

PROFIL KARAKTERISTIK FISIK PADA PASIEN CONGENITAL ADRENAL
HYPERPLASIA
DI SEMARANG



LAPORAN HASIL PENELITIAN KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi persyaratan
dalam menempuh Program S1 Fakultas Kedokteran

Disusun oleh:

FITRI

G2A 005 076

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO

SEMARANG

2009

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui oleh Pembimbing dan Ketua Penguji, Laporan Hasil Penelitian Karya Tulis Ilmiah dari:

Nama : Fitri

NIM : G2A 005 076

Fakultas : Kedokteran

Jurusan : Pendidikan Dokter

Universitas : Universitas Diponegoro

Tingkat : Program Pendidikan Sarjana

Bagian : Endokrinologi dan Sitogenetika

Judul : Profil Karakteristik Fisik Pasien *Congenital Adrenal Hyperplasia* di Semarang

Pembimbing : dr. A. Zulfa Juniarto, MSi.Med, Sp.And

Semarang, 22 Agustus 2009

Pembimbing,

Ketua Penguji,

dr. A. Zulfa Juniarto, MSi.Med, Sp.And

dr. Tri Indah Winarni, MSi.Med

NIP. 132 163 896

NIP. 132 163 892

**Profil Karakteristik Fisik pada Pasien Congenital Adrenal Hyperplasia
di Semarang**
Fitri¹⁾, A Zulfa Juniarto²⁾

ABSTRAK

Latar belakang: *Congenital Adrenal Hyperplasia* (CAH) adalah kasus paling sering dari pasien 46,XX DSD. CAH merupakan sekelompok kelainan diturunkan secara autosomal resesif akibat mutasi gen CYP 21, CYP11B1, HSD3B2, CYP17, StAR menyebabkan defisiensi enzim-enzim yang dibutuhkan dalam proses steroidogenesis pada korteks adrenal sehingga produksi hormon steroid sex (testosteron) berlebihan yang selanjutnya merubah perkembangan karakteristik seksual wanita, 46,XX menjadi ke arah laki-laki (maskulinisasi). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil karakteristik fisik pasien CAH di Semarang.

Metode: Penelitian deskriptif observasional dengan pendekatan *cross-sectional* secara retrospektif tentang karakteristik pasien CAH ditinjau dari virilisasi genitalia eksterna yang diukur dengan *Prader stage*, tinggi badan, panjang *phallus*, hiperpigmentasi dan distribusi rambut tubuh pada pasien CAH yang datang ke Tim Penyesuaian Kelamin di CEBIOR periode Februari 2004-Februari 2009.

Hasil: Dari 30 subjek penelitian, pada kelompok usia pre-pubertas didapatkan nilai jangkauan $0,48 \pm 2,062$ SD, nilai jangkauan pada kelompok usia pubertas yaitu $0,52 \pm 1,778$ SD, nilai jangkauan kelompok usia post-pubertas yaitu $-2,83 \pm 5,683$ SD. Sebagian besar (40%) memiliki *Prader stage* derajat 2. Panjang *phallus* terpendek 2,0 cm dan terpanjang 7,00 cm. Ditemukan hiperpigmentasi pada 24 pasien (80%). Didapatkan 17 (56,67%) pasien memiliki rambut pubis, 5 pasien (16,67%) memiliki rambut axilla dan tidak ada yang memiliki rambut dada.

Kesimpulan: Pada pasien CAH ditemukan pertumbuhan clitoris progresif (terbanyak dengan derajat 2 *Prader stage*), hiperpigmentasi, pertumbuhan dini rambut tubuh, pertumbuhan tinggi badan sangat cepat pada usia muda dan perawakan pendek pada usia lebih tua.

Kata kunci: *Congenital Adrenal Hyperplasia*, karakteristik fisik, virilisasi

¹⁾ Mahasiswa S1 Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²⁾ Laboratorium Sitogenetik dan Pusat Penelitian Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

**Physical Features of Congenital Adrenal Hyperplasia Patients
in Semarang
Fitri¹⁾, A Zulfa Juniarto²⁾**

ABSTRACT

Background: Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) is the commonest case on patients with, 46,XX DSD. CAH is a group of disorders inherited by autosomal recessive pattern, caused by CYP 21, CYP11B1, HSD3B2, CYP17, StAR gene mutations, and ensues a deficiency of enzymes which are needed in steroidogenesis at adrenal cortex, so the production of steroid sex hormone (testosterone) is increase which results masculinization on female, 46,XX. This research aim is to know physical features of CAH patients in Semarang

Method: An observational, descriptive study with cross-sectional approach in retrospective way is about physical features of CAH patients in a view of genitalia externa virilization which is classified with Prader stage, height, phallus length, hyperpigmentation and body hair distribution in CAH patient who attended to the Gender Assignment Team in CEBIOR from February 2004-February 2009.

Result: From 30 subjects, the range value of height in pre-pubertal age is $0,48 \pm 2,062$ SD, in pubertal age is $0,52 \pm 1,778$ SD, in post-pubertal age is $-2,83 \pm 5,683$ SD. Most of the patients (40%) met the criteria of Prader stage 2. The shortest phallus was 2,0 cm and the longest was 7,00 cm. There were 24 patients (80%) had hyperpigmentation. There were 17 (56,67%) patients had pubic hair, 5 patients (16,67%) had axillair hair and no one had chest hair.

Conclusion: In CAH patients, there are progressive growth of clitoris (most of them classified on Prader stage 2), hyperpigmentation, early body hair growth, massive growth on prepubertal age and short stature on elder age.

Kata kunci: Congenital Adrenal Hyperplasia, physical features, virilization

¹⁾ Undergraduate student, Medical Faculty of Diponegoro University

²⁾ Cytogenetic Lab and Center for Biomedical Research Medical Faculty of Diponegoro University

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	i
ABSTRAK.....	ii
ABSTRACT.....	iii
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Perumusan masalah.....	2
1.3 Tujuan penelitian.....	3
1.4 Manfaat penelitian.....	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Definisi <i>Congenital Adrenal Hyperplasia</i>	4
2.2. Patofisiologi <i>Congenital Adrenal Hyperplasia</i>	5
2.3. Aspek genetik pada <i>Congenital Adrenal Hyperplasia</i>	10
2.4. Klasifikasi klinis <i>Congenital Adrenal Hyperplasia</i>	13
2.4.1. <i>Classic type</i> dari CAH.....	14
2.4.1.1.1. <i>Classic Simple Virilizing Type</i> dari CAH.....	16
2.4.1.1.2. <i>Classic Salt-Wasting Type</i> dari CAH.....	17
2.4.2. <i>Nonclassic type</i> dari CAH.....	19
2.5. Diagnosis <i>Congenital Adrenal Hyperplasia</i> dengan pemeriksaan fisik.....	21
2.5.1. Genitalia eksterna yang rancu.....	22
2.5.2. Virilisasi postnatal.....	25

2.5.3. <i>Salt-wasting</i>	26
2.5.4. Pertumbuhan linear.....	27
2.5.5. Fungsi reproduksi.....	27
2.6. Kerangka teori.....	29
2.7. Kerangka konsep.....	30
BAB 3 METODE PENELITIAN	
3.1. Ruang lingkup penelitian.....	31
3.2. Tempat dan waktu penelitian.....	31
3.3. Jenis penelitian.....	31
3.4. Populasi dan sampel.....	31
3.4.1. Populasi target.....	31
3.4.2. Populasi terjangkau.....	31
3.4.3. Sampel.....	32
3.4.3.1. Kriteria inklusi.....	32
3.4.3.2. Kriteria eksklusi.....	32
3.4.4. Cara pengambilan sampel.....	32
3.5. Bahan dan cara kerja.....	32
3.5.1. Instrumen penelitian.....	32
3.5.2. Pengukuran dan pemeriksaan.....	32
3.5.2.1. Tinggi badan.....	32
3.5.2.2. Virilisasi genitalia eksterna.....	33
3.5.2.3. Panjang <i>phallus</i>	33
3.5.2.4. Hiperpigmentasi.....	34
3.5.2.5. Distribusi rambut pubis dan axilla.....	34

3.6. Alur penelitian.....	34
3.7. Analisis data.....	35
3.8. Definisi operasional.....	35
BAB 4 HASIL	
4.1. Profil subjek penelitian.....	38
4.1.1. Usia.....	38
4.1.2. Kariotip.....	38
4.1.3. Gender.....	39
4.2. Karakteristik fisik subjek penelitian	
4.2.1. Tinggi badan.....	39
4.2.2. <i>Prader stage</i>	41
4.2.3. Panjang <i>phallus</i>	42
4.2.4. Hiperpigmentasi.....	44
4.2.5. Distribusi rambut tubuh.....	44
BAB 5 PEMBAHASAN.....	47
BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN	
6.1. Kesimpulan.....	52
6.2. Saran.....	52
DAFTAR PUSTAKA.....	53

DAFTAR TABEL

Tabel 1. CAH berdasarkan masing-masing defisiensi enzim pada steroidogenesis. ¹²	9
Tabel 2. Perbandingan fenotip berbagai tipe CAH karena defisiensi enzim 21-OH. ¹²	14
Tabel 3. Interpretasi tinggi badan berdasarkan usia dari 30 pasien CAH di Semarang.....	40
Tabel 4. Nilai mean dan <i>standard deviation</i> tinggi badan berdasarkan kelompok usia pre-pubertas, puberts dan pubertas dari 30 pasien CAH di Semarang.....	41
Tabel 5. Interpretasi panjang <i>phallus</i> berdasarkan usia dari 30 pasien CAH di Semarang.....	43
Tabel 6. Distribusi rambut tubuh dibandingkan dengan usia dari 30 pasien CAH di Semarang.....	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Skema proses steroidogenesis. ⁷	4
Gambar 2. Mekanisme yang terjadi pada aksis Hipotalamus-Hipofisis-Adrenal. ¹⁰	6
Gambar 3. Regio kromosom 6p21.3 yang mengandung gen-gen yang bertanggung jawab pada enzim 21-OH. ⁵	11
Gambar 4. Gen-gen dari enzim 21-OH mengalami <i>unequal crossover</i> selama proses meiosis. ⁵	11
Gambar 5. Ilustrasi dari <i>Prader Stage</i>	23
Gambar 6. Grafik distribusi usia pasien dengan angka kejadian CAH di Semarang.....	38
Gambar 7. Grafik perbandingan gender dari 30 pasien CAH di Semarang.....	39
Gambar 8. Grafik hasil klasifikasi derajat virilisasi genitalia eksterna 30 pasien CAH di Semarang berdasarkan <i>Prader Stage</i>	42
Gambar 9. Grafik distribusi hiperpigmentasi pada 30 pasien CAH di Semarang.....	44
Gambar10. Grafik distribusi rambut pubis dan axilla berdasarkan kelompok usia pubertas pada 30 pasien CAH di Semarang.....	46

BAB 1

PENDAHULUAN

1.5 Latar belakang

Di dalam dunia medis, tidak selalu mudah untuk menentukan sex dan gender seseorang. Sex adalah sesuatu hal yang dapat membedakan apakah seseorang itu pria ataupun wanita secara fisik, sedangkan gender adalah identitas yang terdapat pada orang yg bersangkutan.¹ Ketika genitalia luar seseorang tidak dapat ditentukan secara pasti apakah pria ataupun wanita pada umumnya, maka hal tersebut dikatakan *Disorders of Sex Development (DSDs)*. DSDs adalah kondisi congenital dimana perkembangan kromosom, gonad atau anatomi seksual menjadi tidak khas.² DSDs meliputi perkembangan congenital dari genitalia yang ambigu (misalkan pada 46,XX *virilizing Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH)*; *clitoromegaly*; mikropenis); kelainan pemisahan congenital dari anatomi seksual internal dan eksternal (misalkan pada *Complete Androgen Insensitivity Syndrome (CAIS)*; defisiensi enzim 5 α -reduktase/ 5-AR); anomali kromosom seks (misalkan pada Sindrom Turner, Sindrom Klinefelter, *sex chromosome mosaicism*); kelainan perkembangan gonad (misalkan pada ovotestis). Jadi yang termasuk dalam kategori DSDs adalah anomali dari seks kromosom, gonad, saluran reproduksi dan juga genitalia.³ DSDs dapat terjadi pada bayi dengan kariotipe 46,XX maupun 46,XY.

Kasus paling sering dari pasien dengan 46,XX DSD adalah CAH, atau sindroma adrenogenital. Kelainan ini terjadi sekitar 60% dari kasus interseksual yang ada.⁴ CAH merupakan sekelompok kelainan yang diturunkan secara autosomal resesif dan menyebabkan defisiensi satu dari lima enzim yang dibutuhkan dalam proses sintesis

hormon kortisol dan aldosteron dari kolesterol pada korteks adrenal (steroidogenesis) sehingga produksi hormon steroid sex (testosteron) menjadi berlebihan yang kemudian akan merubah perkembangan karakteristik seksual wanita dengan kariotipe 46,XX menjadi ke arah laki-laki (maskulinisasi).^{5,6} Bentuk yang lebih berat dari CAH adalah menurunnya produksi hormon aldosteron dan terjadi *salt-wasting*.⁶ Lebih dari 90% kasus CAH disebabkan karena defisiensi enzim 21-hidroksilase. Resiko mempunyai anak dengan CAH tipe klasik adalah 1:16.000 bayi, untuk tipe non-klasik adalah 0,2% dari populasi orang berkulit putih pada umumnya, namun lebih sering (1-2%) pada populasi etnik tertentu seperti Yahudi yang berasal dari Eropa Timur.⁵ Kelainan ini dapat diidentifikasi dengan melakukan pemeriksaan fisik maupun pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan fisik dilakukan terkait dengan tanda dan gejala khas yang terkait dengan kelainan tersebut.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil karakteristik fisik pada pasien CAH di Semarang. Dengan harapan, yang akan datang dalam mengidentifikasi dan mendiagnosis pasien CAH diantara kasus DSDs yang ada di Indonesia, terutama dengan pemeriksaan fisik, akan lebih sederhana dan akurat.

1.6 Perumusan masalah

Bagaimanakah profil karakteristik fisik pada pasien CAH di CEBIOR, Semarang
februari 2004 – februari 2009

1.7 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Untuk mengetahui profil karakteristik fisik pada pasien CAH di CEBIOR, Semarang sejak februari 2004 – februari 2009

1.3.2 Tujuan khusus

- a. Untuk mengetahui karakteristik fisik yang paling sering ditemukan untuk mengidentifikasi pasien CAH di CEBIOR, Semarang sejak februari 2004 – februari 2009
- b. Untuk mengetahui hasil dan distribusi dari pemeriksaan fisik yang dilakukan pada pasien CAH di CEBIOR, Semarang sejak februari 2004 – februari 2009

1.8 Manfaat penelitian

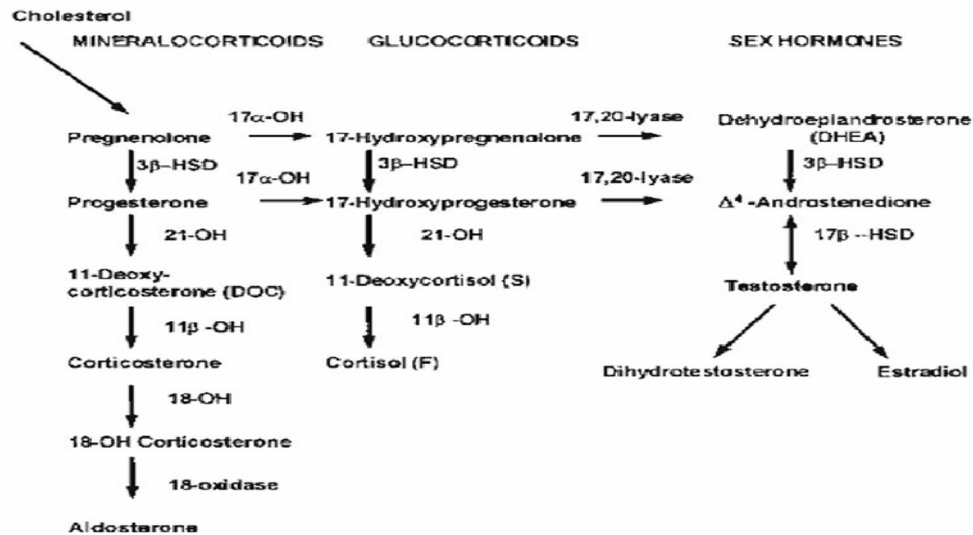
1. Dapat menyederhanakan prosedur pemeriksaan fisik yang ada dalam rangka mendiagnosis pasien DSDs terutama CAH agar lebih singkat dan sederhana namun tetap akurat
2. Memperoleh keterampilan dalam melakukan pemeriksaan fisik pada pasien CAH
3. Memberi masukan bagi penelitian selanjutnya mengenai kasus CAH
4. Memberi data tentang distribusi profil karakteristik fisik pada pasien CAH
5. Memberi masukan kepada praktisi medis dalam melakukan pemeriksaan untuk mengidentifikasi pasien DSDs, terutama kasus CAH

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

4.1. Definisi *Congenital Adrenal Hyperplasia*

CAH merupakan sekelompok kelainan yang diturunkan secara autosomal resesif akibat adanya mutasi pada gen tersering CYP 21 dan menyebabkan defisiensi satu dari lima enzim yang dibutuhkan dalam proses sintesis hormon kortisol dan aldosteron dari kolesterol pada korteks adrenal (steroidogenesis) sehingga menyebabkan perubahan berupa produksi hormon steroid sex (testosteron) menjadi berlebihan yang kemudian akan merubah perkembangan karakteristik sexual wanita dengan kariotipe 46,XX menjadi ke arah laki-laki (maskulinisasi).⁵⁻⁸



Gambar 1. Skema proses steroidogenesis.⁷ Untuk mensintesis hormon progesteron, mineralokortikoid (aldosteron), glukokortikoid (kortisol), dan androgen (testosteron) membutuhkan enzim, yaitu sebagai berikut: enzim 21-hidroksilase (21-OH), enzim 17 α -hidroksilase (17 α -OH), enzim 3 β -hidroksisteroid dehidrogenase (3 β -HSD), enzim 11 β -hidroksilase (11 β -OH), 17,20 liase, 18-hidroksilase (18-OH), 18-oksidadase dan 17 β -hidroksisteroid dehidrogenase (17 β -HSD). Masing-masing enzim dapat berfungsi akibat adanya pengkodean dari masing-masing gen spesifik sitokrom P-450 (CYP) yang bertanggung jawab atas enzim-enzim tersebut. Manakala terjadi mutasi yang menyebabkan salah satu enzim tidak dapat berperan dalam proses steroidogenesis ini,

maka akan terjadi akumulasi pada prekursor hormon tertentu dan defisiensi maupun akumulasi pada hormon tertentu.

Lebih dari 90% kasus CAH disebabkan karena defisiensi enzim 21-OH.⁵ Ketika defisiensi dari enzim 21-OH ini terjadi, maka progesteron dan 17-hidroksiprogesteron akan terakumulasi, sedangkan jumlah 11-deoksikortikosteron (DOC) dan 11-deoksikortisol akan menurun. Oleh karena jumlah 11-DOC dan 11-deoksikortisol sedikit, hal ini menyebabkan produksi akhir dari dua prekursor hormon tersebut, yaitu aldosteron dan kortisol juga menurun. Selain itu, karena adanya akumulasi dari progesteron dan 17-hidroksiprogesteron akibat jalur pembentukan aldosteron dan kortisol yang terblok, maka akan semakin banyaklah hormon-hormon tersebut diubah ke jalur lain untuk menjadi androstenedion. Pada akhirnya androstenedion ini akan diubah oleh enzim 17 β -HSD menjadi testosteron (androgen). Hal ini menyebabkan produksi testosteron di perifer menjadi berlebih.

Testosteron dapat diaromatisasi menjadi estradiol akibat peran dari enzim aromatase. Selain itu, testosteron juga dapat di konversi menjadi dihidrotestosteron melalui enzim 5-AR.

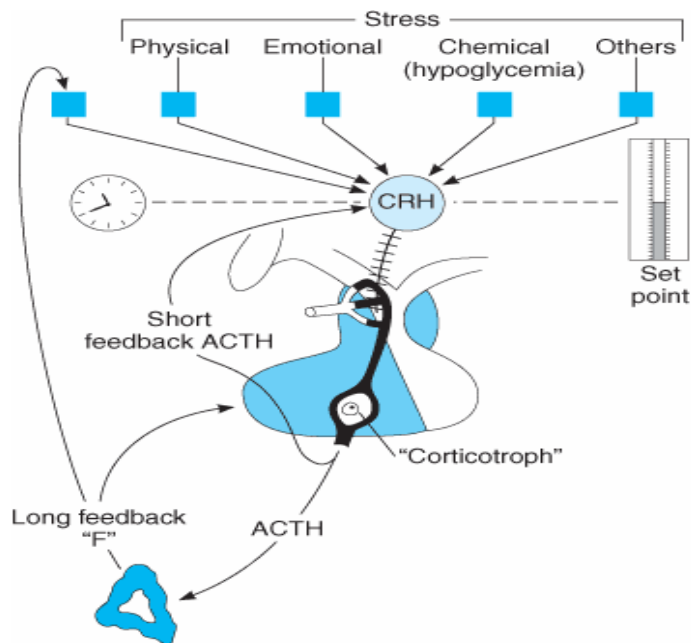
4.2. Patofisiologi *Congenital Adrenal Hyperplasia*

Kelenjar adrenal mensintesis tiga kelas utama hormon, yaitu mineralokortikoid, glukokortikoid dan androgen, misal: testosteron. Sintesis hormon golongan mineralokortikoid terjadi dalam zona glomerulosa korteks adrenal, sedangkan hormon glukokortikoid dsintesis di zona fasikulata dan retikularis korteks adrenal.

Ketiga hormon ini sangat penting bagi tubuh. Fungsi dari masing-masing hormon tersebut adalah sebagai berikut:

- a) Kortisol membantu tubuh dalam mengatasi stress ataupun tekanan seperti pada kondisi luka maupun sakit
- b) Aldosteron berperan dalam memastikan agar tubuh dapat menyimpan garam dalam jumlah yang cukup, sedangkan
- c) Testosteron terlibat dalam pembentukan sifat maskulin manusia, seperti distribusi rambut pada tubuh dan perkembangan organ seks laki-laki. Baik laki-laki maupun perempuan, keduanya memproduksi testosteron. Namun, pada laki-laki produksi hormon ini jumlahnya lebih banyak

Hipofisis mengatur proses steroidogenesis di adrenal melalui *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH). ACTH menstimulasi sintesis steroid dengan meningkatkan substrat utama dalam jalur steroidogenesis di adrenal. Proses tersebut dapat terilustrasikan melalui Gambar 2.



Gambar 2. Mekanisme yang terjadi pada aksis Hipotalamus-Hipofisis-Adrenal.¹⁰ Sekresi fisiologis dari ACTH diperantarai oleh pengaruh neural terhadap kompleks hormon, dimana hormon paling penting adalah *Corticotropin-Releasing Hormone*

(CRH). CRH menstimulasi ACTH secara pulsatil: ritme diurnal membuat puncak hormon ini berada pada saat bangun tidur dan menurun pada saat siang hari. Ritme diurnal adalah refleksi dari kontrol neural yang kemudian merangsang sekresi diurnal dari kortisol pada korteks adrenal. Terdapat sistem umpan-balik pada level hipotalamus dan hipofisis yang diperantarai melalui kortisol plasma. Begitu juga terdapat umpan balik negatif yang pendek dari ACTH yang mempengaruhi sekresi dari CRH. Jadi, kondisi apapun yang dapat menurunkan sekresi kortisol akan mengakibatkan meningkatnya sekresi ACTH. Dengan ini, kortisol memberikan efek umpan-balik negatif terhadap sekresi ACTH.⁷⁻¹⁰

Kebanyakan CAH yang memiliki defek pada suatu enzim yang memblokir sintesis kortisol akan mengganggu kontrol umpan-balik sekresi ACTH melalui kortisol. Sekresi ACTH kemudian menjadi berlebihan yang selanjutnya akan memicu terjadinya hiperplasia adrenocortical. Hal ini menyebabkan stimulasi sintesis produk-produk dari adrenal berlebihan, dan dengan adanya defisiensi salah satu enzim dari jalur steroidogenesis akan menyebabkan akumulasi dari molekul prekursor jalur tersebut. Prekursor-prekursor tersebut akan teralihkan ke jalur lain yaitu jalur androgen, sehingga menyebabkan level androgen menjadi tinggi.⁶

Gejala-gejala klinik yang timbul dari berbagai jenis CAH tergantung dari hormon apa yang diproduksi secara berlebihan atau hormon apa yang defisiensi. Perbandingan fenotip dari masing-masing jenis CAH dapat dilihat dalam tabel 1. CAH dapat disebabkan karena hal-hal berikut ini:

1) Defisiensi enzim 21-OH

Defisiensi enzim ini terjadi paling sering, lebih dari 90-95% dari seluruh kasus CAH.⁵ Enzim 21-OH adalah enzim yang terlibat dalam konversi kolesterol menjadi kortisol dan aldosteron, tapi tidak dalam konversi menjadi testosteron. Pada defisiensi enzim 21-OH, jalur aldosteron dan kortisol dihambat, sedangkan jalur androgen yang tidak dipengaruhi oleh enzim 21-OH menjadi terstimulasi secara berlebihan. Virilisasi pada kasus defisiensi enzim 21-OH terjadi karena sekresi yang berlebihan dari androgen adrenal.^{7,8,9}

2) Defisiensi 11β -OH

Defisiensi enzim terjadi sekitar 5-8% dari kasus CAH. Pada proses steroidogenesis, hal tersebut juga mengakibatkan turunnya sintesis kortisol yang kemudian mengakibatkan overproduksi dari prekursor kortisol dan steroid seks seperti yang terjadi pada kasus defisiensi enzim 21-OH, sehingga defisiensi enzim 11β -OH memiliki gambaran klinik berupa virilisasi yang mirip dengan kelainan pada kasus defisiensi enzim 21-OH. Temuan tambahan pada banyak kasus defisiensi enzim 11β -OH, namun tidak semua, adalah adanya hipertensi. Hipertensi ini mungkin berasal dari akumulasi berlebihan prekursor aldosteron, 11-DOC, yaitu steroid yang memiliki aktifitas menyimpan garam.^{7,8,9}

3) Defisiensi enzim 3β -HSD

Defisiensi enzim 3β -HSD merupakan penyebab kedua terbesar dari CAH, yaitu sekitar 10% dari kasus. Tidak seperti CAH karena defisiensi enzim 21-OH maupun 11β -OH yang hanya mempengaruhi fungsi adrenal, pada defisiensi enzim 3β -HSD akan berakibat pada kelenjar adrenal maupun fungsi gonad. Bayi yang baru lahir dengan defisiensi enzim 3β -HSD memiliki gejala dari defisiensi kortisol dan aldosteron. Pada anak perempuan dapat memiliki perkembangan seksual yang normal maupun virilisasi ringan yang kebanyakan terdeteksi pada masa pubertas. Oleh karena hiperandrogenisme, maka dapat terjadi anovulasi kronik bahkan amenore primer.¹¹

4) Defisiensi enzim 17α -OH

Defisiensi enzim-enzim ini juga dapat menimbulkan kelainan-kelainan pada proses steroidogenesis di adrenal dan di gonad. Uniknya terjadi kompensasi dari sekresi ACTH yang memacu produksi berlebih dari mineralokortikoid, sehingga menyebabkan hipertensi dan hipokalemia. Wanita dengan defisiensi enzim 17α -

OH akan mengalami *sexual infantilism* dan *hypergonadotropic hypogonadism*.

Hipergonadotropisme terjadi karena defisiensi estrogen.¹¹

5) Defisiensi *Steroidogenic Acute Regulatory* (StAR) protein

Protein StAR adalah fosfoprotein mitokondria yang bertanggung jawab mengangkut kolesterol dari luar ke dalam membran interna mitokondria yang kemudian diubah menjadi pregnenolon oleh P450c. Kehilangan enzim ini menyebabkan gangguan pada steroidogenesis di adrenal maupun gonad. Kerusakan ovarium dapat terjadi setelah masa pubertas akibat adanya kerusakan sel-sel ovarium.¹¹

Tabel 1. CAH berdasarkan masing-masing defisiensi enzim pada steroidogenesis.¹² Perbedaan gen-gen yang terlibat dalam masing-masing penyebab dari CAH, lokasi dari masing-masing gen tersebut, beberapa manifestasi klinis yang dapat timbul pada masing-masing defisiensi enzim pada CAH, insidensi, besar hormon korteks adrenal, kadar metabolit yang dapat meningkat, tekanan darah, level natrium dan level kalium.

Feature	21-Hydroxylase Deficiency	11-Hydroxylase Deficiency	17-Hydroxylase Deficiency	3-Hydroxysteroid Deficiency	Lipoid Hyperplasia	Aldo-sterone Synthase Deficiency
Defective gene	CYP21	CYP11B1	CYP17	HSD3B2	STAR	CYP11B2
Chromosomal localization	6p21.3	8q24.3	10q24.3	1p13.1	8p11.2	8q24.3
Ambiguous genitalia	+(female)	+(female)	+(male)	+(male)	+(male)	No
			Absent puberty (female)	Mild in female	Absent puberty (female)	
Acute adrenal insufficiency	+	Rare	No	+	++	Salt wasting only
Incidence	1:15,000	1:100,000	Rare	Rare	Rare	Rare
Hormones						
Glucocorticoids	Reduced	Reduced	Reduced	Corticosterone normal	Reduced	Normal
Mineralocorticoids	Reduced	Increased	Reduced	Increased	Reduced	Reduced
Androgens	Increased	Increased	Reduced	Reduced (male)	Reduced	Normal
				Increased (female)		
Elevated metabolite	17-Hydroxy-pregesterone	DOC, 11-deoxycortisol	B, DOC	DHEA, 17 ⁵ -pregnenolone	None	B, 18-OHB
Blood pressure, sodium balance	Decreased	Increased	Decreased	Increased	Decreased	Decreased
Potassium	Increased	Decreased	Increased	Decreased	Increased	Increased

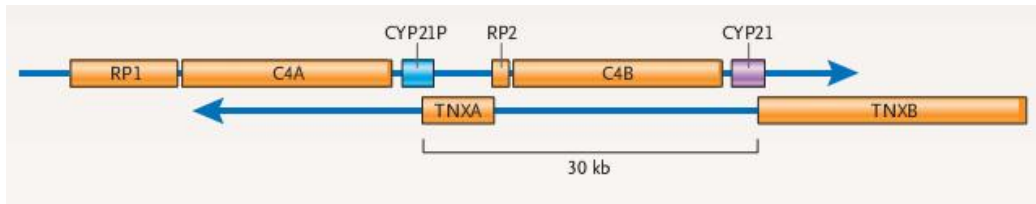
B, corticosterone; DHEA, dehydroepiandrosterone; DOC, deoxycorticosterone; 18-OHB, 18-hydroxycorticosterone.

4.3. Aspek genetik pada *Congenital Adrenal Hyperplasia*

Semua tipe CAH diturunkan melalui cara autosomal resesif yang disebabkan karena perubahan pada sepasang gen. Seseorang dengan CAH mengalami perubahan dalam masalah penyalinan dari gen yang bertanggung jawab untuk memproduksi enzim yang terlibat dalam pemecahan kolesterol. Seseorang akan terkena CAH akibat diturunkannya salah satu gen yang telah berubah dari ibu dan satu gen lain, diturunkan dari ayah, yang juga telah berubah dan kemudian akan menjadi bakal pasangan gen tersebut.⁸

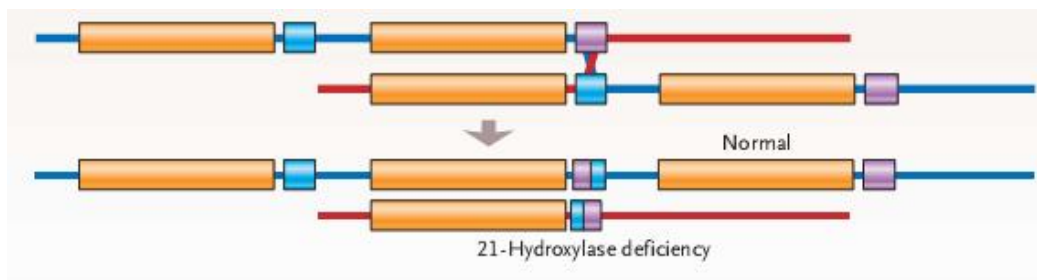
Sintesis enzim yang terlibat dalam sintesis kortisol dan aldosteron merupakan protein sitokrom P450 (CYP). CYP21 adalah gen yang mengkode enzim 21-OH; CYP11B1 mengkode enzim 11 β -OH; dan CYP17 mengkode enzim 17 α -OH.¹² Hal ini dapat dilihat pada tabel 1.

Berdasarkan studi dari genetika molekuler, gen yang mengkode sitokrom P450 spesifik untuk enzim 21-OH (P450c21) terletak di kompleks HLA polimorfik pada kromosom 6p21.3, yaitu CYP21 yang letaknya bersama dengan pseudogen atau homolog inaktif darinya yaitu CYP21P. Kedua gen ini bertanggung jawab untuk menyebabkan terjadinya defisiensi enzim 21-OH. Oleh karena CYP21 dan CYP21P memiliki 98% kemiripan dalam urutan nukleotidanya, maka diketahui terdapat banyak mutasi yang menyebabkan produk dari gen menjadi terinaktivasi. Hal ini termasuk delesi 8-bp pada exon 3, *frame shift mutation* pada exon 7, dan *nonsense mutation* pada exon 8.^{5,7} Lokasi dari gen-gen tersebut dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Regio kromosom 6p21.3 yang mengandung gen-gen yang bertanggung jawab pada enzim 21-OH.⁵ CYP21 dan CYP21P adalah gen aktif dan pseudogen dari enzim 21-OH. C4A dan C4B mengkode komponen keempat dari komplemen serum. RP1 mengkode protein inti untuk fungsi yang masih belum diketahui, sedangkan RP2 berhubungan dengan pseudogen. TNXB mengkode tenascin-X, sedangkan TNX A berhubungan dengan pseudogen. Daerah yang digambarkan dengan regio 30-kb adalah daerah yang terdeslesi sekitar 20% dari kromosom defisiensi 21-OH.

Mutasi lain pada CYP21P dapat mempengaruhi proses *splicing* dari *messenger* RNA (mRNA) atau mempengaruhi urutan dari asam amino. Namun, mutasi yang paling sering menyebabkan defisiensi enzim 21-OH adalah dua tipe rekombinasi diantara gen CYP21 dengan CYP21P. Sekitar 75% terjadi delesi pada pseudogen yang kemudian ditransfer ke CYP21 selama mitosis melalui proses yang dinamakan “*gene conversion*”. Sekitar 20% diantaranya terjadi rekombinasi meiotik yang menghilangkan 30-kb segmen gen yang meliputi ujung 3’ dari CYP21P, semua komplemen gen dari C4B yang berdekatan dan ujung 5’ dari CYP21, yang pada akhirnya menghasilkan *nonfunctional chimeric pseudogene*. Lebih dari 60 mutasi lain yang dapat terjadi terhitung sebesar 5% dari kasus. Gambar skematis dari salah satu mutasi ini, dapat dilihat dari gambar 4.⁵



Gambar 4. Gen-gen dari enzim 21-OH mengalami *unequal crossover* selama proses meiosis.⁵ Gen-gen tersebut kemudian menghasilkan anak kromosom yang memiliki tiga

alel CYP21 atau satu gen CYP21 yang tak berfungsi sebagai akibat dari proses delesi yang besar.

CYP 21 adalah salah satu gen manusia yang paling polimorfik. Pada sperma, kemungkinan terjadi rekombinasi spontan antara gen CYP21 dengan CYP21P adalah 1:1000 sampai 1:100.000 sel.⁵

Ketika gen CYP21 berubah, akan menyebabkan situasi dimana enzim 21-OH menjadi tidak dapat diproduksi, atau diproduksi dalam jumlah yang sedikit. Banyak gen yang dapat mengurangi level dari enzim 21-OH. Jumlah enzim 21-OH yang diproduksi, bergantung pada jenis dan kombinasi dari perubahan gen CYP21 dan sebagian hal ini juga menentukan derajat beratnya penyakit CAH akibat defisiensi enzim 21-OH.^{7,8}

Karakteristik kombinasi dari alel HLA atau haplotipe HLA berhubungan dengan berbedanya jenis dari defisiensi enzim 21-OH. Genotipe dari defisiensi enzim 21-OH tipe klasik berasal dari adanya dua alel yang mengalami kerusakan berat. Defisiensi enzim 21-OH tipe non-klasik merupakan hasil dari adanya dua alel dari defisiensi enzim 21-OH yang mengalami kerusakan ringan atau satu alel namun mengalami kerusakan berat dan satu alel lainnya mengalami kerusakan ringan.^{7,8,13}

Dua puluh lima persen alel dari *classic type* defisiensi enzim 21-OH terjadi karena delesi dari CYP21; sedangkan 75% sisanya disebabkan mutasi kecil pada CYP21 yang mana beberapa diantaranya adalah mutasi titik *de novo*, yang menghasilkan substitusi asam amino yang menyebabkan terganggunya sintesis protein.⁷

Pada *nonclassic type* defisiensi enzim 21-OH, merupakan kejadian yang timbul karena substitusi ringan dari asam amino yang berlangsung lama pada gen yang mengkode enzim 21-OH.⁷

Orang tua yang memiliki anak dengan CAH disebut sebagai *carrier* karena salah satu dari mereka memiliki satu gen CYP21 yang telah mengalami perubahan dan satu gen lain yang tidak mengalami perubahan. *Carrier* biasanya tidak memiliki gejala karena mereka masih memiliki satu gen yang tidak mengalami perubahan yang dapat memproduksi enzim 21-OH dalam jumlah yang cukup untuk mencegah timbulnya CAH. Anak yang lahir dari orang tua yang keduanya adalah *carrier* untuk tipe CAH yang sama akan memiliki peluang 25% untuk terkena CAH, 50% peluang untuk menjadi seorang *carrier* dan juga 25% peluang untuk tidak menjadi *carrier* maupun anak yang mengidap CAH.^{7,8}

4.4. Klasifikasi klinis *Congenital Adrenal Hyperplasia*

Dua tipe fenotipe mayor yang diketahui dari defisiensi enzim 21-hidroksilase, yaitu: *classic type* dan *non classic type* (onset lambat). *Classic type* dibagi lagi menjadi *classic simple virilizing type* dan *classic salt-wasting type*. Dalam *non classic type*, pasien mengalami defek biokimiawi namun hanya sedikit tanda jelas dari hiperandrogenisme yang tampak.⁷ Berikut di bawah ini Tabel 2 yang mendeskripsikan secara ringkas perbedaan fenotip dari masing-masing tipe CAH karena defisiensi enzim 21-OH.

Tabel 2. Perbandingan fenotip berbagai tipe CAH karena defisiensi enzim 21-OH.¹²

<i>Phenotype</i>	<i>Classical Salt Wasting</i>	<i>Simple Virilizing</i>	<i>Nondassical</i>
Age at diagnosis	Newborn/6 mo	Newborn/2 yr (female) 24 yr (male)	Child/adult
Genitalia	Males normal, females ambiguous	Males normal, females ambiguous	Males normal, females virilized
Incidence	1:20,000	1:60,000	1:1000
Hormones			
Aldosterone	Reduced	Normal	Normal
Renin	Increased	Normal or increased	Normal
Cortisol	Reduced	Reduced	Normal
17-Hydroxyprogesterone	>5000 nmol/L	2500-5000 nmol/L	500-2500 nmol/L (ACTH stimulation)
Testosterone	Increased	Increased	Variable, increased
Growth	-23 SD	-12 SD	Probably normal
21-Hydroxylase activity (% of wild type)	0%	1%	20%-50%
Typical CYP21A2 mutations	Deletions, conversions, nt656g	I172N	V281L
	G1108nt, R356W	nt656g	P30L
	I236N, V237E, M239K, Q318X		

ACTH, adrenocorticotrophic hormone; SD, standard deviation

4.4.1. Classic type dari CAH

Abnormalitas biokimiawi maupun klinis akan muncul baik pada masa prenatal maupun postnatal. Progesteron, 17-OH-progesteron, androstenedion, dan testosteron disekresikan dalam jumlah besar dalam rahim ibu sebagai akibat dari meningkatnya stimulasi ACTH karena defisiensi enzim 21-OH yang mengganggu sintesis kortisol. Kemudian, ekskresi metabolit dari steroid-steroid tersebut juga meningkat di urin. Abnormalitas pada sekresi kortisol juga dihubungkan dengan adanya perubahan pada sekresi hormon dari hipofisis seperti GH dan TSH.

Bayi yang secara genetik adalah perempuan, lalu mengalami defisiensi enzim 21-OH congenital, hal ini berarti androgen yang diproduksi di kelenjar

adrenalnya berada dalam jumlah yang sangat besar akibat sekresi dari korteks adrenal yang mengalami hiperplasia. Genitalia eksterna pada seseorang yang genetiknya adalah perempuan, memiliki keambiguitasan mulai dari level ringan sampai berat. Hal ini terjadi akibat adanya virilisasi. Genitalia interna seperti uterus dan tuba fallopi, tidak dipengaruhi oleh tingginya kadar androgen.

Hal ini juga terjadi pada bayi laki-laki. Bayi laki-laki yang mengalami defisiensi enzim 21-OH, saat dilahirkan tidak menunjukkan bahwa genitalnya mengalami abnormalitas. Pada masa postnatal, anak laki-laki dan perempuan yang tidak ditangani, produksi androgennya yang massif tetap berlanjut, lalu menyebabkan:

- 1) Pertumbuhan yang cepat
- 2) Mempercepat pematangan epifisial,
- 3) Pembesaran progresif dari penis dan klitoris
- 4) Rambut pada muka, ketiak dan pubis yang muncul lebih dini
- 5) Berjerawat
- 6) Tanpa pengobatan, dapat menyebabkan penutupan epifisial dini sehingga menyebabkan perawakannya menjadi pendek.^{7,12}

Pasien dengan *classic type* dari CAH karena defisiensi enzim 21-OH mengalami disfungsi adrenomedular yang ditandai dengan menurunnya produksi epinefrin, metanefrin dan normetanefrin; serta mengalami perubahan struktur yang besar dari medula adrenal yang ditandai dengan adanya displasia, berkurangnya ekspresi dari enzim tirosin hidroksilase, dan adanya deplesi dari vesikel sekretori yang berisi epinefrin. Pasien dengan fenotip yang

lebih berat, yaitu adanya *salt-wasting* dan riwayat adanya krisis adrenal ternyata produksi dari epinefrin dan metanefrin oleh kelenjar adrenalnya sangat rendah.¹⁴

Berikut ini adalah pembagian lebih spesifik dari *classic type* CAH:

4.4.1.1.1. *Classic Simple Virilizing Type* dari CAH

Congenital Adrenal Hyperplasia akibat defisiensi enzim 21-OH tipe *classic simple virilizing* terjadi jika enzim 21-OH diproduksi dalam jumlah yang sedikit. Pada tipe ini, enzim masih dapat berperan untuk mencegah terjadinya level garam yang rendah pada tubuh, juga mencegah krisis adrenal.

Perempuan akan lahir dengan maskulinisasi ringan pada genitalia eksterna, seperti pembesaran *clitoris*, fusi sebagian dari *labia* perkembangan dari *sinus urogenitalia*, sehingga akan menampilkan keambiguan seksual dan bahkan menyulitkan dalam penentuan jenis kelamin bayi ini saat lahir. Jarang diagnosis dari keadaan ini tidak dibuat saat periode neonatal.

Bila ditangani dengan adekuat, periode menstruasi dapat normal setelah menarche dan kehamilan mungkin terjadi. Secara keseluruhan, tingkat fertilitas dilaporkan rendah, yang dikatakan akibat introitus vaginae yang inadekuat sehingga menyebabkan ketidakpuasan saat coitus, kemudian meningkatnya level androgen menimbulkan disfungsi ovarium.¹⁵

Pada laki-laki yang tidak mendapatkan penanganan, akan memiliki genitalia normal, namun mungkin mengalami pubertas dini juga.

Classic simple virilizing type CAH akibat defisiensi enzim 21-OH, dapat menyebabkan pertumbuhan linear yang cepat pada masa kanak-kanak disebabkan karena banyaknya androgen yang muncul lebih dini, namun pada saat dewasa jika tetap tidak ditangani, nantinya akan terlihat pendek, baik pada laki-laki maupun pada wanita.^{8,12}

4.4.1.1.2. *Classic Salt-Wasting Type* dari CAH

Tipe ini adalah tipe yang paling berat dari CAH akibat defisiensi enzim 21-OH. Sekitar 75% dari kasus *classic type* CAH akibat defisiensi enzim 21-OH, terjadi pembuangan garam dan juga hipotensi, dikarenakan hiponatremia, hiperkalemia, natriuresis yang tidak sesuai, dan rendahnya aldosteron pada serum dan urin bersamaan dengan tingginya aktivitas plasma renin, pada akhirnya dapat berlanjut menjadi krisis adrenal.

Classic simple virilizing type CAH akibat defisiensi enzim 21-OH, jika tidak ditangani, akan menyebabkan kehilangan garam yang akan memacu terjadinya krisis adrenal. Krisis adrenal merupakan keadaan yang mengancam kehidupan, ditandai dengan adanya dehidrasi berat, tekanan darah yang sangat rendah, melemahnya otot jantung, dan muntah.

Hal ini terjadi karena enzim 21-OH diproduksi dalam jumlah yang sangat sedikit atau tidak sama sekali. Pembuangan garam terjadi akibat

sekresi inadekuat dari steroid yang bertanggung jawab untuk menahan garam, terutama aldosteron. Selain itu, hormon prekursor dari enzim 21-OH dapat berperan sebagai antagonis dari mineralokortikoid pada bayi yang *tubulus renalisnya* masih imatur.

CAH tipe ini, jika tidak tertangani, juga dapat menyebabkan pertumbuhan yang cepat di masa kanak-kanak namun berperawakan pendek di usia dewasa.

Meningkatnya angka keselamatan dari *Classic simple virilizing type* CAH akibat defisiensi enzim 21-OH terjadi akibat adanya suplemen dari mineralokortikoid eksogen. Telah diketahui bahwa defek dari biosintesis aldosteron yang nyata terjadi pada masa kecil, akan mengalami perbaikan sejalan dengan usia dan bahkan perbaikan spontan secara parsial dapat terjadi pada usia dewasa. Variasi dalam kemampuan memproduksi mineralokortikoid dapat disebabkan oleh enzim adrenal lain yang sejalan dengan aktivitas enzim 21-OH. Oleh karena itu, sangat diperlukan evaluasi dari kadar sodium dan mineralokortikoid dengan mengukur aktivitas plasma renin pada pasien yang pada saat lahir telah diketahui mengalami pembuangan garam.

Meskipun telah diklaim bahwa pembuangan garam ini berhubungan dengan beratnya virilisasi, oleh karena itu, sangat penting untuk mengenali virilisme yang sama seperti pada *simple virilizing type*. Jadi, walaupun tingkat virilisasi pada bayi dengan defisiensi enzim 21-OH dalam derajat ringan, tetap harus diobservasi tanda-tanda yang potensial

untuk mengancam kehidupan dari krisis adrenal dalam minggu-minggu pertama kehidupan.

Anak perempuan yang tidak tertangani mungkin mengalami kesalahan disangka sebagai anak laki-laki sejak lahir karena keduanya terlihat sama-sama memiliki genitalia eksternal yang maskulin. Namun, organ-organ seksual internal mereka normal. Anak laki-laki yang tidak tertangani akan memiliki genitalia eksterna yang terlihat normal, namun ia akan mengalami pubertas dini. Ciri-ciri dari pubertas tersebut seperti adanya rambut pubis, pembesaran *phallus*, suara yang dalam dan berat, peningkatan kekuatan otot, dapat terjadi jauh sebelum waktu pubertas normal, atau bahkan dapat muncul pada usia dua sampai tiga tahun.^{7,8,12,15}

Anak laki-laki yang tidak terdeteksi pada *newborn screening*, berada pada resiko yang tinggi untuk krisis adrenal akibat pembuangan garam, karena genitalia eksternanya yang tampak normal tidak membuat dokter waspada akan kondisinya kemudian mengalami krisis kehilangan garam yang tidak terprediksi. Sebaliknya, pada anak perempuan biasanya terdiagnosis dan tertangani secara dini karena dokter telah terperingati oleh genitalia eksternalnya yang ambigu.¹⁵

4.4.2. *Nonclassic type* dari CAH

Non classic type dari CAH adalah bentuk yang paling ringan dari CAH akibat defisiensi enzim 21-OH. Level enzim 21-OH disini menurun ringan. Gejala kliniknya bervariasi dan dapat muncul di usia berapapun.

Pria dan wanita dengan tipe ini terlihat normal disaat lahir dan tidak menderita kekurangan garam. Tipe ini dapat menyebabkan perkembangan rambut pubis prematur pada anak-anak, bahkan hal ini dapat ditemukan pada pasien berumur enam bulan. Meningkatnya androgen yang diproduksi oleh kelenjar adrenal membuat penutupan dari lempeng *epifisial* lebih dini. Hal ini wajar, namun tidak selalu ditemukan, bahwa anak dengan kelainan ini memiliki penuaan umur tulang dan peningkatan pertumbuhan linear dengan sangat cepat, lalu biasanya berperawakan lebih pendek dari tinggi yang dapat diperkirakan berdasarkan tinggi midparental dan dari persentil pertumbuhan linear.

Pada wanita muda dapat terjadi kebotakan dengan pola seperti pada laki-laki dan juga jerawat karena androgen yang menjadi salah satu tanda. *Menarche* dapat terjadi secara normal ataupun tertunda, amenore sekunder maupun siklus menstruasi yang irregular serta *infertile anovulatoir* sering terjadi. Fenomena ini mungkin terjadi akibat hormon steroid seks dari adrenal yang berada dalam jumlah besar, mengganggu siklus pelepasan gonadotropin dan/atau adanya efek langsung dari androgen adrenal terhadap ovarium, yang pada akhirnya akan membuat terbentuknya kista pada ovarium yang kemudian disini dapat diproduksi androgen. Oleh karena itu, CAH yang memiliki onset lambat, diketahui *menjadi penyebab sekunder dari Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)*. Hirsutisme dan oligomenore dapat terjadi dan bervariasi tergantung dari grup etniknya.

Pada anak laki-laki, biasanya tidak menimbulkan gejala walaupun tidak ditangani, namun pada beberapa diantaranya, tanda-tanda fisik yang dapat ditemukan adalah pertumbuhan janggut dini, jerawat, pertumbuhan linear

cepat, rambut pubis, pembesaran *phallus*, dan biasanya testis yang kecil. Pada pria dewasa, tanda-tanda dari androgen yang besar sulit untuk ditemukan, tapi secara teoritis dapat memiliki manifestasi berupa perawakan pendek, dan/atau mengurangi kesuburan (subfertil) dan oligospermia akibat hormon steroid seks adrenal yang memicu supresi dari aksis hipotalamus-hipofisis-gonad.^{7,8,12,15}

Adanya defisiensi enzim 21-OH dapat ditemukan dengan tidak sengaja pada evaluasi pemeriksaan massa pada adrenal. Meningkatnya insidensi tumor adrenal dapat ditemukan baik pada pasien pria maupun wanita dengan CAH homozigot dan juga heterozigot.⁷ Penurunan sintesis dari kortisol tidak signifikan pada pasien dengan *non classic type* CAH akibat defisiensi enzim 21-OH.¹⁵

4.5. Diagnosis *Congenital Adrenal Hyperplasia* dengan pemeriksaan fisik

Pasien yang diduga untuk mengidap CAH adalah dengan tanda dan gejala sebagai berikut:

- a) Bayi perempuan yang lahir mengalami virilisasi prenatal dan genitalia eksternanya ambigu, atau yang menjadi tervirilisasi di saat postnatal pada anak lakilaki maupun perempuan, atau yang mengalami pubertas prekoks ataupun *adrenarche*.
- b) Laki-laki yang mengalami virilisasi di masa kanak-kanak, misalkan pubertas pseudoprekoks
- c) Bayi laki-laki atau perempuan dengan insufisiensi adrenal dengan atau tanpa krisis akibat kehilangan garam di empat minggu pertama kehidupan.^{12,14}

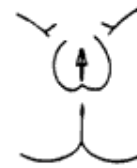
4.5.1. Genitalia eksterna yang rancu

Perempuan dengan *classic type* defisiensi enzim 21-OH akan terpapar androgen adrenal sistemik dalam jumlah yang tinggi semenjak minggu ketujuh kehamilan.⁵ Hal ini menyebabkan bayi perempuan yang secara genetik mengandung kromosom XX biasanya menghasilkan genitalia yang tidak khas. Di dalam *pelvis*, tidak akan ada perkembangan dari *ductus Wolffii*, namun struktur dari *ductus Müllerii* akan berkembang normal, yaitu ovarium, uterus, tuba fallopi, vagina bagian atas dan struktur lain yang dibentuk dari *ductus mulleri* akan terbentuk dengan baik karena tidak terpapar oleh *antimullerian hormone* (AMH) dan juga struktur-struktur tersebut tidak dipengaruhi oleh hormon steroid seks (testosteron). Namun, tingginya level testosteron dalam darah dapat memperbesar *phallus*, vagina gagal terbentuk pada perineum (*introitus vagina* menutup secara komplet maupun parsial), sinus urogenital terletak pada pemisahan vagina dan uretra, batang maupun ujung dari *phallus* terlihat seperti milik laki-laki. Testosteron dapat membuat fusi labia mayor secara parsial dan membuat kulit dari labia menjadi tipis dan memiliki *ruggae* seperti pada *scrotum*, tapi tidak terdapat gonad (testis) yang dapat di palpasi. Jadi, tergantung dari beratnya hiperandrogenisme, bayi wanita dapat terpengaruh secara ringan yang biasanya genitalianya menjadi tidak khas, atau menjadi virilisasi yang berat dan akan terlihat seperti laki-laki.^{5,6,16,17}

Anak laki-laki justru terjadi sebaliknya. Anak laki-laki dengan *classic type* defisiensi enzim 21-OH tidak memiliki tanda yang khas atas penyakit ini kecuali hiperpigmentasi yang bervariasi dan tidak begitu kentara dan adanya pembesaran penis.⁵

Ada beberapa sistem untuk menilai derajat genitalia yang ambigu. Derajat dari maskulinisasi yang rendah seperti yang terdapat pada *Androgen Insensitivity Syndrome* (AIS) dinilai dengan *Quigley score*, ataupun derajat dari maskulinisasi dengan *Prader Stage* seperti yang diterapkan pada virilisasi di kasus CAH.¹⁶ Berikut pada Gambar 5 ilustrasi dari *Prader stage*.

Prader 0 : Genitalia eksterna wanita normal



Prader 1 : Genitalia eksterna wanita dengan *clitoromegaly*



Prader 2 : *Clitoromegaly* dengan fusi *labia* parsial membentuk *sinus urogenital* berbentuk corong



Prader 3 : Peningkatan pembesaran phallus. Fusi *labioscrotal* lengkap membentuk *sinus urogenital* dengan satu lubang



Prader 4 : Fusi *scrotum* lengkap dengan *pintu* urogenital di dasar atau di batang *phallus*



Prader 5 : Genitalia eksterna pria normal



Pada bayi dengan *Prader* derajat 4: lebih terlihat seperti laki-laki dibanding wanita dengan *scrotum* yang kosong ukuran *phallus* seperti penis yang normal tapi tergantung bebas dalam *perineum* karena adanya tarikan dari *chordae* yang mengarahkannya ke arah *umbilicus*. *Ostium urethra* / *vagina* yang kecil pada basis atau pada batang dari *phallus* akan dipertimbangkan sebagai *hypospadi* pada laki-laki.

Bayi dengan derajat 5: Genitalia eksterna bayi-bayi ini tidak terlihat ambigu, tapi biasanya disimpulkan sebagai laki-laki biasa dengan *undescensus testis*. Pada banyak kasus, diagnosis dari CAH tidak terbentuk sampai ditemukan adanya pembuangan garam yang berkembang pada minggu berikutnya.

Oleh karena itu, dalam pemeriksaan fisik genitalia eksterna selain menentukan apakah gonad yang dapat dipalpasi dan derajat virilisasi menurut *Prader scale*, perlu juga mengukur panjang *phallus*. Normal penis bayi baru lahir dengan masa gestasi normal adalah sekitar 3cm (diukur dari tuberkulum pubis sampai dengan ujung penis). Jika mikropenis dapat kurang dari 2,0-2,5 cm, meskipun ukuran ini bervariasi tergantung dari etniknya.

Selain itu, *chordae* juga harus diperhatikan, karena *chordae* dapat memperkecil panjang *phallus* dari ukuran yang sebenarnya. Ada tidaknya *hypospadi*, posisi dari *meatus urethra*, derajat fusi lipatan *labioscrotal* dan ada atau tidaknya *introitus vaginae* juga harus dipastikan.

Pada pemeriksaan fisik, biasanya hiperpigmentasi sering ditemukan di daerah genitalia dan *papilla mammae*. Hal ini dikarenakan rendahnya enzim

yang berperan dalam sintesis kortisol sehingga terjadi umpan balik negatif yang membuat ACTH meningkat selanjutnya mempengaruhi pigmentasi kulit. Waktu dari gestasi bayi juga harus dicari, karena pada anak wanita yang lahir *preterm*, memiliki *clitoris* dan *labia minora* yang lebih prominent dibanding anak laki-laki; sedangkan pada anak laki-laki, testis biasanya mulai turun ke arah *scrotum* saat usia gestasi sekitar 34 minggu.¹⁷

4.5.2. Virilisasi postnatal

Pasien yang tidak tertangani secara dini maupun yang mendapatkan penanganan namun tidak adekuat, akan mendapatkan paparan jangka panjang dari hormon seks (testosteron) dalam jumlah yang besar. Hal ini menyebabkan rambut pubis dan rambut aksila dapat tumbuh dini. Pembesaran klitoris dapat terjadi dan terus berlanjut pada perempuan sehingga menyerupai penis. Pada laki laki, penis akan membesar walaupun testisnya kecil, karena androgen yang ada berasal dari adrenal. Paparan lama terhadap androgen akan memicu aksis hipotalamus-hipofisis-gonad sehingga menyebabkan pubertas prekoks.⁵

4.5.3. Salt-wasting

Tujuh puluh lima persen pasien dengan *classic type* dari CAH dengan defisiensi enzim 21-OH mengalami gangguan berat dalam meng-hidroksilasi progesteron dan sehingga sintesis aldosteron menjadi tidak adekuat. Meningkatnya level prekursor dari 21-OH, yaitu progesteron dan 17-hidroksi progesteron, dapat berperan sebagai antagonis mineralokortikoid, yang pada akhirnya memperburuk efek defisiensi aldosteron. Karena aldosteron mengatur homeostasis dari natrium, maka ekskresi natrium dari ginjal pada pasien yang

tidak tertangani akan meningkat dan dapat menyebabkan hipovolemia serta hipereninemia. Pasien ini juga tidak dapat mengekskresi kalium dengan efisien sehingga menyebabkan hiperkalemia, khususnya pada bayi. Defisiensi kortisol dapat merusak fungsi jantung, merusak respon vaskular terhadap katekolamin, menurunkan *glomerular filtration rate* (GFR), dan meningkatkan sekresi anti-diuretik hormon (ADH).

Jadi, defisiensi kortisol dan aldosteron bersama-sama menyebabkan dehidrasi akibat hiponatremia dan syok pada pasien yang tidak tertangani dengan adekuat. Selain itu, karena perkembangan dari medula adrenal bergantung pada glukokortikoid, maka pasien dengan *salt-wasting type* dari CAH akibat defisiensi enzim 21-OH juga dapat mengalami defisiensi katekolamin, yang berpotensi untuk menyebabkan syok eksaserbasi.

Pasien dengan *salt-wasting type* diidentifikasi melalui pengukuran elektrolit serum, aldosteron dan renin plasma, yaitu hiperkalemia, rendahnya level aldosteron, hipereninemia.⁵

4.5.4. Pertumbuhan linear

Congenital Adrenal Hyperplasia dapat mempengaruhi pertumbuhan linear, walaupun dengan pengawasan terapi yang ketat. Sebuah meta-analisis data dari 18 senter pasien menunjukkan bahwa tinggi orang dewasa pada pasien dengan *classic type* dari CAH sekitar 1,4 SD dibawah rata-rata populasi. Penanganan yang tidak adekuat maupun penanganan yang berlebihan tetap dapat membuat pasien memiliki resiko berperawan pendek, karena penyebab utamanya adalah penutupan lempeng epifisial dini yang dipicu oleh jumlah

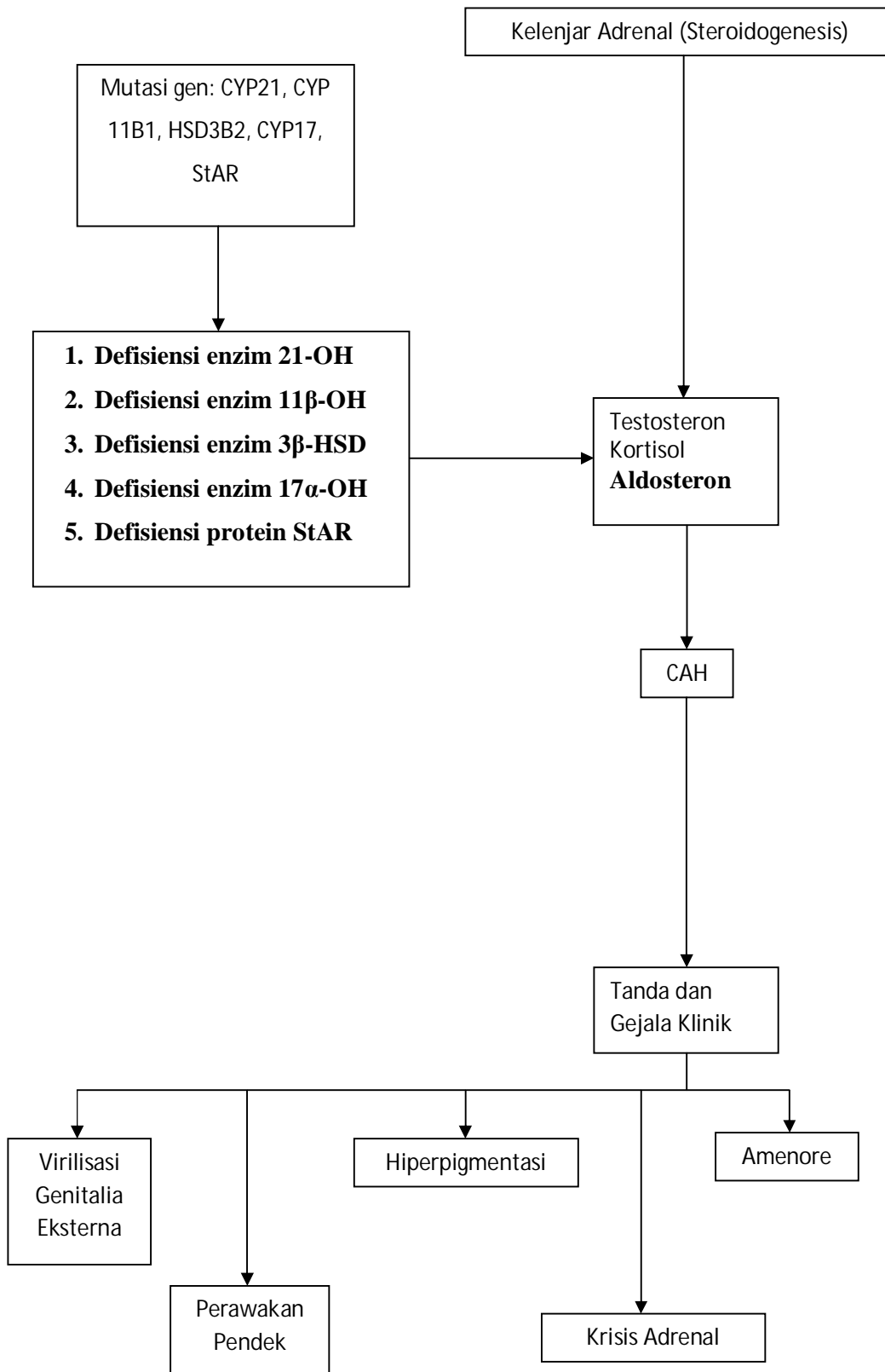
hormon steroid seks yang tinggi dan pada akhirnya menyebabkan terhambatnya sumbu pertumbuhan yang dipicu oleh glukokortikoid. Walaupun begitu, rangsangan hormon steroid seks yang tinggi pada masa kanak-kanak menyebabkan anak-anak laki-laki maupun perempuan terlihat lebih tinggi dibandingkan anak lain yang seusianya.⁵

4.5.5. Fungsi reproduksi

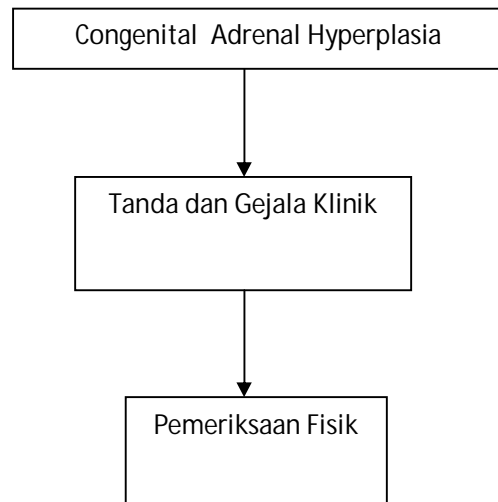
Pada anak perempuan dengan bentuk apapun dari defisiensi enzim 21-OH, akan mengalami gangguan dari reproduksi, seperti oligomenore atau amenore, yang dapat berkembang di usia dewasa. Masalah kesuburan berhubungan dengan penyesuaian dari segi psikososial. Wanita dengan *classic salt-wasting type* ataupun *simple virilizing type* dari CAH yang lahir pada tahun 1940an maupun 1950an memiliki kecenderungan untuk menjalani hubungan heteroseksual, terutama jika *introitus vaginae* inadekuat atau level androgen secara kronik terus meningkat. Paparan prenatal terhadap androgen selanjutnya dapat mempengaruhi perilaku seks seseorang. Telah diketahui bahwa, kebanyakan wanita yang dilaporkan berperilaku lebih ke arah laki-laki selama masa kanak-kanak dalam hal pemilihan mainan, permainan dan agresifitas. Namun, kebanyakan wanita menjadi heteroseksual dan identitas seksual mereka hampir selalu wanita. Jika wanita seperti ini diterapi, mereka dapat hamil dan melahirkan, kebanyakan dengan cara *sectio caesaria*. Sekitar 80% wanita dengan *simple virilizing type* dari CAH dan sekitar 60% dari *classic salt-wasting type* CAH adalah fertil.

Laki-laki memiliki masalah reproduksi yang relatif lebih sedikit dibandingkan wanita khususnya dalam fungsi gonad. Kebanyakan jumlah spermanya normal dan subur.⁵

4.6. Kerangka teori



4.7. Kerangka konsep

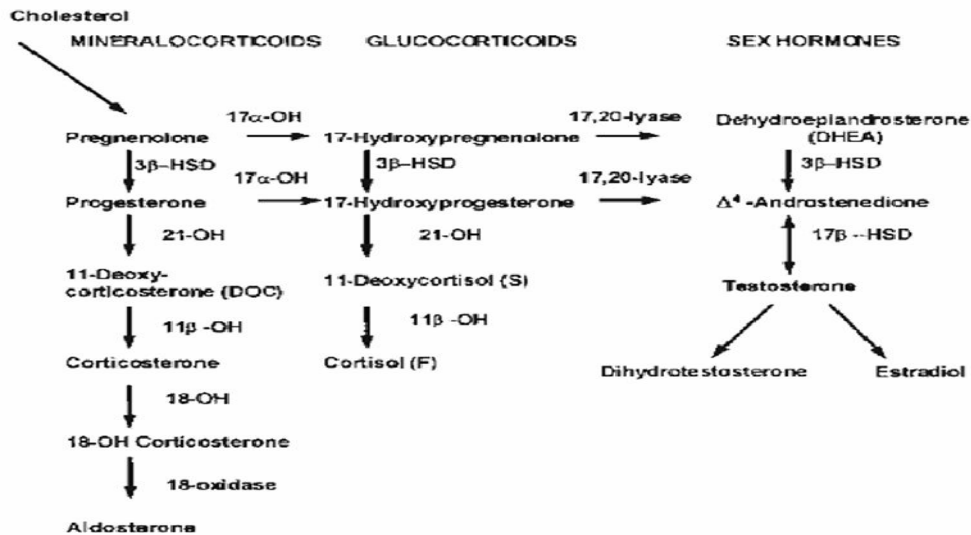


BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

6.1. Definisi *Congenital Adrenal Hyperplasia*

CAH merupakan sekelompok kelainan yang diturunkan secara autosomal resesif akibat adanya mutasi pada gen tersering CYP 21 dan menyebabkan defisiensi satu dari lima enzim yang dibutuhkan dalam proses sintesis hormon kortisol dan aldosteron dari kolesterol pada korteks adrenal (steroidogenesis) sehingga menyebabkan perubahan berupa produksi hormon steroid sex (testosteron) menjadi berlebihan yang kemudian akan merubah perkembangan karakteristik sexual wanita dengan kariotipe 46,XX menjadi ke arah laki-laki (maskulinisasi).⁵⁻⁸



Gambar 1. Skema proses steroidogenesis.⁷ Untuk mensintesis hormon progesteron, mineralokortikoid (aldosteron), glukokortikoid (kortisol), dan androgen (testosteron) membutuhkan enzim, yaitu sebagai berikut: enzim 21-hidroksilase (21-OH), enzim 17 α -hidroksilase (17 α -OH), enzim 3 β -hidroksisteroid dehidrogenase (3 β -HSD), enzim 11 β -hidroksilase (11 β -OH), 17,20 liase, 18-hidroksilase (18-OH), 18-oksidadase dan 17 β -hidroksisteroid dehidrogenase (17 β -HSD). Masing-masing enzim dapat berfungsi akibat adanya pengkodean dari masing-masing gen spesifik sitokrom P-450 (CYP) yang bertanggung jawab atas enzim-enzim tersebut. Manakala terjadi mutasi yang menyebabkan salah satu enzim tidak dapat berperan dalam proses steroidogenesis ini,

maka akan terjadi akumulasi pada prekursor hormon tertentu dan defisiensi maupun akumulasi pada hormon tertentu.

Lebih dari 90% kasus CAH disebabkan karena defisiensi enzim 21-OH.⁵ Ketika defisiensi dari enzim 21-OH ini terjadi, maka progesteron dan 17-hidroksiprogesteron akan terakumulasi, sedangkan jumlah 11-deoksikortikosteron (DOC) dan 11-deoksikortisol akan menurun. Oleh karena jumlah 11-DOC dan 11-deoksikortisol sedikit, hal ini menyebabkan produksi akhir dari dua prekursor hormon tersebut, yaitu aldosteron dan kortisol juga menurun. Selain itu, karena adanya akumulasi dari progesteron dan 17-hidroksiprogesteron akibat jalur pembentukan aldosteron dan kortisol yang terblokir, maka akan semakin banyaklah hormon-hormon tersebut diubah ke jalur lain untuk menjadi androstenedion. Pada akhirnya androstenedion ini akan diubah oleh enzim 17 β -HSD menjadi testosteron (androgen). Hal ini menyebabkan produksi testosteron di perifer menjadi berlebih.

Testosteron dapat diaromatisasi menjadi estradiol akibat peran dari enzim aromatase. Selain itu, testosteron juga dapat di konversi menjadi dihidrotestosteron melalui enzim 5-AR.

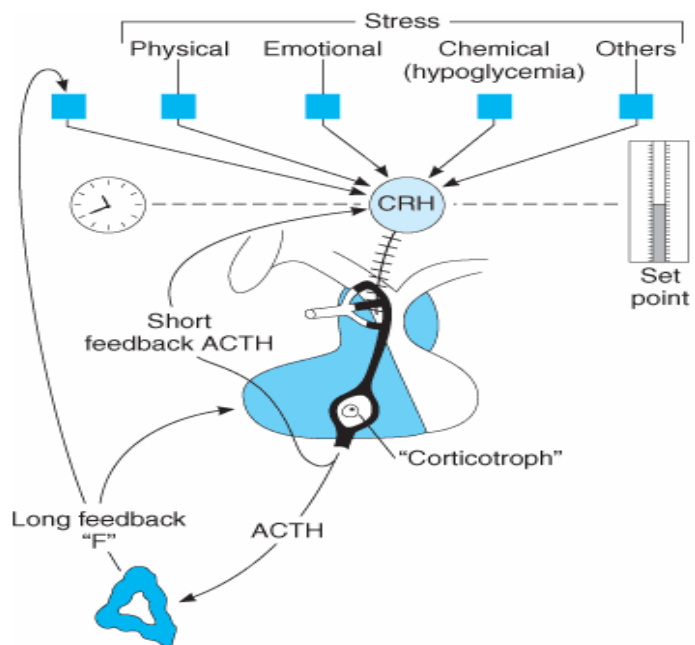
6.2. Patofisiologi *Congenital Adrenal Hyperplasia*

Kelenjar adrenal mensintesis tiga kelas utama hormon, yaitu mineralokortikoid, glukokortikoid dan androgen, misal: testosteron. Sintesis hormon golongan mineralokortikoid terjadi dalam zona glomerulosa korteks adrenal, sedangkan hormon glukokortikoid dsintesis di zona fasikulata dan retikularis korteks adrenal.

Ketiga hormon ini sangat penting bagi tubuh. Fungsi dari masing-masing hormon tersebut adalah sebagai berikut:

- d) Kortisol membantu tubuh dalam mengatasi stress ataupun tekanan seperti pada kondisi luka maupun sakit
- e) Aldosteron berperan dalam memastikan agar tubuh dapat menyimpan garam dalam jumlah yang cukup, sedangkan
- f) Testosteron terlibat dalam pembentukan sifat maskulin manusia, seperti distribusi rambut pada tubuh dan perkembangan organ seks laki-laki. Baik laki-laki maupun perempuan, keduanya memproduksi testosteron. Namun, pada laki-laki produksi hormon ini jumlahnya lebih banyak

Hipofisis mengatur proses steroidogenesis di adrenal melalui *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH). ACTH menstimulasi sintesis steroid dengan meningkatkan substrat utama dalam jalur steroidogenesis di adrenal. Proses tersebut dapat terilustrasikan melalui Gambar 2.



Gambar 2. Mekanisme yang terjadi pada aksis Hipotalamus-Hipofisis-Adrenal.¹⁰ Sekresi fisiologis dari ACTH diperantarai oleh pengaruh neural terhadap kompleks hormon, dimana hormon paling penting adalah *Corticotropin-Releasing Hormone*

(CRH). CRH menstimulasi ACTH secara pulsatil: ritme diurnal membuat puncak hormon ini berada pada saat bangun tidur dan menurun pada saat siang hari. Ritme diurnal adalah refleksi dari kontrol neural yang kemudian merangsang sekresi diurnal dari kortisol pada korteks adrenal. Terdapat sistem umpan-balik pada level hipotalamus dan hipofisis yang diperantarai melalui kortisol plasma. Begitu juga terdapat umpan balik negatif yang pendek dari ACTH yang mempengaruhi sekresi dari CRH. Jadi, kondisi apapun yang dapat menurunkan sekresi kortisol akan mengakibatkan meningkatnya sekresi ACTH. Dengan ini, kortisol memberikan efek umpan-balik negatif terhadap sekresi ACTH.⁷⁻¹⁰

Kebanyakan CAH yang memiliki defek pada suatu enzim yang memblokir sintesis kortisol akan mengganggu kontrol umpan-balik sekresi ACTH melalui kortisol. Sekresi ACTH kemudian menjadi berlebihan yang selanjutnya akan memicu terjadinya hiperplasia adrenocortical. Hal ini menyebabkan stimulasi sintesis produk-produk dari adrenal berlebihan, dan dengan adanya defisiensi salah satu enzim dari jalur steroidogenesis akan menyebabkan akumulasi dari molekul prekursor jalur tersebut. Prekursor-prekursor tersebut akan teralihkan ke jalur lain yaitu jalur androgen, sehingga menyebabkan level androgen menjadi tinggi.⁶

Gejala-gejala klinik yang timbul dari berbagai jenis CAH tergantung dari hormon apa yang diproduksi secara berlebihan atau hormon apa yang defisiensi. Perbandingan fenotip dari masing-masing jenis CAH dapat dilihat dalam tabel 1. CAH dapat disebabkan karena hal-hal berikut ini:

6) Defisiensi enzim 21-OH

Defisiensi enzim ini terjadi paling sering, lebih dari 90-95% dari seluruh kasus CAH.⁵ Enzim 21-OH adalah enzim yang terlibat dalam konversi kolesterol menjadi kortisol dan aldosteron, tapi tidak dalam konversi menjadi testosteron. Pada defisiensi enzim 21-OH, jalur aldosteron dan kortisol dihambat, sedangkan jalur androgen yang tidak dipengaruhi oleh enzim 21-OH menjadi terstimulasi secara berlebihan. Virilisasi pada kasus defisiensi enzim 21-OH terjadi karena sekresi yang berlebihan dari androgen adrenal.^{7,8,9}

7) Defisiensi 11β -OH

Defisiensi enzim terjadi sekitar 5-8% dari kasus CAH. Pada proses steroidogenesis, hal tersebut juga mengakibatkan turunnya sintesis kortisol yang kemudian mengakibatkan overproduksi dari prekursor kortisol dan steroid seks seperti yang terjadi pada kasus defisiensi enzim 21-OH, sehingga defisiensi enzim 11β -OH memiliki gambaran klinik berupa virilisasi yang mirip dengan kelainan pada kasus defisiensi enzim 21-OH. Temuan tambahan pada banyak kasus defisiensi enzim 11β -OH, namun tidak semua, adalah adanya hipertensi. Hipertensi ini mungkin berasal dari akumulasi berlebihan prekursor aldosteron, 11-DOC, yaitu steroid yang memiliki aktifitas menyimpan garam.^{7,8,9}

8) Defisiensi enzim 3β -HSD

Defisiensi enzim 3β -HSD merupakan penyebab kedua terbesar dari CAH, yaitu sekitar 10% dari kasus. Tidak seperti CAH karena defisiensi enzim 21-OH maupun 11β -OH yang hanya mempengaruhi fungsi adrenal, pada defisiensi enzim 3β -HSD akan berakibat pada kelenjar adrenal maupun fungsi gonad. Bayi yang baru lahir dengan defisiensi enzim 3β -HSD memiliki gejala dari defisiensi kortisol dan aldosteron. Pada anak perempuan dapat memiliki perkembangan seksual yang normal maupun virilisasi ringan yang kebanyakan terdeteksi pada masa pubertas. Oleh karena hiperandrogenisme, maka dapat terjadi anovulasi kronik bahkan amenore primer.¹¹

9) Defisiensi enzim 17α -OH

Defisiensi enzim-enzim ini juga dapat menimbulkan kelainan-kelainan pada proses steroidogenesis di adrenal dan di gonad. Uniknya terjadi kompensasi dari sekresi ACTH yang memacu produksi berlebih dari mineralokortikoid, sehingga menyebabkan hipertensi dan hipokalemia. Wanita dengan defisiensi enzim 17α -

OH akan mengalami *sexual infantilism* dan *hypergonadotropic hypogonadism*.

Hipergonadotropisme terjadi karena defisiensi estrogen.¹¹

10) Defisiensi *Steroidogenic Acute Regulatory* (StAR) protein

Protein StAR adalah fosfoprotein mitokondria yang bertanggung jawab mengangkut kolesterol dari luar ke dalam membran interna mitokondria yang kemudian diubah menjadi pregnenolon oleh P450cc. Kehilangan enzim ini menyebabkan gangguan pada steroidogenesis di adrenal maupun gonad. Kerusakan ovarium dapat terjadi setelah masa pubertas akibat adanya kerusakan sel-sel ovarium.¹¹

Tabel 1. CAH berdasarkan masing-masing defisiensi enzim pada steroidogenesis.¹² Perbedaan gen-gen yang terlibat dalam masing-masing penyebab dari CAH, lokasi dari masing-masing gen tersebut, beberapa manifestasi klinis yang dapat timbul pada masing-masing defisiensi enzim pada CAH, insidensi, besar hormon korteks adrenal, kadar metabolit yang dapat meningkat, tekanan darah, level natrium dan level kalium.

Feature	21-Hydroxylase Deficiency	11-Hydroxylase Deficiency	17-Hydroxylase Deficiency	3-Hydroxysteroid Deficiency	Lipoid Hyperplasia	Aldo-sterone Synthase Deficiency
Defective gene	CYP21	CYP11B1	CYP17	HSD3B2	STAR	CYP11B2
Chromosomal localization	6p21.3	8q24.3	10q24.3	1p13.1	8p11.2	8q24.3
Ambiguous genitalia	+(female)	+(female)	+(male)	+(male)	+(male)	No
			Absent puberty (female)	Mild in female	Absent puberty (female)	
Acute adrenal insufficiency	+	Rare	No	+	++	Salt wasting only
Incidence	1:15,000	1:100,000	Rare	Rare	Rare	Rare
Hormones						
Glucocorticoids	Reduced	Reduced	Reduced	Corticosterone normal	Reduced	Normal
Mineralocorticoids	Reduced	Increased	Reduced	Increased	Reduced	Reduced
Androgens	Increased	Increased	Reduced	Reduced (male)	Reduced	Normal
				Increased (female)		
Elevated metabolite	17-Hydroxy-progesterone	DOC, 11-deoxycortisol	B, DOC	DHEA, 17 ⁵ -pregnenolone	None	B, 18-OHB
Blood pressure, sodium balance	Decreased	Increased	Decreased	Increased	Decreased	Decreased
Potassium	Increased	Decreased	Increased	Decreased	Increased	Increased

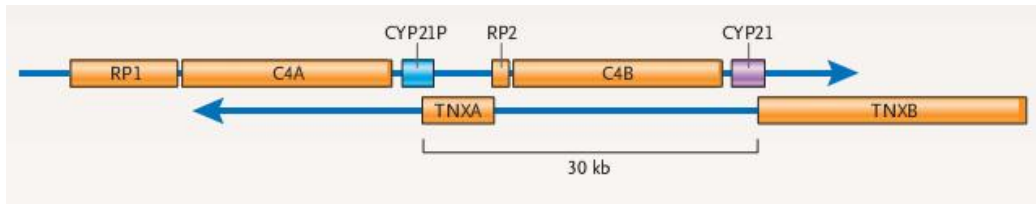
B, corticosterone; DHEA, dehydroepiandrosterone; DOC, deoxycorticosterone; 18-OHB, 18-hydroxycorticosterone.

6.3. Aspek genetik pada *Congenital Adrenal Hyperplasia*

Semua tipe CAH diturunkan melalui cara autosomal resesif yang disebabkan karena perubahan pada sepasang gen. Seseorang dengan CAH mengalami perubahan dalam masalah penyalinan dari gen yang bertanggung jawab untuk memproduksi enzim yang terlibat dalam pemecahan kolesterol. Seseorang akan terkena CAH akibat diturunkannya salah satu gen yang telah berubah dari ibu dan satu gen lain, diturunkan dari ayah, yang juga telah berubah dan kemudian akan menjadi bakal pasangan gen tersebut.⁸

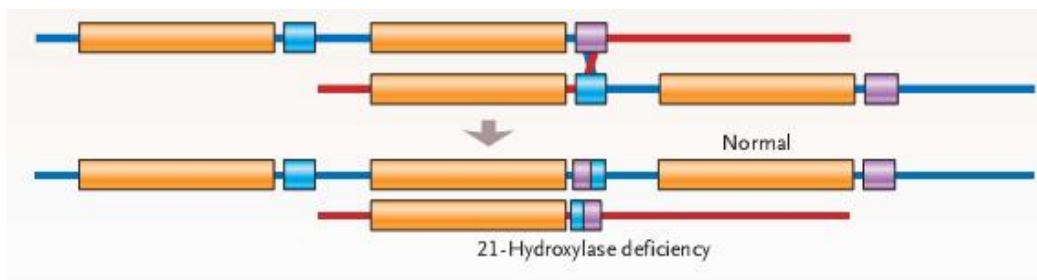
Sintesis enzim yang terlibat dalam sintesis kortisol dan aldosteron merupakan protein sitokrom P450 (CYP). CYP21 adalah gen yang mengkode enzim 21-OH; CYP11B1 mengkode enzim 11 β -OH; dan CYP17 mengkode enzim 17 α -OH.¹² Hal ini dapat dilihat pada tabel 1.

Berdasarkan studi dari genetika molekuler, gen yang mengkode sitokrom P450 spesifik untuk enzim 21-OH (P450c21) terletak di kompleks HLA polimorfik pada kromosom 6p21.3, yaitu CYP21 yang letaknya bersama dengan pseudogen atau homolog inaktif darinya yaitu CYP21P. Kedua gen ini bertanggung jawab untuk menyebabkan terjadinya defisiensi enzim 21-OH. Oleh karena CYP21 dan CYP21P memiliki 98% kemiripan dalam urutan nukleotidanya, maka diketahui terdapat banyak mutasi yang menyebabkan produk dari gen menjadi terinaktivasi. Hal ini termasuk delesi 8-bp pada exon 3, *frame shift mutation* pada exon 7, dan *nonsense mutation* pada exon 8.^{5,7} Lokasi dari gen-gen tersebut dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Regio kromosom 6p21.3 yang mengandung gen-gen yang bertanggung jawab pada enzim 21-OH.⁵ CYP21 dan CYP21P adalah gen aktif dan pseudogen dari enzim 21-OH. C4A dan C4B mengkode komponen keempat dari komplemen serum. RP1 mengkode protein inti untuk fungsi yang masih belum diketahui, sedangkan RP2 berhubungan dengan pseudogen. TNXB mengkode tenascin-X, sedangkan TNX A berhubungan dengan pseudogen. Daerah yang digambarkan dengan regio 30-kb adalah daerah yang terdeslesi sekitar 20% dari kromosom defisiensi 21-OH.

Mutasi lain pada CYP21P dapat mempengaruhi proses *splicing* dari *messenger* RNA (mRNA) atau mempengaruhi urutan dari asam amino. Namun, mutasi yang paling sering menyebabkan defisiensi enzim 21-OH adalah dua tipe rekombinasi diantara gen CYP21 dengan CYP21P. Sekitar 75% terjadi delesi pada pseudogen yang kemudian ditransfer ke CYP21 selama mitosis melalui proses yang dinamakan “*gene conversion*”. Sekitar 20% diantaranya terjadi rekombinasi meiotik yang menghilangkan 30-kb segmen gen yang meliputi ujung 3’ dari CYP21P, semua komplemen gen dari C4B yang berdekatan dan ujung 5’ dari CYP21, yang pada akhirnya menghasilkan *nonfunctional chimeric pseudogene*. Lebih dari 60 mutasi lain yang dapat terjadi terhitung sebesar 5% dari kasus. Gambar skematis dari salah satu mutasi ini, dapat dilihat dari gambar 4.⁵



Gambar 4. Gen-gen dari enzim 21-OH mengalami *unequal crossover* selama proses meiosis.⁵ Gen-gen tersebut kemudian menghasilkan anak kromosom yang memiliki tiga

alel CYP21 atau satu gen CYP21 yang tak berfungsi sebagai akibat dari proses delesi yang besar.

CYP 21 adalah salah satu gen manusia yang paling polimorfik. Pada sperma, kemungkinan terjadi rekombinasi spontan antara gen CYP21 dengan CYP21P adalah 1:1000 sampai 1:100.000 sel.⁵

Ketika gen CYP21 berubah, akan menyebabkan situasi dimana enzim 21-OH menjadi tidak dapat diproduksi, atau diproduksi dalam jumlah yang sedikit. Banyak gen yang dapat mengurangi level dari enzim 21-OH. Jumlah enzim 21-OH yang diproduksi, bergantung pada jenis dan kombinasi dari perubahan gen CYP21 dan sebagian hal ini juga menentukan derajat beratnya penyakit CAH akibat defisiensi enzim 21-OH.^{7,8}

Karakteristik kombinasi dari alel HLA atau haplotipe HLA berhubungan dengan berbedanya jenis dari defisiensi enzim 21-OH. Genotipe dari defisiensi enzim 21-OH tipe klasik berasal dari adanya dua alel yang mengalami kerusakan berat. Defisiensi enzim 21-OH tipe non-klasik merupakan hasil dari adanya dua alel dari defisiensi enzim 21-OH yang mengalami kerusakan ringan atau satu alel namun mengalami kerusakan berat dan satu alel lainnya mengalami kerusakan ringan.^{7,8,13}

Dua puluh lima persen alel dari *classic type* defisiensi enzim 21-OH terjadi karena delesi dari CYP21; sedangkan 75% sisanya disebabkan mutasi kecil pada CYP21 yang mana beberapa diantaranya adalah mutasi titik *de novo*, yang menghasilkan substitusi asam amino yang menyebabkan terganggunya sintesis protein.⁷

Pada *nonclassic type* defisiensi enzim 21-OH, merupakan kejadian yang timbul karena substitusi ringan dari asam amino yang berlangsung lama pada gen yang mengkode enzim 21-OH.⁷

Orang tua yang memiliki anak dengan CAH disebut sebagai *carrier* karena salah satu dari mereka memiliki satu gen CYP21 yang telah mengalami perubahan dan satu gen lain yang tidak mengalami perubahan. *Carrier* biasanya tidak memiliki gejala karena mereka masih memiliki satu gen yang tidak mengalami perubahan yang dapat memproduksi enzim 21-OH dalam jumlah yang cukup untuk mencegah timbulnya CAH. Anak yang lahir dari orang tua yang keduanya adalah *carrier* untuk tipe CAH yang sama akan memiliki peluang 25% untuk terkena CAH, 50% peluang untuk menjadi seorang *carrier* dan juga 25% peluang untuk tidak menjadi *carrier* maupun anak yang mengidap CAH.^{7,8}

6.4. Klasifikasi klinis *Congenital Adrenal Hyperplasia*

Dua tipe fenotipe mayor yang diketahui dari defisiensi enzim 21-hidroksilase, yaitu: *classic type* dan *non classic type* (onset lambat). *Classic type* dibagi lagi menjadi *classic simple virilizing type* dan *classic salt-wasting type*. Dalam *non classic type*, pasien mengalami defek biokimiawi namun hanya sedikit tanda jelas dari hiperandrogenisme yang tampak.⁷ Berikut di bawah ini Tabel 2 yang mendeskripsikan secara ringkas perbedaan fenotip dari masing-masing tipe CAH karena defisiensi enzim 21-OH.

Tabel 2. Perbandingan fenotip berbagai tipe CAH karena defisiensi enzim 21-OH.¹²

<i>Phenotype</i>	<i>Classical Salt Wasting</i>	<i>Simple Virilizing</i>	<i>Nondassical</i>
Age at diagnosis	Newborn/6 mo	Newborn/2 yr (female) 24 yr (male)	Child/adult
Genitalia	Males normal, females ambiguous	Males normal, females ambiguous	Males normal, females virilized
Incidence	1:20,000	1:60,000	1:1000
Hormones			
Aldosterone	Reduced	Normal	Normal
Renin	Increased	Normal or increased	Normal
Cortisol	Reduced	Reduced	Normal
17-Hydroxyprogesterone	>5000 nmol/L	2500-5000 nmol/L	500-2500 nmol/L (ACTH stimulation)
Testosterone	Increased	Increased	Variable, increased
Growth	-23 SD	-12 SD	Probably normal
21-Hydroxylase activity (% of wild type)	0%	1%	20%-50%
Typical CYP21A2 mutations	Deletions, conversions, nt656g	I172N	V281L
	G1108nt, R356W	nt656g	P30L
	I236N, V237E, M239K, Q318X		

ACTH, adrenocorticotrophic hormone; SD, standard deviation

6.4.1. Classic type dari CAH

Abnormalitas biokimiawi maupun klinis akan muncul baik pada masa prenatal maupun postnatal. Progesteron, 17-OH-progesteron, androstenedion, dan testosteron disekresikan dalam jumlah besar dalam rahim ibu sebagai akibat dari meningkatnya stimulasi ACTH karena defisiensi enzim 21-OH yang mengganggu sintesis kortisol. Kemudian, ekskresi metabolit dari steroid-steroid tersebut juga meningkat di urin. Abnormalitas pada sekresi kortisol juga dihubungkan dengan adanya perubahan pada sekresi hormon dari hipofisis seperti GH dan TSH.

Bayi yang secara genetik adalah perempuan, lalu mengalami defisiensi enzim 21-OH congenital, hal ini berarti androgen yang diproduksi di kelenjar

adrenalnya berada dalam jumlah yang sangat besar akibat sekresi dari korteks adrenal yang mengalami hiperplasia. Genitalia eksterna pada seseorang yang genetiknya adalah perempuan, memiliki keambiguitasan mulai dari level ringan sampai berat. Hal ini terjadi akibat adanya virilisasi. Genitalia interna seperti uterus dan tuba fallopi, tidak dipengaruhi oleh tingginya kadar androgen.

Hal ini juga terjadi pada bayi laki-laki. Bayi laki-laki yang mengalami defisiensi enzim 21-OH, saat dilahirkan tidak menunjukkan bahwa genitalnya mengalami abnormalitas. Pada masa postnatal, anak laki-laki dan perempuan yang tidak ditangani, produksi androgennya yang massif tetap berlanjut, lalu menyebabkan:

- 7) Pertumbuhan yang cepat
- 8) Mempercepat pematangan epifisial,
- 9) Pembesaran progresif dari penis dan klitoris
- 10) Rambut pada muka, ketiak dan pubis yang muncul lebih dini
- 11) Berjerawat
- 12) Tanpa pengobatan, dapat menyebabkan penutupan epifisial dini sehingga menyebabkan perawakannya menjadi pendek.^{7,12}

Pasien dengan *classic type* dari CAH karena defisiensi enzim 21-OH mengalami disfungsi adrenomedular yang ditandai dengan menurunnya produksi epinefrin, metanefrin dan normetanefrin; serta mengalami perubahan struktur yang besar dari medula adrenal yang ditandai dengan adanya displasia, berkurangnya ekspresi dari enzim tirosin hidroksilase, dan adanya deplesi dari vesikel sekretori yang berisi epinefrin. Pasien dengan fenotip yang

lebih berat, yaitu adanya *salt-wasting* dan riwayat adanya krisis adrenal ternyata produksi dari epinefrin dan metanefrin oleh kelenjar adrenalnya sangat rendah.¹⁴

Berikut ini adalah pembagian lebih spesifik dari *classic type* CAH:

6.4.1.1.1. *Classic Simple Virilizing Type* dari CAH

Congenital Adrenal Hyperplasia akibat defisiensi enzim 21-OH tipe *classic simple virilizing* terjadi jika enzim 21-OH diproduksi dalam jumlah yang sedikit. Pada tipe ini, enzim masih dapat berperan untuk mencegah terjadinya level garam yang rendah pada tubuh, juga mencegah krisis adrenal.

Perempuan akan lahir dengan maskulinisasi ringan pada genitalia eksterna, seperti pembesaran *clitoris*, fusi sebagian dari *labia* perkembangan dari *sinus urogenitalia*, sehingga akan menampilkan keambiguan seksual dan bahkan menyulitkan dalam penentuan jenis kelamin bayi ini saat lahir. Jarang diagnosis dari keadaan ini tidak dibuat saat periode neonatal.

Bila ditangani dengan adekuat, periode menstruasi dapat normal setelah menarche dan kehamilan mungkin terjadi. Secara keseluruhan, tingkat fertilitas dilaporkan rendah, yang dikatakan akibat introitus vaginae yang inadekuat sehingga menyebabkan ketidakpuasan saat coitus, kemudian meningkatnya level androgen menimbulkan disfungsi ovarium.¹⁵

Pada laki-laki yang tidak mendapatkan penanganan, akan memiliki genitalia normal, namun mungkin mengalami pubertas dini juga.

Classic simple virilizing type CAH akibat defisiensi enzim 21-OH, dapat menyebabkan pertumbuhan linear yang cepat pada masa kanak-kanak disebabkan karena banyaknya androgen yang muncul lebih dini, namun pada saat dewasa jika tetap tidak ditangani, nantinya akan terlihat pendek, baik pada laki-laki maupun pada wanita.^{8,12}

6.4.1.1.2. *Classic Salt-Wasting Type* dari CAH

Tipe ini adalah tipe yang paling berat dari CAH akibat defisiensi enzim 21-OH. Sekitar 75% dari kasus *classic type* CAH akibat defisiensi enzim 21-OH, terjadi pembuangan garam dan juga hipotensi, dikarenakan hiponatremia, hiperkalemia, natriuresis yang tidak sesuai, dan rendahnya aldosteron pada serum dan urin bersamaan dengan tingginya aktivitas plasma renin, pada akhirnya dapat berlanjut menjadi krisis adrenal.

Classic simple virilizing type CAH akibat defisiensi enzim 21-OH, jika tidak ditangani, akan menyebabkan kehilangan garam yang akan memacu terjadinya krisis adrenal. Krisis adrenal merupakan keadaan yang mengancam kehidupan, ditandai dengan adanya dehidrasi berat, tekanan darah yang sangat rendah, melemahnya otot jantung, dan muntah.

Hal ini terjadi karena enzim 21-OH diproduksi dalam jumlah yang sangat sedikit atau tidak sama sekali. Pembuangan garam terjadi akibat

sekresi inadekuat dari steroid yang bertanggung jawab untuk menahan garam, terutama aldosteron. Selain itu, hormon prekursor dari enzim 21-OH dapat berperan sebagai antagonis dari mineralokortikoid pada bayi yang *tubulus renalisnya* masih imatur.

CAH tipe ini, jika tidak tertangani, juga dapat menyebabkan pertumbuhan yang cepat di masa kanak-kanak namun berperawakan pendek di usia dewasa.

Meningkatnya angka keselamatan dari *Classic simple virilizing type* CAH akibat defisiensi enzim 21-OH terjadi akibat adanya suplemen dari mineralokortikoid eksogen. Telah diketahui bahwa defek dari biosintesis aldosteron yang nyata terjadi pada masa kecil, akan mengalami perbaikan sejalan dengan usia dan bahkan perbaikan spontan secara parsial dapat terjadi pada usia dewasa. Variasi dalam kemampuan memproduksi mineralokortikoid dapat disebabkan oleh enzim adrenal lain yang sejalan dengan aktivitas enzim 21-OH. Oleh karena itu, sangat diperlukan evaluasi dari kadar sodium dan mineralokortikoid dengan mengukur aktivitas plasma renin pada pasien yang pada saat lahir telah diketahui mengalami pembuangan garam.

Meskipun telah diklaim bahwa pembuangan garam ini berhubungan dengan beratnya virilisasi, oleh karena itu, sangat penting untuk mengenali virilisme yang sama seperti pada *simple virilizing type*. Jadi, walaupun tingkat virilisasi pada bayi dengan defisiensi enzim 21-OH dalam derajat ringan, tetap harus diobservasi tanda-tanda yang potensial

untuk mengancam kehidupan dari krisis adrenal dalam minggu-minggu pertama kehidupan.

Anak perempuan yang tidak tertangani mungkin mengalami kesalahan disangka sebagai anak laki-laki sejak lahir karena keduanya terlihat sama-sama memiliki genitalia eksternal yang maskulin. Namun, organ-organ seksual internal mereka normal. Anak laki-laki yang tidak tertangani akan memiliki genitalia eksterna yang terlihat normal, namun ia akan mengalami pubertas dini. Ciri-ciri dari pubertas tersebut seperti adanya rambut pubis, pembesaran *phallus*, suara yang dalam dan berat, peningkatan kekuatan otot, dapat terjadi jauh sebelum waktu pubertas normal, atau bahkan dapat muncul pada usia dua sampai tiga tahun.^{7,8,12,15}

Anak laki-laki yang tidak terdeteksi pada *newborn screening*, berada pada resiko yang tinggi untuk krisis adrenal akibat pembuangan garam, karena genitalia eksternanya yang tampak normal tidak membuat dokter waspada akan kondisinya kemudian mengalami krisis kehilangan garam yang tidak terprediksi. Sebaliknya, pada anak perempuan biasanya terdiagnosis dan tertangani secara dini karena dokter telah terperingati oleh genitalia eksternalnya yang ambigu.¹⁵

6.4.2. *Nonclassic type* dari CAH

Non classic type dari CAH adalah bentuk yang paling ringan dari CAH akibat defisiensi enzim 21-OH. Level enzim 21-OH disini menurun ringan. Gejala kliniknya bervariasi dan dapat muncul di usia berapapun.

Pria dan wanita dengan tipe ini terlihat normal disaat lahir dan tidak menderita kekurangan garam. Tipe ini dapat menyebabkan perkembangan rambut pubis prematur pada anak-anak, bahkan hal ini dapat ditemukan pada pasien berumur enam bulan. Meningkatnya androgen yang diproduksi oleh kelenjar adrenal membuat penutupan dari lempeng *epifisial* lebih dini. Hal ini wajar, namun tidak selalu ditemukan, bahwa anak dengan kelainan ini memiliki penuaan umur tulang dan peningkatan pertumbuhan linear dengan sangat cepat, lalu biasanya berperawakan lebih pendek dari tinggi yang dapat diperkirakan berdasarkan tinggi midparental dan dari persentil pertumbuhan linear.

Pada wanita muda dapat terjadi kebotakan dengan pola seperti pada laki-laki dan juga jerawat karena androgen yang menjadi salah satu tanda. *Menarche* dapat terjadi secara normal ataupun tertunda, amenore sekunder maupun siklus menstruasi yang irregular serta *infertile anovulatoir* sering terjadi. Fenomena ini mungkin terjadi akibat hormon steroid seks dari adrenal yang berada dalam jumlah besar, mengganggu siklus pelepasan gonadotropin dan/atau adanya efek langsung dari androgen adrenal terhadap ovarium, yang pada akhirnya akan membuat terbentuknya kista pada ovarium yang kemudian disini dapat diproduksi androgen. Oleh karena itu, CAH yang memiliki onset lambat, diketahui *menjadi penyebab sekunder dari Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS). Hirsutisme dan oligomenore dapat terjadi dan bervariasi tergantung dari grup etniknya.

Pada anak laki-laki, biasanya tidak menimbulkan gejala walaupun tidak ditangani, namun pada beberapa diantaranya, tanda-tanda fisik yang dapat ditemukan adalah pertumbuhan janggut dini, jerawat, pertumbuhan linear

cepat, rambut pubis, pembesaran *phallus*, dan biasanya testis yang kecil. Pada pria dewasa, tanda-tanda dari androgen yang besar sulit untuk ditemukan, tapi secara teoritis dapat memiliki manifestasi berupa perawakan pendek, dan/atau mengurangi kesuburan (subfertil) dan oligospermia akibat hormon steroid seks adrenal yang memicu supresi dari aksis hipotalamus-hipofisis-gonad.^{7,8,12,15}

Adanya defisiensi enzim 21-OH dapat ditemukan dengan tidak sengaja pada evaluasi pemeriksaan massa pada adrenal. Meningkatnya insidensi tumor adrenal dapat ditemukan baik pada pasien pria maupun wanita dengan CAH homozigot dan juga heterozigot.⁷ Penurunan sintesis dari kortisol tidak signifikan pada pasien dengan *non classic type* CAH akibat defisiensi enzim 21-OH.¹⁵

6.5. Diagnosis *Congenital Adrenal Hyperplasia* dengan pemeriksaan fisik

Pasien yang diduga untuk mengidap CAH adalah dengan tanda dan gejala sebagai berikut:

- d) Bayi perempuan yang lahir mengalami virilisasi prenatal dan genitalia eksternanya ambigu, atau yang menjadi tervirilisasi di saat postnatal pada anak lakilaki maupun perempuan, atau yang mengalami pubertas prekoks ataupun *adrenarche*.
- e) Laki-laki yang mengalami virilisasi di masa kanak-kanak, misalkan pubertas pseudoprekoks
- f) Bayi laki-laki atau perempuan dengan insufisiensi adrenal dengan atau tanpa krisis akibat kehilangan garam di empat minggu pertama kehidupan.^{12,14}

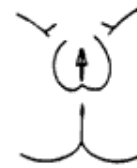
6.5.1. Genitalia eksterna yang rancu

Perempuan dengan *classic type* defisiensi enzim 21-OH akan terpapar androgen adrenal sistemik dalam jumlah yang tinggi semenjak minggu ketujuh kehamilan.⁵ Hal ini menyebabkan bayi perempuan yang secara genetik mengandung kromosom XX biasanya menghasilkan genitalia yang tidak khas. Di dalam *pelvis*, tidak akan ada perkembangan dari *ductus Wolfii*, namun struktur dari *ductus Mülleri* akan berkembang normal, yaitu ovarium, uterus, tuba fallopi, vagina bagian atas dan struktur lain yang dibentuk dari *ductus mulleri* akan terbentuk dengan baik karena tidak terpapar oleh *antimullerian hormone* (AMH) dan juga struktur-struktur tersebut tidak dipengaruhi oleh hormon steroid seks (testosteron). Namun, tingginya level testosteron dalam darah dapat memperbesar *phallus*, vagina gagal terbentuk pada perineum (*introitus vagina* menutup secara komplet maupun parsial), sinus urogenital terletak pada pemisahan vagina dan uretra, batang maupun ujung dari *phallus* terlihat seperti milik laki-laki. Testosteron dapat membuat fusi labia mayor secara parsial dan membuat kulit dari labia menjadi tipis dan memiliki *ruggae* seperti pada *scrotum*, tapi tidak terdapat gonad (testis) yang dapat di palpasi. Jadi, tergantung dari beratnya hiperandrogenisme, bayi wanita dapat terpengaruh secara ringan yang biasanya genitalianya menjadi tidak khas, atau menjadi virilisasi yang berat dan akan terlihat seperti laki-laki.^{5,6,16,17}

Anak laki-laki justru terjadi sebaliknya. Anak laki-laki dengan *classic type* defisiensi enzim 21-OH tidak memiliki tanda yang khas atas penyakit ini kecuali hiperpigmentasi yang bervariasi dan tidak begitu kentara dan adanya pembesaran penis.⁵

Ada beberapa sistem untuk menilai derajat genitalia yang ambigu. Derajat dari maskulinisasi yang rendah seperti yang terdapat pada *Androgen Insensitivity Syndrome* (AIS) dinilai dengan *Quigley score*, ataupun derajat dari maskulinisasi dengan *Prader Stage* seperti yang diterapkan pada virilisasi di kasus CAH.¹⁶ Berikut pada Gambar 5 ilustrasi dari *Prader stage*.

Prader 0 : Genitalia eksterna wanita normal



Prader 1 : Genitalia eksterna wanita dengan *clitoromegaly*



Prader 2 : *Clitoromegaly* dengan fusi *labia* parsial membentuk *sinus urogenital* berbentuk corong



Prader 3 : Peningkatan pembesaran phallus. Fusi *labioscrotal* lengkap membentuk *sinus urogenital* dengan satu lubang



Prader 4 : Fusi *scrotum* lengkap dengan *pintu* urogenital di dasar atau di batang *phallus*



Prader 5 : Genitalia eksterna pria normal



Pada bayi dengan *Prader* derajat 4: lebih terlihat seperti laki-laki dibanding wanita dengan *scrotum* yang kosong ukuran *phallus* seperti penis yang normal tapi tergantung bebas dalam *perineum* karena adanya tarikan dari *chordae* yang mengarahkannya ke arah *umbilicus*. *Ostium urethra* / *vagina* yang kecil pada basis atau pada batang dari *phallus* akan dipertimbangkan sebagai *hypospadi* pada laki-laki.

Bayi dengan derajat 5: Genitalia eksterna bayi-bayi ini tidak terlihat ambigu, tapi biasanya disimpulkan sebagai laki-laki biasa dengan *undescensus testis*. Pada banyak kasus, diagnosis dari CAH tidak terbentuk sampai ditemukan adanya pembuangan garam yang berkembang pada minggu berikutnya.

Oleh karena itu, dalam pemeriksaan fisik genitalia eksterna selain menentukan apakah gonad yang dapat dipalpasi dan derajat virilisasi menurut *Prader scale*, perlu juga mengukur panjang *phallus*. Normal penis bayi baru lahir dengan masa gestasi normal adalah sekitar 3cm (diukur dari tuberkulum pubis sampai dengan ujung penis). Jika mikropenis dapat kurang dari 2,0-2,5 cm, meskipun ukuran ini bervariasi tergantung dari etniknya.

Selain itu, *chordae* juga harus diperhatikan, karena *chordae* dapat memperkecil panjang *phallus* dari ukuran yang sebenarnya. Ada tidaknya *hypospadi*, posisi dari *meatus urethra*, derajat fusi lipatan *labioscrotal* dan ada atau tidaknya *introitus vaginae* juga harus dipastikan.

Pada pemeriksaan fisik, biasanya hiperpigmentasi sering ditemukan di daerah genitalia dan *papilla mammae*. Hal ini dikarenakan rendahnya enzim

yang berperan dalam sintesis kortisol sehingga terjadi umpan balik negatif yang membuat ACTH meningkat selanjutnya mempengaruhi pigmentasi kulit. Waktu dari gestasi bayi juga harus dicari, karena pada anak wanita yang lahir *preterm*, memiliki *clitoris* dan *labia minora* yang lebih prominent dibanding anak laki-laki; sedangkan pada anak laki-laki, testis biasanya mulai turun ke arah *scrotum* saat usia gestasi sekitar 34 minggu.¹⁷

6.5.2. Virilisasi postnatal

Pasien yang tidak tertangani secara dini maupun yang mendapatkan penanganan namun tidak adekuat, akan mendapatkan paparan jangka panjang dari hormon seks (testosteron) dalam jumlah yang besar. Hal ini menyebabkan rambut pubis dan rambut aksila dapat tumbuh dini. Pembesaran klitoris dapat terjadi dan terus berlanjut pada perempuan sehingga menyerupai penis. Pada laki laki, penis akan membesar walaupun testisnya kecil, karena androgen yang ada berasal dari adrenal. Paparan lama terhadap androgen akan memicu aksis hipotalamus-hipofisis-gonad sehingga menyebabkan pubertas prekoks.⁵

6.5.3. Salt-wasting

Tujuh puluh lima persen pasien dengan *classic type* dari CAH dengan defisiensi enzim 21-OH mengalami gangguan berat dalam meng-hidroksilasi progesteron dan sehingga sintesis aldosteron menjadi tidak adekuat. Meningkatnya level prekursor dari 21-OH, yaitu progesteron dan 17-hidroksi progesteron, dapat berperan sebagai antagonis mineralokortikoid, yang pada akhirnya memperburuk efek defisiensi aldosteron. Karena aldosteron mengatur homeostasis dari natrium, maka ekskresi natrium dari ginjal pada pasien yang

tidak tertangani akan meningkat dan dapat menyebabkan hipovolemia serta hipereninemia. Pasien ini juga tidak dapat mengekskresi kalium dengan efisien sehingga menyebabkan hiperkalemia, khususnya pada bayi. Defisiensi kortisol dapat merusak fungsi jantung, merusak respon vaskular terhadap katekolamin, menurunkan *glomerular filtration rate* (GFR), dan meningkatkan sekresi anti-diuretik hormon (ADH).

Jadi, defisiensi kortisol dan aldosteron bersama-sama menyebabkan dehidrasi akibat hiponatremia dan syok pada pasien yang tidak tertangani dengan adekuat. Selain itu, karena perkembangan dari medula adrenal bergantung pada glukokortikoid, maka pasien dengan *salt-wasting type* dari CAH akibat defisiensi enzim 21-OH juga dapat mengalami defisiensi katekolamin, yang berpotensi untuk menyebabkan syok eksaserbasi.

Pasien dengan *salt-wasting type* diidentifikasi melalui pengukuran elektrolit serum, aldosteron dan renin plasma, yaitu hiperkalemia, rendahnya level aldosteron, hipereninemia.⁵

6.5.4. Pertumbuhan linear

Congenital Adrenal Hyperplasia dapat mempengaruhi pertumbuhan linear, walaupun dengan pengawasan terapi yang ketat. Sebuah meta-analisis data dari 18 senter pasien menunjukkan bahwa tinggi orang dewasa pada pasien dengan *classic type* dari CAH sekitar 1,4 SD dibawah rata-rata populasi. Penanganan yang tidak adekuat maupun penanganan yang berlebihan tetap dapat membuat pasien memiliki resiko berperawan pendek, karena penyebab

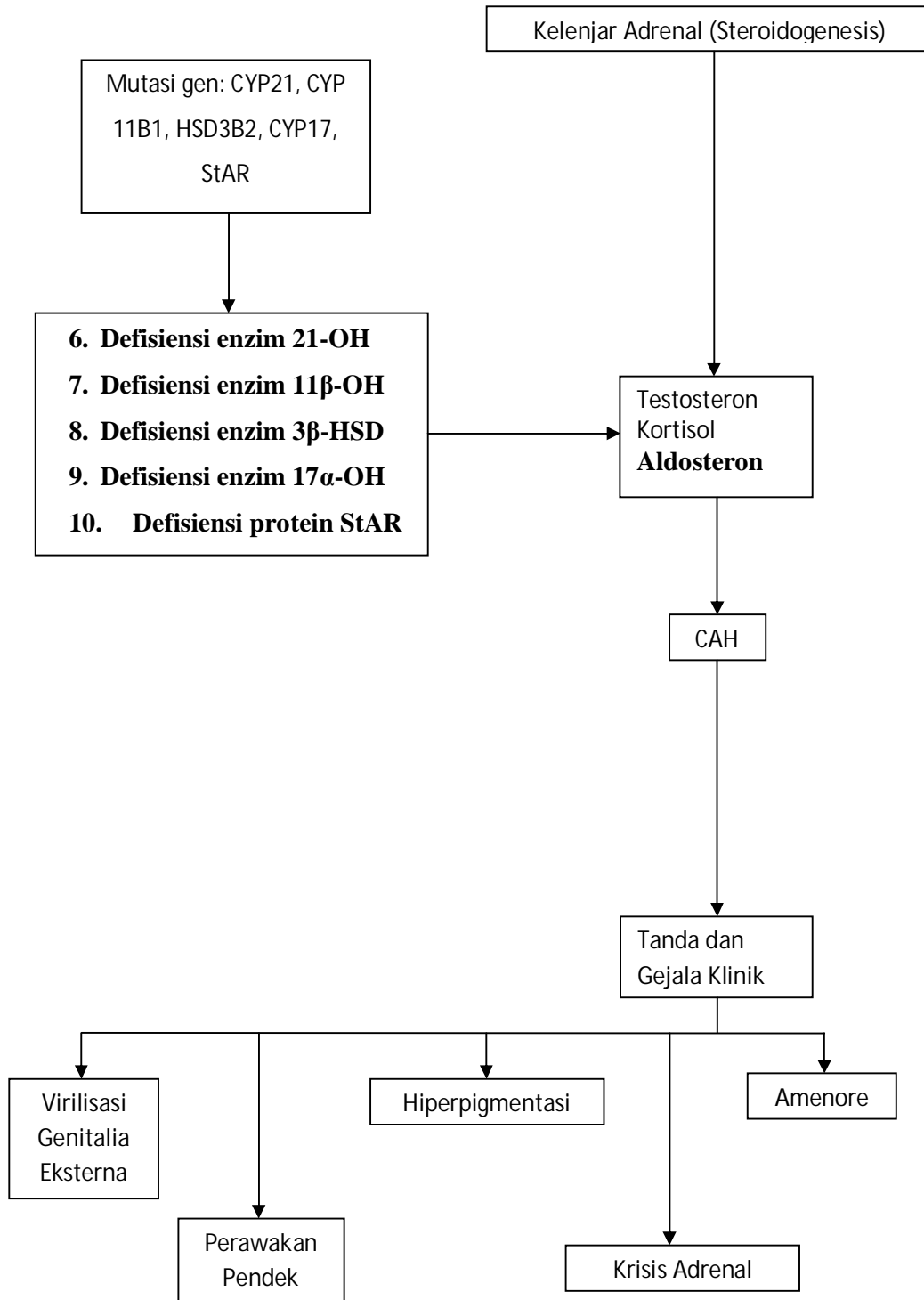
utamanya adalah penutupan lempeng epifisial dini yang dipicu oleh jumlah hormon steroid seks yang tinggi dan pada akhirnya menyebabkan terhambatnya sumbu pertumbuhan yang dipicu oleh glukokortikoid. Walaupun begitu, rangsangan hormon steroid seks yang tinggi pada masa kanak-kanak menyebabkan anak-anak laki-laki maupun perempuan terlihat lebih tinggi dibandingkan anak lain yang seusianya.⁵

6.5.5. Fungsi reproduksi

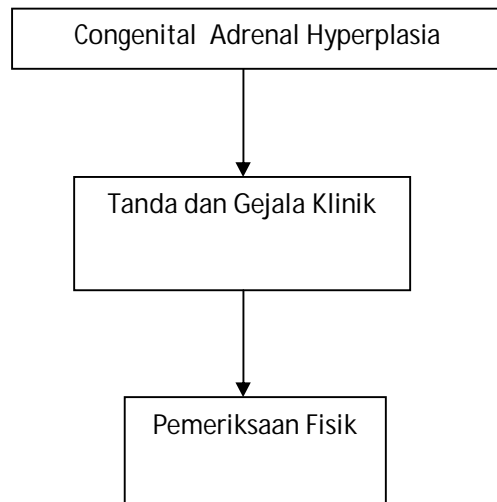
Pada anak perempuan dengan bentuk apapun dari defisiensi enzim 21-OH, akan mengalami gangguan dari reproduksi, seperti oligomenore atau amenore, yang dapat berkembang di usia dewasa. Masalah kesuburan berhubungan dengan penyesuaian dari segi psikososial. Wanita dengan *classic salt-wasting type* ataupun *simple virilizing type* dari CAH yang lahir pada tahun 1940an maupun 1950an memiliki kecenderungan untuk menjalani hubungan heteroseksual, terutama jika *introitus vaginae* inadekuat atau level androgen secara kronik terus meningkat. Paparan prenatal terhadap androgen selanjutnya dapat mempengaruhi perilaku seks seseorang. Telah diketahui bahwa, kebanyakan wanita yang dilaporkan berperilaku lebih ke arah laki-laki selama masa kanak-kanak dalam hal pemilihan mainan, permainan dan agresifitas. Namun, kebanyakan wanita menjadi heteroseksual dan identitas seksual mereka hampir selalu wanita. Jika wanita seperti ini diterapi, mereka dapat hamil dan melahirkan, kebanyakan dengan cara *sectio caesaria*. Sekitar 80% wanita dengan *simple virilizing type* dari CAH dan sekitar 60% dari *classic salt-wasting type* CAH adalah fertil.

Laki-laki memiliki masalah reproduksi yang relatif lebih sedikit dibandingkan wanita khususnya dalam fungsi gonad. Kebanyakan jumlah spermanya normal dan subur.⁵

6.6. Kerangka teori



6.7. Kerangka konsep



DAFTAR PUSTAKA

1. Kamus Kedokteran Dorland. Edisi 29. Jakarta: EGC; 2005. Seks; p.1978.
2. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. *Arch Dis Child* doi: 10.1136/adc.2006.098319
3. Consortium on The Management of Disorders of Sex Development. Clinical Guidelines for The Management of Disorders of Sex Development in Childhood. 1st Edition. North America: ISNA; 2006. p.2
4. Hutcheson J, Snyder III HM. Ambiguous Genitalia and Intersexuality. Pennsylvania. 2006. Available from: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1015520-overview>
5. Speiser PW, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia (Review). *N Eng J Med* 2003;349:776-88
6. MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex Determination and Differentiation (Review). *N Eng J Med* 2004;350:367-78
7. Lifshitz F. *Pediatric Endocrinology*. 4th Edition: Revised and Expanded. New York: Marcel Dekker; 2003.p.175-192
8. Blachford SL. The Gale Encyclopedia of Genetic Disorders. Vol. 1 A-L. Farmington Hills: Gale Group; 2002. p.261-266.
9. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper's Illustrated Biochemistry. 26th Edition. North America: McGraw-Hill;2003. p.438-445
10. Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 8th Edition. San Francisco: McGraw-Hill;2007. Chapter 5

11. Adashi EY, Hennebold JD. Single-Gene Mutations Resulting in Reproductive Dysfunction in Women (Review). Eipstein Franklin H, editor. *N Eng J Med* 1999;340(9):709-718
12. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams Textbook of Endocrinology. 10th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2003. p.491-500,507-508,533-538
13. New MI. Prevention of Ambiguous Genitalia by Prenatal Treatment with Dexamethasone in Pregnancies at Risk for Congenital Adrenal Hyperplasia. *Pure Appl. Chem.* 2003; 75:2013-2022
14. Merke DP, Chrousos GP, Eisenhofer G, Weise M, Keil MF, et al. Adrenomedullary Dysplasia and Hypofunction in patients with Classic 21-Hydroxylase Deficiency. *N Eng j Med* 2000; 343:1362-8
15. New MI, Nimkarn S. 21-Hydroxylase Deficient Congenital Adrenal Hyperplasia. 2006. Available from: URL:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=cah>
16. Hughes IA. Ambiguous Genitalia dalam Brook C.G.D., Clayton P.E, Brown R.S (ed). Clinical Pediatric Endocrinology. 5th Edition. Blackwell Publishing Victoria 2005.p.171-182
17. Hall CM, Jones JA, Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Coleman M, et al. Behavioral and Physical Masculinization Are Related to Genotype in Girls with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(1):419-424
18. Ogilvy-Stuart AL, Brain CE. Early Assessment of Ambiguous Genitalia. *Arch Dis Child* 2004;89:401-407
19. Cogill B. Anthropometric Indicators Measurement Guide. Revised Edition. Washington DC: Food and Nutrition Technical Assistance; 2003

20. Prawirohardjo S. Ilmu Kandungan Sarwono. Edisi 2, Cetakan 5. Wiknjosastro H, Saifuddin AB, Rachimhadhi T, editor. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka; 2007
21. Schwartz, RP. Back to basics: Early diagnosis and compliance improve final height outcome in Congenital Adrenal Hyperplasia (Editorial). *J Pediatr* 2001;138:3-5
22. Manoli I, Kanaka-Gantenbein Ch, Voutetakis A, Maniati-Christidi M, Dacou-Voutetakis C. Early growth, pubertal development, body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: factors influencing the outcome. *Clin Endocrinol* 2002;57:669-676