Sherbiny M. Disorders of sexual differentiation: II. Diagnosis and treatment. *Arab J Urol*. 2013;11:27–32.
89. Kohva E, Miettinen PJ, Taskinen S, Hero M, Tarkkanen A, Raivio T. Disorders of sex development: timing of diagnosis and management in a single large tertiary center. *Endocr Connect*. 2018;7:595–603.