PEREMPUAN DENGAN HIPERPLASIA ADRENAL KONGENITAL TERIDENTIFIKASI TERLAMBAT



dr. Maria Ulfah, M.Si.Med

Hak cipta dilindungi oleh undang-undang.
Dilarang memperbanyak maupun mengedarkan buku dalam bentuk dan dengan cara apa pun tanpa izin tertulis dari penerbit maupun penulis.

Sanksi Pelanggaran Pasal 72
Undang-undang No. 19 Tahun 2002
Tentang Hak Cipta

(1) Barang siapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) atau Pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp 1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
(2) Barangsiapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu Ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

PEREMPUAN DENGAN HIPERPLASIA ADRENAL KONGENITAL TERIDENTIFIKASI TERLAMBAT

dr. Maria Ulfah, M.Si.Med

PEREMPUAN DENGAN HIPERPLASIA ADRENAL KONGENITAL TERIDENTIFIKASI TERLAMBAT

Penyusun:
dr. Maria Ulfah, M.Si.Med

Penata Letak:
Iis Nurul Fadhila

Pendesain Sampul:
Tim Ruang Karya

Diterbitkan Oleh:
Ruang Karya

Alamat:
Jl. Martapura lama, Km. 07, RT. 07, Kecamatan Sungai Tabuk, Kelurahan Sungai Lulut, Kabupaten Banjar, Kalimantan Selatan.

Telp. 0897-1169-692

Email:
kirimnaskah@ruangkarya.id

Hak cipta dilindungi oleh undang-undang
Cetakan Pertama Agustus 2026

Copyright 2026
Halaman 137, Ukuran A5

Apabila menemukan kesalahan cetak dan atau kekeliruaninformasi pada buku ini, harap menghubungi Penerbit. Terima kasih.

Kata Pengantar

Hiperplasia Adrenal Kongenital atau *Congenital Adrenal Hyperplasia* merupakan salah satu kelainan endokrin dan genetik yang paling sering menjadi penyebab gangguan perkembangan seks pada individu dengan kariotip 46,XX. Meskipun secara medis telah banyak dikenal, kenyataannya di Indonesia masih banyak pasien yang baru teridentifikasi setelah masa bayi, bahkan setelah memasuki usia sekolah, remaja, atau dewasa. Kondisi ini tidak hanya berdampak pada aspek fisik, tetapi juga pada aspek psikologis, sosial, dan budaya. Keterlambatan diagnosis membuat virilisasi berlangsung progresif dan sering kali meninggalkan akibat yang sulit dipulihkan.

Buku referensi ini disusun berdasarkan tesis penelitian yang dilakukan di Semarang, Indonesia, dengan fokus pada variasi fenotip individu 46,XX dengan HAK yang teridentifikasi terlambat. Data penelitian menunjukkan bahwa mayoritas pasien datang pada usia yang jauh lebih tua dibandingkan negara-negara yang telah menjalankan skrining bayi baru lahir. Fenotip yang muncul pun sangat bervariasi, mulai dari klitoromegali, hiperpigmentasi, fusi labia, hingga gangguan pertumbuhan dan pubertas. Variasi

ini menarik untuk dibahas karena tidak hanya ditentukan oleh kadar hormon, tetapi juga oleh faktor genetik, usia saat terdiagnosis, keteraturan pengobatan, dan lingkungan sosial.

Buku ini ditujukan bagi mahasiswa kedokteran, dokter umum, dokter spesialis anak, spesialis endokrinologi, spesialis obstetri dan ginekologi, konselor genetik, perawat, bidan, psikolog, serta pembuat kebijakan kesehatan. Diharapkan buku ini dapat menjadi rujukan dalam memahami HAK secara lebih komprehensif, khususnya pada konteks Indonesia, di mana keterlambatan diagnosis masih menjadi tantangan besar.

Penulis menyampaikan terima kasih kepada para pembimbing, tim peneliti, keluarga pasien, dan semua pihak yang telah berkontribusi dalam penelitian dan penyusunan buku ini. Kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan untuk penyempurnaan edisi berikutnya.

PENDAHULUAN

Hiperplasia Adrenal Kongenital (HAK) atau dalam literatur internasional dikenal sebagai *Congenital Adrenal Hyperplasia* (CAH), merupakan kelainan metabolik bawaan yang diturunkan secara autosomal resesif. Kelainan ini ditandai dengan defisiensi salah satu enzim yang terlibat dalam biosintesis hormon steroid di kelenjar adrenal. Akibatnya, terjadi gangguan produksi kortisol dan aldosteron yang disertai dengan peningkatan produksi androgen secara berlebihan. HAK merupakan penyebab tersering dari kelainan ambigus genitalia atau *Disorder of Sex Development* (DSD) pada individu dengan kariotip 46,XX.

Prevalensi HAK klasik di dunia diperkirakan sekitar 1:10.000 hingga 1:20.000 kelahiran hidup, dengan angka pembawa sifat (*carrier*) mencapai 1:60 orang. Namun, insidensi ini sangat bervariasi tergantung pada ras, etnik, dan wilayah geografis. Insidensi tertinggi dilaporkan pada populasi Yupik Eskimo (1:409), sementara insidensi terendah ditemukan di Amerika Selatan (1:67.000). Di kawasan Timur Tengah dengan tingginya angka perkawinan sedarah (*consanguinity*), insidensi HAK juga

lebih tinggi, misalnya di Saudi Arabia mencapai 1:5.000 dan di Uni Emirat Arab 1:9.030.

Di Indonesia, data mengenai HAK masih terbatas. Berdasarkan catatan Pusat Riset Biomedik atau *Center for Biomedical Research* (CEBIOR) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, sejak tahun 2004 hingga 2015 tercatat 75 pasien HAK dengan rentang usia yang sangat bervariasi, dari neonatus hingga dewasa. Sebagian besar pasien datang dalam kondisi belum pernah mendapatkan pengobatan spesifik untuk HAK dan baru memeriksakan diri setelah mengalami keluhan yang berat atau ketidaknyamanan akibat kelainan genitalianya.

Permasalahan utama HAK di Indonesia adalah keterlambatan diagnosis dan penanganan. Hal ini disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain:

1. Tidak adanya program skrining bayi baru lahir untuk deteksi HAK
2. Minimnya pengetahuan dan kewaspadaan tenaga kesehatan terhadap HAK
3. Kultur masyarakat yang masih tabu membicarakan masalah yang berkaitan dengan kelainan kelamin
4. Terbatasnya akses terhadap pemeriksaan penunjang seperti analisis kromosom dan hormon

5. Ketersediaan obat-obatan untuk terapi HAK yang sangat terbatas di Indonesia

Keterlambatan identifikasi HAK memiliki konsekuensi serius. Paparan androgen yang berlebihan dan terus-menerus sejak masa prenatal menyebabkan virilisasi genitalia eksterna pada individu 46,XX. Jika tidak ditangani, virilisasi akan terus berlanjut secara progresif pascanatal, menyebabkan berbagai manifestasi klinis seperti pertumbuhan linier yang cepat, pubertas prekoks, gangguan menstruasi, hirsutisme, hingga gangguan psikososial yang mendalam.

Buku referensi ini dilatarbelakangi oleh masih sedikitnya studi tentang variasi fenotip pada HAK yang teridentifikasi terlambat di Indonesia. Padahal, pemahaman yang baik tentang variasi fenotip sangat penting untuk:

1. Meningkatkan kewaspadaan klinisi dalam mendiagnosis HAK secara dini
2. Membantu dalam pengambilan keputusan terkait penetapan jenis kelamin (*gender assignment*)
3. Memberikan dasar bagi konseling genetik yang efektif
4. Menyusun strategi penanganan yang komprehensif

Buku ini disusun untuk memberikan gambaran komprehensif tentang HAK pada individu 46,XX dengan fokus pada aspek keterlambatan identifikasi. Perempuan yang mengalami HAK yang teridentifikasi terlambat akan mengalami virilisasi seiring bertambahnya usia dengan berbagai spektrum fenotip dari yang ringan sampai yang berat (mengira dirinya laki-laki). Buku ini disusun dari konsep dasar DSD, anatomi dan fisiologi kelenjar adrenal, mekanisme steroidogenesis, genetika, hingga aspek klinis, diagnosis, dan manajemen. Diharapkan buku ini dapat menjadi referensi yang bermanfaat bagi para praktisi kesehatan, akademisi, dan pembuat kebijakan dalam upaya meningkatkan penanganan HAK di Indonesia.

1.1 Permasalahan keterlambatan diagnosis

Keterlambatan diagnosis pada HAK merupakan masalah yang masih sering terjadi di negara berkembang, termasuk Indonesia. Berbeda dengan negara maju yang telah memiliki program skrining bayi baru lahir untuk deteksi HAK, di Indonesia sebagian besar pasien baru terdiagnosis setelah menunjukkan gejala klinis yang jelas, bahkan setelah mengalami komplikasi.

Berdasarkan data dari CEBIOR, lebih dari 50% pasien HAK yang datang berada dalam kondisi teridentifikasi

terlambat (*late identified*). Keterlambatan ini didefinisikan sebagai kondisi di mana seseorang pertama kali datang ke fasilitas kesehatan dan baru teridentifikasi HAK pada saat usia 6 bulan atau lebih, serta belum pernah mendapatkan terapi HAK sebelumnya. Batasan usia 6 bulan ini didasarkan pada fakta bahwa percepatan pertumbuhan (*growth velocity*) pada HAK sebenarnya sudah terjadi sejak usia 1 tahun, bahkan pada usia 6 bulan pada laki-laki dengan tipe *simple virilizing* (SV).

Beberapa penyebab utama keterlambatan diagnosis HAK di Indonesia adalah:

1.1.1 Faktor Sistem Kesehatan

1. Tidak adanya program skrining nasional: Indonesia belum memiliki program skrining bayi baru lahir untuk HAK yang terstandarisasi. Padahal, skrining dengan pengukuran 17-OHP dari darah tali pusat atau darah kapiler pada hari ke-3 hingga ke-5 kehidupan telah terbukti efektif di banyak negara.
2. Keterbatasan fasilitas diagnostik: Pemeriksaan penunjang seperti analisis kromosom, pemeriksaan hormon steroid, dan analisis genetik masih terbatas pada rumah sakit rujukan tertentu di kota-kota besar.

Biaya pemeriksaan yang mahal dan tidak ditanggung asuransi menjadi kendala tambahan.

3. Ketersediaan obat yang terbatas: Obat-obatan esensial untuk terapi HAK seperti hidrokortison dan fludrokortison tidak tersedia di pasaran Indonesia dan harus diimpor dari luar negeri. Hal ini menyebabkan kesulitan dalam memberikan terapi yang adekuat bahkan setelah diagnosis ditegakkan.
4. Kurangnya tenaga kesehatan terlatih: Pengetahuan tentang HAK di kalangan tenaga kesehatan primer masih minim. Banyak dokter dan bidan yang tidak familiar dengan manifestasi klinis HAK, sehingga sering terlewat dalam diagnosis banding.

1.1.2 Faktor Sosial Budaya

1. Stigma negatif: Masyarakat Indonesia masih memiliki stigma negatif terhadap kondisi yang berkaitan dengan kelainan kelamin. Hal ini menyebabkan orang tua cenderung menunda atau bahkan menghindari pemeriksaan anaknya yang mengalami kelainan genitalia.
2. Rasa malu dan tabu: Budaya yang menganggap masalah genitalia sebagai hal yang tabu menyebabkan kurangnya komunikasi terbuka antara orang tua dan

tenaga kesehatan. Banyak keluarga yang memilih untuk menyembunyikan kondisi anaknya karena takut akan gunjingan masyarakat.

3. Keterbatasan akses informasi: Kurangnya edukasi dan sosialisasi tentang HAK di masyarakat menyebabkan rendahnya kesadaran orang tua akan pentingnya deteksi dini.

1.1.3 Faktor Klinis

1. Gejala yang tidak spesifik pada tipe SW: Pada tipe *salt wasting* (SW), gejala seperti muntah, diare, dehidrasi, dan gagal tumbuh sering kali disalahartikan sebagai infeksi saluran cerna biasa. Pada bayi laki-laki dengan tipe SW, karena genitalia eksterna normal, diagnosis sering terlewat hingga terjadi krisis adrenal yang mengancam jiwa.
2. Virilisasi yang progresif namun lambat: Pada tipe SV, virilisasi genitalia terjadi secara bertahap. Klitoromegali dan fusi labia mungkin tidak terlalu mencolok pada bayi baru lahir, sehingga baru disadari ketika anak mulai tumbuh dan menunjukkan tanda-tanda maskulinisasi yang lebih jelas.
3. Kesalahan dalam penetapan jenis kelamin: Bayi perempuan dengan HAK yang mengalami virilisasi

berat sering kali dikira sebagai bayi laki-laki sejak lahir. Keputusan penetapan jenis kelamin yang salah ini baru diketahui ketika anak tidak menunjukkan perkembangan pubertas yang sesuai.

Keterlambatan diagnosis HAK memiliki konsekuensi yang sangat serius, baik secara fisik maupun psikologis. Secara fisik, paparan androgen yang berlebihan menyebabkan virilisasi yang progresif dan irreversibel, gangguan pertumbuhan dengan perawakan pendek pada masa dewasa, pubertas prekoks, gangguan menstruasi, infertilitas, serta berbagai komplikasi metabolik. Secara psikologis, pasien HAK yang teridentifikasi terlambat sering mengalami gangguan identitas gender, depresi, kecemasan, isolasi sosial, dan penurunan kualitas hidup secara keseluruhan.

1.2 Tujuan dan ruang lingkup pembahasan

Buku ini bertujuan untuk memberikan pemahaman yang komprehensif tentang Hiperplasia Adrenal Kongenital (HAK) pada individu dengan kariotip 46,XX, dengan penekanan khusus pada variasi fenotip pada kasus yang teridentifikasi terlambat di Indonesia. Melalui pemahaman yang mendalam tentang berbagai aspek HAK, diharapkan pembaca dapat:

1. Memahami konsep dasar HAK sebagai bagian dari spektrum *Disorder of Sex Development* (DSD)
2. Mengenali manifestasi klinis dan variasi fenotip HAK pada individu 46,XX
3. Memahami mekanisme patofisiologi dan genetika di balik HAK
4. Mengidentifikasi faktor-faktor yang menyebabkan keterlambatan diagnosis
5. Mengetahui strategi diagnosis dan manajemen yang tepat
6. Menyadari pentingnya pendekatan multidisiplin dalam penanganan HAK

1.2.2 Tujuan Khusus

Secara lebih spesifik, buku ini bertujuan untuk:

1. Menggambarkan karakteristik fisik (fenotip) pada individu 46,XX dengan HAK yang teridentifikasi terlambat
2. Mengidentifikasi fenotip yang dominan pada tipe *salt wasting* (SW) dan *simple virilizing* (SV)
3. Menganalisis hubungan antara nilai hormon 17-OHP dan testosteron dengan fenotip fisik
4. Menjelaskan implikasi klinis dari keterlambatan identifikasi HAK

5. Memberikan rekomendasi untuk perbaikan diagnosis dan manajemen HAK di Indonesia

Buku ini menyajikan pembahasan yang komprehensif tentang HAK, mulai dari konsep dasar hingga aplikasi klinis, dan disusun dalam 12 bab. Pada bagian awal, pembaca diajak memahami latar belakang masalah HAK di Indonesia, terutama persoalan keterlambatan diagnosis, serta tujuan dan manfaat penulisan buku. Selanjutnya, dibahas konsep *Disorder of Sex Development* (DSD), meliputi definisi, terminologi, dan klasifikasi berdasarkan konsensus internasional, sekaligus menempatkan HAK dalam spektrum DSD. Untuk memperkuat dasar biomedis, buku ini menguraikan anatomi dan fisiologi kelenjar adrenal, mulai dari struktur anatomi, zona korteks adrenal, hormon yang dihasilkan, hingga regulasi aksis hipotalamus-pituitari-adrenal. Pembahasan kemudian berlanjut pada steroidogenesis dan mekanisme HAK, termasuk jalur sintesis hormon steroid, peran enzim dalam steroidogenesis, dan mekanisme terjadinya HAK akibat defek enzimatik.

Aspek genetika dan klinis dibahas secara bertahap. Buku ini menjelaskan genetika HAK pada 46,XX, khususnya gen CYP21A2 dan mutasinya, pola pewarisan autosomal

resesif, serta hubungan antara genotip dan fenotip. Setelah itu, diuraikan klasifikasi klinis HAK, yaitu tipe SW, SV, dan non-klasik, beserta karakteristik, diagnosis, dan prognosis masing-masing. Pembaca juga diperkenalkan pada profil hormonal dan endokrinologi HAK, yang mencakup peran hormon kortisol, aldosteron, dan androgen, serta pemeriksaan dan interpretasi hormon 17-OHP. Selanjutnya, diagnosis HAK dibahas melalui manifestasi klinis awal, pemeriksaan fisik dan antropometri, pemeriksaan laboratorium dan penunjang, hingga algoritma diagnosis HAK.

Buku ini juga memberi perhatian khusus pada variasi fenotip pada perempuan (46,XX) HAK yang teridentifikasi terlambat. Dibahas konsep fenotip dalam HAK, derajat virilisasi dan skor Prader, manifestasi fisik utama, serta berbagai faktor yang memengaruhi variasi fenotip. Dampak keterlambatan identifikasi pun dijelaskan secara mendalam, meliputi perkembangan virilisasi progresif, gangguan pertumbuhan dan pubertas, dampak psikologis dan identitas gender, serta risiko komplikasi jangka panjang. Selain itu, pembahasan manajemen dan terapi HAK mencakup prinsip dasar terapi, terapi hormon glukokortikoid dan mineralokortikoid, penanganan krisis

adrenal, intervensi bedah, serta monitoring dan evaluasi terapi.

Pada bagian akhir, buku ini menguraikan konseling genetik dan pendekatan multidisiplin, termasuk konsep konseling genetik pada HAK, peran keluarga dalam pengambilan keputusan, pendekatan multidisiplin, edukasi pasien dan keluarga, serta etika medis dalam kasus DSD. Selanjutnya, dibahas implikasi klinis dan kebijakan kesehatan, seperti pentingnya skrining bayi baru lahir, tantangan sistem kesehatan di Indonesia, peran tenaga kesehatan dalam deteksi dini, dan strategi peningkatan layanan HAK. Secara keseluruhan, buku ini menghubungkan dasar teori, diagnosis, tata laksana, aspek psikososial, etika, dan kebijakan kesehatan dalam satu narasi yang utuh mengenai HAK.

DAFTAR ISI

BAB 1 *Disorders of Sex Development* *1*
BAB 2 Terminologi & Epidemiologi Hiperplasia Adrenal Kongenital..... 4
BAB 3 Anatomi dan Fisiologi Kelenjar Adrenal 8
BAB IV Perkembangan Genitalia Normal 22
BAB V Klasifikasi Hak 28
BAB VI Diagnosis Hak 40
BAB VII Aspek Genetik Hak 47
BAB VIII Fenotip Khas HAK 52
BAB IX Problem Psikologis 70
BAB X Konseling Genetik HAK 72
BAB XI Manajemen dan Terapi HAK 80
BAB XII Penelitian HAK Teridentifikasi Terlambat 87
Daftar Pustaka 119
Daftar Istilah 129
Sinopsis Singkat 136



BAB 1
Disorders of Sex Development

Disorders of Sex Development atau saat ini lebih digalakkan lagi istilah *Differences of Sex Development,* disingkat DSD, merupakan istilah medis yang sekarang digunakan untuk menggambarkan adanya suatu anomali genital bawaan dimana terdapat gangguan perkembangan pada kromosom, gonad dan anatomi alat kelamin. Dahulu gangguan ini disebut dengan beberapa istilah seperti ambigus genitalia, interseks atau pseudohermafrodit. Namun istilah-istilah ini sudah tidak dianjurkan lagi untuk digunakan karena sering menimbulkan problem sosial.

Konsensus sebelumnya mengelompokkan interseks pada beberapa kelainan gangguan perkembangan seks yang dibagi menjadi 3 kelompok besar, yaitu: *masculinized females* (*female pseudohermaphroditism*), *incompletely masculinized male* (*male pseudohermaphroditism*), dan *true hermaphrodite*.

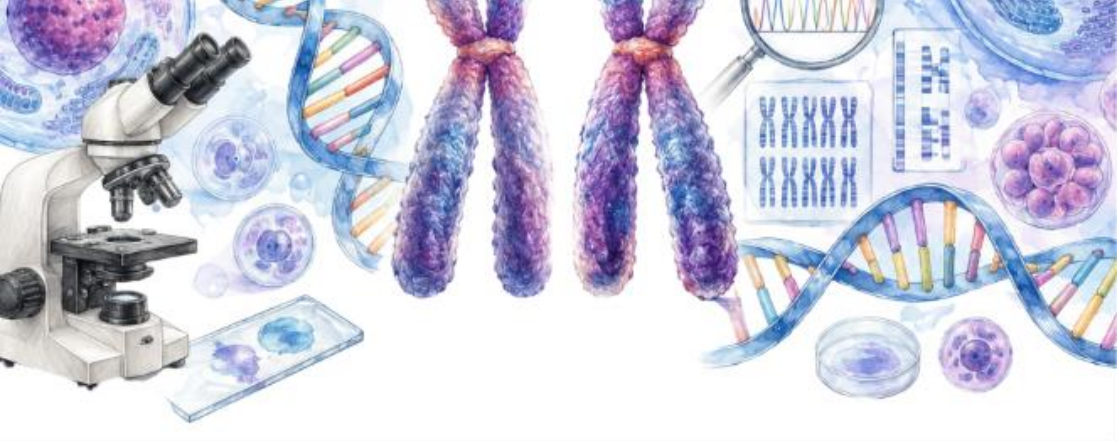
European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) dan *Lawson Wilkins Pediatrics Endocrine Society* (LWPES) pada tahun 2006, menetapkan nomenklatur baru dalam diagnosis DSD.[21] Konsensus ini telah mengganti istilah *Female pseudohermaphroditism* menjadi 46 XX DSD, *male pseudohermaphroditism* menjadi 46 XY DSD, sedangkan *true hermaphrodite* menjadi Ovotesticular DSD. Selengkapnya dapat dilihat pada tabel 2.1 berikut.

Tabel 2. Klasifikasi *Disorder of sexual Development* (DSD)[21]

Kromosom Sex DSD	**46,XY DSD**	**46, XX DSD**
a) 45,X (sindroma turner dan variant nya) b) 47,XXY (sindroma klinefelter dan variant nya)	a) Kelaiann perkembangan testis 1. *Complete gonadal dysgenesis* 2. *Partial gonadal dysgenesis* 3. Ovotestiular DSD	a) Kelainan perkembangan ovum 1. ovotesticular DSD 2. Testiular DSD 3. gonadal dysgenesis b) Androgen excess

c) 45,X/46,XY (*mixed gonadal dysgenesis*, ovotestiular DSD) d) 46,XX/46,XY (chimeri ovotestiular DSD)	b) Kelainan pada sintesis atau aksi androgen 1. Defek pada biosintesis androgen 2. Smith-lemli-opitz-syndrome 3. StAR 4. Mutasi pada reseptor LH 5. Defek 6. aksi androgen (PAIS atau CAIS) 7. Kelainan AMH dan reseptornya c) Lainnya (severe hypospadia, cloacal extrophy)	1. fetal (*21-hydroxylase defiiency, 11-hydroxylase defiiency*, POR) 2. fetoplasenta (aromatase deficiency 3. maternal (luteoma, exogenous) c) Lainnya (cloacal etrophy, vaginal atresia, MURCS)

Hiperplasia Adrenal Kongenital (HAK) yang berkaitan dengan hiperandrogenisme termasuk dalam kelompok 46, XX DSD, merupakan penyebab tersering kelainan ambigus genitalia pada perempuan dengan kariotip 46,XX.[22] Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Indonesia oleh Juniarto *et al* (2011), dimana ditemukan 15 pasien DSD dengan diagnosis HAK dari 22 pasien dengan kariotip 46,XX.

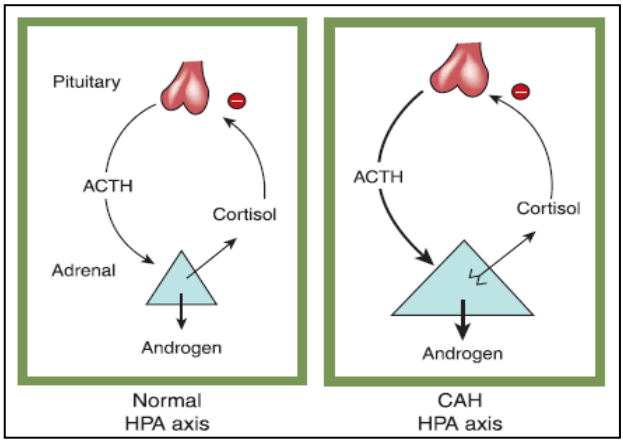


BAB 2
TERMINOLOGI & EPIDEMIOLOGI HIPERPLASIA ADRENAL KONGENITAL

Istilah Hiperplasia Adrenal Kongenital (HAK) merupakan istilah yang mengacu pada pembesaran (hiperplasia) kelenjar adrenal merupakan penyakit metabolik yang sifatnya diturunkan secara autosomal resesif. HAK merupakan kelainan yang disebabkan oleh defisiensi dari salah satu enzim yang dibutuhkan untuk biosintesis kolesterol menyebabkan defisiensi kortisol dan aldosteron. HAK yang paling sering muncul adalah defisiensi enzim 21-OH, yaitu sekitar 95% dari keseluruhan kasus HAK.

Sintesis hormon-hormon di kelenjar adrenal diatur melalui mekanisme sistem umpan-balik pada level hipotalamus dan hipofisis yang diperantarai oleh tinggi rendahnya kadar kortisol plasma. Begitu juga terdapat umpan balik negatif yang pendek dari *Adrenocorticotrophin Hormone* (ACTH) yang mempengarui sekresi dari *corticotropin releasing hormon* (CRH). Jadi, kondisi apapun yang dapat menurunkan sekresi kortisol akan mengakibatkan meningkatnya sekresi ACTH.

Pembesaran kelenjar adrenal ini terjadi ketika masa kehamilan, yaitu proses kronik dari overstimulasi hormon ACTH yang berperan menstimulasi diproduksinya hormon kortisol. Defek enzim dalam sintesis hormon kortisol yang menyebabkan stimulasi yang terus menerus pada kelenjar adrenal untuk bisa menghasilkan kortisol yang cukup dalam tubuh, sehingga terjadilah pembesaran/ hiperplasia pada korteks adrenal. Dari overstimulasi hormon ACTH tersebut akan menghasilkan produk hormon androgen yang berlebihan sehingga HAK berhubungan dengan kondisi hiperandrogenemia selama masa prenatal dan postnatal.



Gambar 1. *Hipothalamus Pituitary Adrenal* (HPA) Axis pada HAK yang menunjukkan pembesaran kelenjar adrenal[4]

Insidensi HAK klasik di dunia secara umum yaitu sekitar 1:10.000- 1:20.000, dan karier 1: 60 orang tergantung dari area geografis, ras dan etnis.[5] Di laporkan insidensi tertinggi yaitu pada ras Yupik Eskimo 1:409 dan terendah 1:67.000 di Amerika Selatan. Di negara yang tinggi perkawinan sedarah (*consanguinity*) seperti di beberapa negara di Timur Tengah dilaporkan insidensi HAK juga tinggi seperti di Saudi Arabia 1:5.000 dan di Uni Emirat Arab 1:9030. Laporan lainnya di Asia secara keseluruhan 1:44.000, Jepang 1:19.000 dan di Argentina 1:8.900.

Pada tipe HAK yang non-klasik (NK) insidensi yang dilaporkan pada populasi umum yaitu 1:1.000,[4] juga sangat bervariasi tergantung ras/ bangsa dan geografis. Seperti pada bangsa Yahudi Ashkenazi sekitar 1:27, Hispanics 1:53, Yugoslavia 1:63 dan Italia sekitar 1:333. Adapun laporan mengenai mortalitas akibat HAK adalah sekitar 3 – 13%. Sedangkan jika tanpa skrining bayi baru lahir dilaporkan kematian bayi mencapai 20-40%.



BAB 3
ANATOMI DAN FISIOLOGI KELENJAR ADRENAL

Kelenjar adrenal, atau yang juga dikenal sebagai kelenjar suprarenal, merupakan organ endokrin yang sangat penting bagi kehidupan. Terletak di atas ginjal, kelenjar ini berperan dalam berbagai fungsi tubuh, mulai dari respons terhadap stres hingga regulasi metabolisme dan keseimbangan elektrolit. Kelenjar adrenal terdiri dari dua bagian utama yang secara fungsional berbeda:

1. Korteks adrenal (lapisan luar): Menghasilkan hormon steroid
2. Medula adrenal (lapisan dalam): Menghasilkan

katekolamin (epinefrin dan norepinefrin)

Pada Hiperplasia Adrenal Kongenital (HAK), kelainan terjadi pada korteks adrenal, khususnya pada jalur biosintesis hormon steroid. Pemahaman tentang anatomi dan fisiologi kelenjar adrenal sangat penting untuk memahami mekanisme terjadinya HAK.

Korteks adrenal sendiri terdiri dari tiga zona yang masing-masing menghasilkan hormon steroid yang berbeda:

1. Zona glomerulosa: Menghasilkan mineralokortikoid (aldosteron)
2. Zona fasikulata: Menghasilkan glukokortikoid (kortisol)
3. Zona retikularis: Menghasilkan androgen adrenal (DHEA, androstenedion)

Produksi hormon korteks adrenal diatur oleh aksis hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA axis). Hipotalamus menghasilkan *corticotropin-releasing hormone* (CRH) yang merangsang hipofisis anterior untuk menghasilkan *adrenocorticotropic hormone* (ACTH). ACTH kemudian merangsang korteks adrenal untuk memproduksi hormon steroid.

Pada HAK, terjadi defek pada salah satu enzim yang terlibat dalam biosintesis hormon steroid di korteks adrenal. Defek ini menyebabkan:

1. Penurunan produksi kortisol (dan aldosteron pada tipe tertentu)
2. Peningkatan produksi ACTH melalui mekanisme umpan balik negatif
3. Hiperstimulasi korteks adrenal, menyebabkan hiperplasia
4. Peningkatan produksi prekursor hormon yang dialihkan ke jalur androgen

Akibatnya, terjadi hiperandrogenisme yang bertanggung jawab atas virilisasi pada individu 46,XX.

Bab ini akan membahas anatomi dan fisiologi kelenjar adrenal secara detail, meliputi struktur makroskopis dan mikroskopis, zona-zona korteks adrenal dan fungsinya, hormon-hormon adrenal dan perannya, serta regulasi aksis hipotalamus-pituitari-adrenal. Pemahaman yang mendalam tentang aspek ini merupakan dasar untuk memahami mekanisme terjadinya HAK dan manifestasi klinisnya.

3.1 Struktur Anatomi Kelenjar Adrenal

3.1.1 Lokasi dan Morfologi

Kelenjar adrenal adalah organ endokrin berpasangan yang terletak di bagian superior ginjal, di dalam kapsul renal. Kelenjar ini memiliki bentuk segitiga atau seperti topi yang menutupi kutub atas ginjal.

Beberapa karakteristik anatomi kelenjar adrenal:

1. Lokasi: Pada manusia dewasa, kelenjar adrenal terletak di retroperitoneum, di atas ginjal (ginjal kanan lebih rendah karena adanya hepar). Kelenjar adrenal kanan berbentuk segitiga, sedangkan kiri berbentuk bulan sabit.
2. Berat: Berat kelenjar adrenal sekitar 4-5 gram pada orang dewasa, dengan panjang sekitar 4-6 cm, lebar 2-3 cm, dan tebal 1-2 cm.
3. Suplai Darah: Kelenjar adrenal mendapat suplai darah dari tiga arteri: arteri adrenal superior (dari arteri frenika inferior), arteri adrenal media (dari aorta abdominalis), dan arteri adrenal inferior (dari arteri renalis). Drainase vena dilakukan oleh vena adrenal kanan yang bermuara ke vena cava inferior, dan vena adrenal kiri yang bermuara ke vena renalis kiri.

4. Inervasi: Kelenjar adrenal mendapat inervasi dari saraf simpatis melalui pleksus seliaka dan pleksus renalis. Medula adrenal terutama dipersarafi oleh serabut preganglionik simpatis.

3.1.2 Struktur Mikroskopis

Secara mikroskopis, kelenjar adrenal terdiri dari dua lapisan utama:

1. Korteks Adrenal (Lapisan Luar)

Korteks adrenal merupakan lapisan luar yang tebal, terdiri dari sel-sel epitel yang tersusun dalam tiga zona berbeda. Korteks adrenal menyumbang sekitar 80-90% dari massa kelenjar adrenal.

Zona-zona korteks adrenal adalah:

- Zona glomerulosa (lapisan terluar, 15% dari korteks)
- Zona fasikulata (lapisan tengah, 75% dari korteks)
- Zona retikularis (lapisan dalam, 10% dari korteks)

2. Medula Adrenal (Lapisan Dalam)

Medula adrenal merupakan bagian dalam kelenjar adrenal, terdiri dari sel-sel kromafin yang menghasilkan katekolamin (epinefrin dan norepinefrin). Medula adrenal merupakan modifikasi dari ganglion simpatis.

3. Kapsul

Kelenjar adrenal dibungkus oleh kapsul fibrosa yang tipis, tempat serabut saraf dan pembuluh darah masuk.

3.1.3 Perbedaan Anatomi antara Kanan dan Kiri

Terdapat beberapa perbedaan anatomis antara kelenjar adrenal kanan dan kiri:

1. Bentuk: Adrenal kanan berbentuk segitiga (piramidal), sedangkan adrenal kiri berbentuk bulan sabit (semilunar)
2. Lokasi: Adrenal kanan terletak di atas ginjal kanan, di antara lobus kanan hepar dan diafragma. Adrenal kiri terletak di atas ginjal kiri, di dekat pankreas dan limpa.
3. Vena: Vena adrenal kanan pendek dan bermuara langsung ke vena cava inferior, sedangkan vena adrenal kiri lebih panjang dan bermuara ke vena renalis kiri.

3.1.4 Hubungan dengan Organ Lain

Kelenjar adrenal memiliki hubungan anatomis yang dekat dengan beberapa organ lain:

1. Ginjal: Berada tepat di atas ginjal, dipisahkan oleh lemak perirenal.

2. Hepar: Adrenal kanan berhubungan dengan lobus kanan hepar.
3. Pankreas: Adrenal kiri berhubungan dengan ekor pankreas.
4. Diafragma: Kedua kelenjar adrenal berhubungan dengan crus diafragma.
5. Vena cava inferior: Adrenal kanan terletak dekat dengan vena cava inferior.

3.1.5 Perkembangan Embriologi

Kelenjar adrenal memiliki asal embriologis yang berbeda:

1. Korteks Adrenal: Berasal dari epitel mesodermal (coelomic epithelium) yang tumbuh ke dalam mesoderm.
2. Medula Adrenal: Berasal dari sel-sel krista neuralis yang bermigrasi ke dalam kelenjar adrenal.

Korteks adrenal mulai terbentuk pada minggu ke-4 kehamilan, sedangkan medula adrenal mulai terbentuk pada minggu ke-7 kehamilan. Pada saat lahir, kelenjar adrenal memiliki ukuran yang relatif besar (sekitar 1/8 dari massa ginjal) dan sebagian besar terdiri dari zona fetal yang akan mengalami involusi setelah lahir.

3.2 Zona Korteks Adrenal dan Fungsinya

3.2.1 Zona Glomerulosa

Zona glomerulosa merupakan lapisan terluar dari korteks adrenal, terletak tepat di bawah kapsul fibrosa. Zona ini terdiri dari sel-sel yang tersusun dalam kelompok-kelompok berbentuk bola atau arkus (glomeruli).

Karakteristik zona glomerulosa:

1. Struktur: Sel-sel berbentuk kolumnar atau kuboid dengan inti bulat dan sedikit retikulum endoplasma halus.
2. Fungsi: Menghasilkan mineralokortikoid, terutama aldosteron.
3. Regulasi: Diatur terutama oleh sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) dan kadar kalium serum, bukan oleh ACTH.
4. Enzim Kunci: Aldosteron sintase (CYP11B2) yang merupakan enzim spesifik untuk zona ini.

Zona glomerulosa tidak terpengaruh secara signifikan pada HAK karena defisiensi enzim 21-hidroksilase terjadi pada tahap steroidogenesis yang mempengaruhi zona fasikulata dan retikularis. Namun, pada beberapa jenis

HAK lainnya seperti HAK lipoid, zona glomerulosa juga terpengaruh.

3.2.2 Zona Fasikulata

Zona fasikulata merupakan lapisan tengah korteks adrenal, merupakan zona yang paling tebal (sekitar 75% dari korteks).

Karakteristik zona fasikulata:

1. Struktur: Sel-sel berbentuk polihedral yang tersusun dalam kolom-kolom atau korda yang dipisahkan oleh sinusoid yang lebar. Sel-sel ini memiliki banyak retikulum endoplasma halus dan mitokondria.
2. Fungsi: Menghasilkan glukokortikoid, terutama kortisol.
3. Regulasi: Diatur terutama oleh ACTH dari hipofisis anterior.
4. Enzim Kunci: 17α-hidroksilase (CYP17A1), 21-hidroksilase (CYP21A2), 11β-hidroksilase (CYP11B1).

Zona fasikulata adalah zona yang paling terganggu pada HAK karena defisiensi enzim 21-hidroksilase terjadi di zona ini, menyebabkan penurunan produksi kortisol dan peningkatan produksi prekursor yang dialihkan ke jalur androgen.

3.2.3 Zona Retikularis

Zona retikularis merupakan lapisan terdalam korteks adrenal, terletak di antara zona fasikulata dan medula adrenal.

Karakteristik zona retikularis:

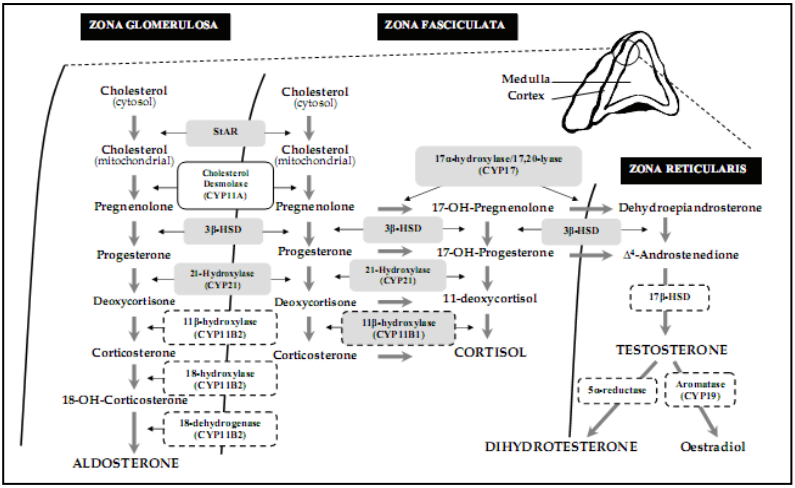
1. Struktur: Sel-sel berbentuk kuboid dengan inti bulat dan sitoplasma yang mengandung lipofuscin. Sel-sel ini memiliki banyak retikulum endoplasma halus dan mitokondria.
2. Fungsi: Menghasilkan androgen adrenal, terutama dehidroepiandrosteron (DHEA) dan androstenedion.
3. Regulasi: Diatur terutama oleh ACTH.
4. Enzim Kunci: 17α-hidroksilase (CYP17A1), 17,20-liase, 3β-hidroksisteroid dehidrogenase.

Zona retikularis sangat terganggu pada HAK karena defisiensi enzim 21-hidroksilase menyebabkan akumulasi prekursor yang kemudian dialihkan ke produksi androgen adrenal yang berlebihan.

Proses Fisiologis Kelenjar Adrenal

Pada masa embriologi yaitu di minggu ke-4 kehamilan terbentuklah korteks adrenal yang berasal dari epitalial mesoderm yang nantinya akan menghasilkan hormon

steroid pada minggu keenam dan ketujuh kehamilan.[29] Kelenjar adrenal mensintesis tiga kelas utama hormon, yaitu mineralokortikoid, glukokortikoid dan androgen. Sintesis hormon mineralortikoid terjadi dalam zona glomerulosa korteks adrenal, sedangkan hormon glukokortikoid disintesis di zona fasikulata dan retikularis korteks adrenal. Hipofisis mengatur proses steroidogenesis di adrenal ACTH yang akan menstimulasi sintesis steroid dengan meningkatkan substrat utama dalam jalur steroidogenesis di adrenal.[4]



Gambar 2. Skema Steroidogenesis (Sintesis Kolesterol) di Korteks Adrenal[24]

Sedikitnya ada tiga hormon hasil sekresi kelenjar adrenal yang sangat penting bagi tubuh, yaitu sebagai berikut:[24,25]

1. Hormon Kortisol

Kortisol beredar pada plasma darah dalam bentuk protein-terikat dan bentuk bebas. Fungsi hormon kortisol diantaranya mengatur metabolisme basal, mekanisme pertahanan hospes, dan mempengaruhi tekanan darah. Kortisol juga membantu tubuh dalam mengatasi stress ataupun berguna seperti pada kondisi luka maupun saat sakit.

2. Hormon Testosteron

Sebenarnya testosteron merupakan androgen utama yang dihasilkan oleh sel leydig (testis pada laki-laki). Testosteron bertanggung jawab terhadap diferensiasi seksual dan karakteristik sekunder laki-laki yaitu viilisasi genitalia eksterna. Pembentukan sifat maskulin manusia, seperti distribusi rambut pada tubuh dan kekuatan/ massa otot ataupun suara yang besar/ nada rendah sangat dipengaruhi oleh testosteron. Sekresi testosteron pada laki-laki mengalami periode diurnal, meninggi pada jam 08.00 dan sekitar jam 20.00.

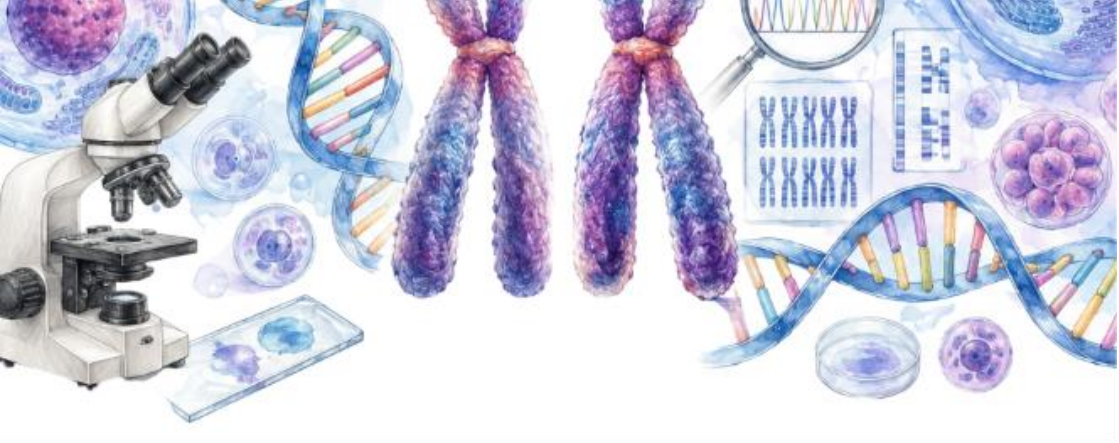
Sedangkan wanita hanya memiliki kadar testosteron sekitar 5-10 % dari kadar testosteron laki-laki.

Salah satu hasil dari proses steroidogenesis pada kelenjar adrenal adalah prekursor androgen, dehidroepiandrosteron dan androstenedion. Jenis prekursor androgen ini akan diubah menjadi androgen yang lebih poten di dalam jaringan ekstraadrenal dan merupakan sumber androgen patologik bagi tubuh jika terjadi defisiensi enzim steroidogenik yang spesifik seperti pada HAK.

3. Aldosteron

Hormon mineralokortikoid ini diproduksi di zona glomerulosa dan berfungsi dalam meningkatkan retensi Na+ dan eksresi K+ dan H+. Produksi aldosteron diatur terutama oleh sistem renin-angiotensin (SRA) dan kalium serta pada kondisi khusus dipengaruhi oleh natrium, ACTH dan mekanisme neural. Aldosteron tidak memiliki ikatan protein yang spesifik dalam plasma tapi memiliki ikatan lemah dengan albumin, oleh karena itu aldosteron dengan cepat sekali akan dibersihkan dari plasma oleh hati dan akan dieksresikan melalui urin. Aldosteron bertanggung jawab pada sebagian besar kerja tubuh manusia terutama dalam keseimbangan elektrolit

dan transportasi ion sehingga memastikan agar tubuh dapat menyimpan garam dalam jumlah yang cukup.

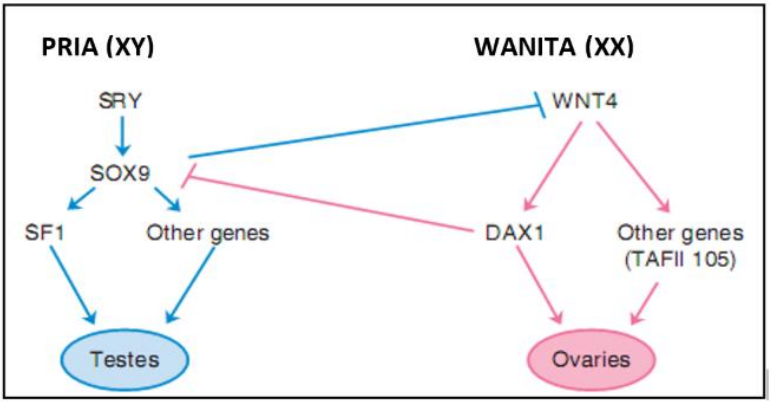


BAB IV
Perkembangan Genitalia Normal

Penentuan jenis kelamin seseorang bisa dilakukan dengan tiga cara yaitu berdasarkan susunan kromosom (XX atau XY), gonad (ovarium atau testis), dan tampilan organ genitalia baik interna ataupun eksterna. Termoregulasi perkembangan/ diferensiasi seks diatur oleh hormon seks steroid yang dihasilkan oleh plasenta, gonad dan kelenjar adrenal.

Perkembangan gonad primordial (gonad *indifferent*) menjadi ovarium dan testis ditentukan oleh ada atau tidaknya *testis-determining factor* (TDF), suatu glikoprotein yang dikode oleh gen di daerah penentu seks kromosom Y yaitu *Sex-determining Region on Y-*

chromosome (*SRY)* yang terletak pada subband 11.31 lengan pendek kromosom Y dan berperan dalam pembentukan testis.



Gambar 3. Gen-gen yang mengatur diferensiasi seks

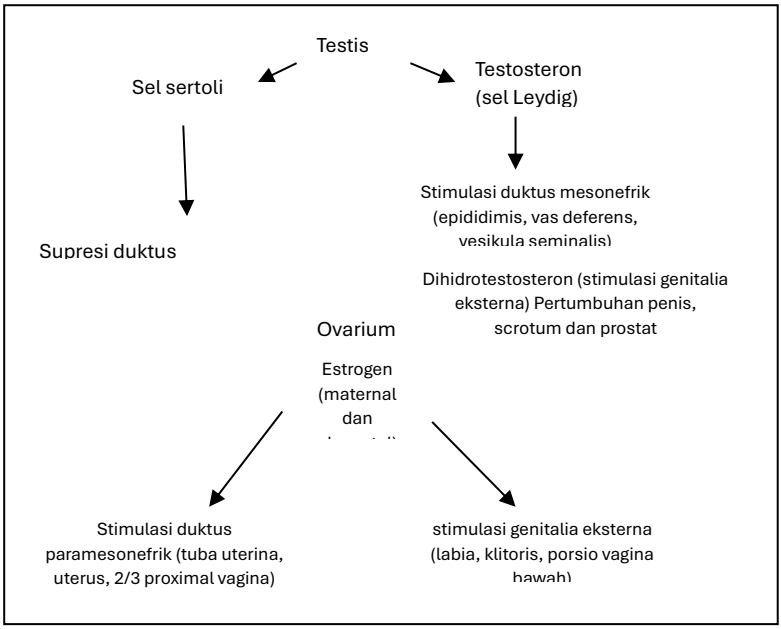
Proses gametogenesis pada tahap meiosis menyebabkan tiap ovum berisi kromosom X tunggal dan sel sperma terdiri atas haploid kromosom X dan Y. Penyatuan masing-masing haploid kromosom seks ini terjadi ketika fertilisasi sehingga terbentuk set kromosom seks (46,XY atau 46,XX). Pola kromosom ini menjadi inisial kaskade perkembangan gonad (testis atau ovarium). Kemudian, gonad yang sudah terbentuk menentukan pembentukan hormon seks steroid pria dan wanita,

dimana hormon ini berperan dalam differensiasi perkembangan genitalia eksterna dan interna. Aksi dari hormon seks ini akan mempengaruhi tampilan fenotip.

Dari penjelasan di atas artinya sejak fertilisasi jenis kelamin embrio sudah bisa dibedakan secara genetis, namun morfologi alat kelamin embrio manusia masih dalam keadaan yang disebut sebagai gonad bipotensial. Fase ini ditandai dengan gonad yang rudimenter, duktus genital primordial (duktus wolffian dan Müllerian belum berkembang) dan genitalia eksternal yang rudimenter (ambiseksual) yaitu tuberkulum genital, rigi urogenital, lipatan labioskrotal dan sinus urogenital.

Gen yang paling penting dalam perkembangan gonad manusia adalah gen *Sex-determining Region on Y-chromosome* (*SRY)*, yang menandakan pembentukan genitalia pria. Pada kromosom 46,XY yang mengandung gen *SRY* akan merangsang sel-sel sertoli berdiferensiasi dari sel epitel lalu bersatu dan membentuk kantung di sekitar sel germinal primitif menjadi spermatogonia. Kantung tersebut terus berkembang dan akhirnya terbentuklah tubulus seminiferus, tubulus rektus dan rete testis. Sel-sel leydig akan terbentuk setelah minggu ke delapan. Setelah testis berdiferensiasi sempurna, sel

sertoli akan menghasilkan *Anti Müllerian hormone* (AMH) yang akan menginduksi degenerasi duktus Mülleri. Pada minggu kesembilan, sinsitiotrofoblas lalu menghasilkan *human chorionic gonadotropin* (hCG) yang menstimulasi sel leydig untuk menghasilkan testosteron yang mempertahankan keberadaan duktus wolfii dan memacunya untuk berdiferensiasi menjadi epididimis, vas deferens, vesikula seminalis dan duktus ejakulatorius. Prostat berkembang sekitar minggu kesepuluh gestasi dari evaginasi sinus urogenital. Testosteron diubah menjadi dihidrotestosteron (DHT) yang akan berperan untuk virilisasi genitalia eksternal yang rudimenter pada minggu kesembilan sampai ke-12 gestasi dan akan terbentuk secara keseluruhan pada minggu ke-14. Testis kemudian mengalami migrasi dari kavum pelvis ke skrotum yang terjadi pada minggu ke-28 sampai minggu ke-32. *Lutenizing hormone* (LH) penting untuk memacu desensus testis dan pertumbuhan penis.



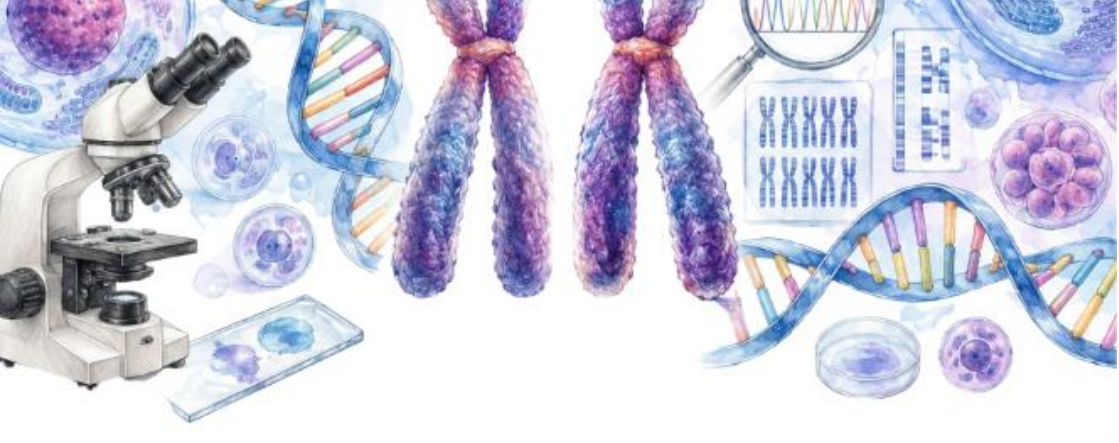
Gambar 4. Pengaruh hormon steroid terhadap pembentukan genitalia manusia

Ketiadaan *SRY* pada embrio dengan 46,XX, menyebabkan gonad tidak berkembang sampai usia 10 minggu gestasi, saat itu ovarium mulai berdiferensiasi dengan dipengaruhi oleh kromosom X.[22] Selama AMH tidak diproduksi, maka duktus Mülleri akan terus berkembang dan membentuk traktus genitalia wanita (uterus, tuba falopi dan vagina bagian atas). Tanpa DHT,

tuberkulum genital akan berkembang menjadi klitoris, lipatan labioskrotal menjadi labia mayor, rigi urogenital menjadi labia minor dan sinus urogenital berkembang menjadi uretra dan vagina bagian bawah.



Gambar 5. Foto USG 4 dimensi perkembangan genitalia eksterna minggu ke 8-14



BAB V
KLASIFIKASI HAK

KLASIFIKASI BERDASARKAN DEFEK ENZIMATIK

Kebanyakan HAK memiliki defek pada suatu enzim yang memblok sintesis kortisol, kemudian sekresi ACTH yang berlebihan memicu terjadinya hiperplasia adrenokortikal. 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. Gejala-gejala klinik yang timbul dari berbagai jenis HAK

tergantung dari hormon apa yang diproduksi secara berlebihan atau hormon apa yang defisiensi.[25] Berikut enam defisiensi dari jalur biosintesis kolesterol yang menyebabkan HAK, yaitu:

1. Defisiensi Enzim 21-Hidroksilase (OMIM #201910)

Defisiensi enzim 21-hidroksilase merupakan penyebab lebih dari 90% penyakit HAK. Defisiensi enzim tersebut adalah akibat mutasi dari gen *CYP21A2* yang terletak pada kromosom 6 (6p21.3). Enzim 21-hidroksilase dalam jalur steroidogenesis memiliki dua peranan penting, yaitu mengubah 17-OHP menjadi 11-deoksikortisol yang akan dikonversi menjadi kortisol, serta berperan untuk mengubah progesteron menjadi deoksikortikosteron yang selanjutnya akan diubah menjadi aldosteron. [22]etiadaan enzim 21-hidroksilase menyebabkan terjadinya peningkatan prekursor 17-OH progesteron dalam metabolisme. Kelebihan 17-OHP selanjutnya diubah menjadi androgen termasuk testosteron dan dihidrotestosteron di jaringan ekstraadrenal sehingga terdapat kelebihan androgen dalam tubuh.

2. Defisiensi Enzim 11β-Hidroksilase (OMIM #202010)

HAK akibat defisiensi enzim 11β3-hidroksilase terdapat pada 8-9% pasien HAK. Defisiensi enzim tersebut adalah akibat mutasi dari gen *CYP11B1* yang terletak pada kromosom 8 (8q24.3). Defisiensi enzim tersebut menyebabkan akumulasi deoksikortisol dan metabolit-metabolitnya dalam tubuh yang merupakan mineralokortikoid yang poten. Akibat akumulasi tersebut akan menyebabkan retensi garam dan hipertensi. HAK akibat defisiensi enzim 11 β-OH juga dapat menyebabkan virilisasi pada individu dengan 46,XX.

3. Lipoid Hiperplasia Adrenal kongenital (OMIM #201710)

Mutasi gen *CYP11A1* atau protein *Steroidogenic acute regulatory* (StAR) yang terletak pada kromosom 8 (8p11.2) akan menyebabkan lipoid HAK. Lipoid HAK merupakan bentuk HAK yang paling berat dimana semua sintesis yang terjadi di kelenjar adrenal dan hormon steroid gonad tidak mampu disintesis sehingga terjadi akumulasi ester-kolesterol. Protein StAR adalah fosfoprotein mitokondria yang bertanggung jawab

mengangkut kolesterol dari luar ke dalam membran interna mitokondria yang kemudian diubah menjadi pregnenolon oleh P450cc. Akibatnya individu dengan kromosom 46,XY akan menampakkan genitalia eksternal wanita normal, atau meninggal karena kehilangan garam natrium total dan dehidrasi. Kerusakan ovarium dapat terjadi setelah masa pubertas aibat adanya kerusakan sel-sel ovarium.Terapi hormon pengganti steroid sangat diperlukan dengan cepat pada awal kehidupan Lipoid HAK.

4. Defisiensi Enzim 3β-Hidroksi-Steroid-Dehidrogenase (OMIM #201810)

Defisiensi enzim 3β-HSD merupakan penyebab kedua terbesar dari HAK, 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 (tipe SW). Pada anak perempuan dapat memiliki perkembangan seksual yang

DAFTAR PUSTAKA

1. Speiser, P. W. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocrine Reviews 2000; 21(3): 245–291.
2. Ekenze SO, Nwangwu EI, Amah CC, Onuh AC & Ajuzieogu OV. Disorders of sex development in a developing country : perspectives and outcome of surgical management of 39 cases. Pediatr Surg Int 2015; 31:93–99.
3. Siddiqui SA; Soomro N, Ganatra A. Classic congenital adrenal hyperplasia : A delayed presentation. Pakistan Journal of Medical Sciences Quarterly 2013; 29.1 : 220-223.
4. Melmet S, Polonsky K, Larsen PR, Kronenberg H. Williams textbook of endocrinology.—12th ed Textbook of Endocrinology. 2011: 479-523.
5. Finkielstain GP, Chen W, Mehta SP, Fujimura FK, Hanna RM, Rizin CV, et al. Comprehensive genetic analysis of 182 unrelated families with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21 - hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2011 96 (1); E161-E172.
6. Kogan BA, Gardner M, Alpern AN, Cohen LM, Grimley MB, Quittner AL, et al. Challenges of Disorders of Sex Development : Diverse Perceptions across Stakeholders. Horm Res Paediatr 2012;78:40–46.
7. Ediati A, Faradz SMH, Juniarto AZ, Ende JV, Drop SLS, Dessens AB. Emotional and behavioral problems in late - identified Indonesian patients with disorders of sex development. J Psycho Res 2015;79(1):76-84.doi:10.1016/j.jpsychores.2014.12.007

8. Auchus, R. J. Review Article Classic And Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasias. Endocr Pract 2015; 21: 383-389.
9. Faradz SMH. Sexual ambiguity in Semarang, a cytogenetic approach (abstract). In: The national seminar and workshop on ambiguous genitalia. Semarang. 2004: 4
10. Juniarto AZ. Disorders of Sex Development in Indonesia : Natural course and the implications of a stepwise multidisciplinary approach. 2014. Erasmus University Rotterdam.
11. Untario, C. Hiperplasia Adrenal Kongenital di Surabaya: Analisis Retrospektif Praktek Endokrin Anak 1997-2011. Sari pediatri 2013; 14: 337–340.
12. Auchus RJ, Witchel SF, Leight KR, Aisenberg J, Azziz R, Bachega TA, et al. Guidelines for the Development of Comprehensive Care Centers for Congenital Adrenal Hyperplasia : Guidance from the CARES Foundation Initiative. Int J Pediatr Endocrinol. 2010;1-17
13. Pijnenburg-kleizen KJ, Borm GF, Otten BJ, Schott DA, van den Akker EL, Stokvis-Brantsma WH, Voorhoeve PG, Bakker B, Claashen- van dr Griten HL. Absence of Clinically relevant growth acceleration in untreated children with non-classical congenital adrenal hyperplasia. Horm Res Paediatr 2012; 77: 164-955.
14. Bonfig W & Schwarz HP. Growth pattern of untreated boys with simple virilizing congenital adrenal hyperplasia indicates relative androgen insensitivity during the firs six month of life. Horm Res Paediatr 2011; 75: 264-8
15. Gossen K, Juniarto AZ, Timmerman MA, Faradz SMH, Wolffenbuttel KP, Drop SLS. Lack of correlation between phenotype and genotype in untreated 21-hydroxylase-deficient Indonesian patients. Clin Endocrinol (Oxf).

2009 Nov;71(5):628-35. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03550.x
16. Thambiah S et al. Clinical Presentation of Congenital Adrenal Hyperplasia in Selected Multiethnic Paediatric Population. Malaysian J of Medicine and Health Science.
17. Yadav S, Birla S, Marumudi E, Sharma A, Khadgawa R, Khurana ML. Original Article Clinical profile and inheritance pattern of CYP21A2 gene mutations in patients with classical congenital adrenal hyperplasia from 10 families. . Indian J Endocr Metab 2015;19:644-8.
18. Kamoun, M. et al. Fertility outcome in male and female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Middle East Fertil. Soc. Journal (2014) 19, 89–95
19. Aycan Z. Aycan Z, Akbuga S, Cetinkaya E, Ocal G, Berberoglu M, Evliyaoglu O & Adiyaman P. Final height of patients with classic congenital adrenal hyperplasia. The Turkish J of Ped 2009; 51: 539-44
20. Juniarto AZ, Zwan YG, Santoso A, Ariani MD, Eggers S, Hersmus S. Hormonal evaluation in relation to phenotype and genotype in 286 patients with a disorder of sex development from Indonesia. Clinical Endocrinology 2016; 1–11. doi: 10.1111/cen.13051
21. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child 2006;91(7):554–563.
22. Hutson JM, Warne GL, Grover PS. Disorders of Sex Development An Integrated Approach to Management. Springer Heidelberg Dordrecht London New York.
23. Juniarto A. Z. et al. Application of the New Classification on Patients with a Disorder of Sex Development in

Indonesia. International Journal of Endocrinology 2012; 1-9.
24. Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Hum Repr Update 2004; 10 (6):469-485.
25. Speiser PW & White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia.. Engl J Med 2003;349:776-88.
26. Witchel, S. F. & Azziz, R. Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia. Internasional J of Ped Endoc 2010; 1-11
27. Dörr HG, Odenwald B, Nennstiel-ratzel U. Early Diagnosis of Children with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency by newborn screening. Int. J. Neonatal Screen. 2015, 1: 36-44
28. Grosse SD, Vliet GV. How Many Deaths Can Be Prevented by Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia ? Horm Res 2007;67:284–291
29. Sadler, T. W. Langman's medical embryology 12th edition Chapter 16 (Urogenital system). Wolters kluwer Philadepia 2012.
30. Chen H. Atlas of genetic diagnosis and counseling (ebook h. 198). 2006 Humana Press Inc
31. Antal Z, Zhou P. Congenital Adrenal Hyperplasia : Diagnosis , Evaluation , and Management. 30, 49–57 (2009). Pediatrics in Review 2009; 30 (7) e49-e57.
32. Ambroziak U. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency -management in adults. Endokrynologia Polska/Polish Journal of Endocrinology 2010; 61, 142–155.
33. Huynh T, McGown I, Cowley D, Nyunt O. et al. The Clinical and Biochemical Spectrum of Congenital Adrenal Hyperplasia Secondary to 21-Hydroxylase Deficiency. Clin Biochem Rev 30, 75–86 (2009).

34. Bahtiyar, G. & Sacerdote, A. Management Approaches to Congenital Adrenal Hyperplasia in Adolescents and Adults ; Latest Therapeutic Developments. Amenorhea chapter 5 2011. China & Eropa. intech
35. Auchus, RJ, Arlt W. Approach to the Patient : The Adult With Congenital Adrenal Hyperplasia. 1/28/2016 Approach to the Patient: Approach to the Patient: The Adult With Congenital Adrenal Hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2013 ; 98(7): 2645–2655.
36. Dauber A, Kellogg M, Majzoub JA. Monitoring of Therapy in Congenital Adrenal Hyperplasia. Clinical Chemistry 2010; 56:8 1245–1251.
37. Ishii T, Anzo M, Adachi M, Onigata K, Kusuda S, Nagasaki K, Harada S, Horikawa R, Manigawa M, Minamitani K, Mizuno H. Guidelines for diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency. Clin Pediatr Endocrinol 2015; 24(3), 77-105.
38. _____. Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from The European Society for Paediatric Endocrinology and The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Horm Res 2002;58:188–195
39. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. 21 - Hydroxylase - Deficient Congenital Adrenal Hyperplasia. 2016: 1–25.
40. Skordis N, Shammas C, Efstathiou E, Kaffe K, Neoucleus V, Phylactou LA. Endocrine profile and phenotype-genotype correlation in unrelated patients with non-classical congenital adrenal hyperplasia. Clinical Biochemistry 2011;4: 959–963
41. White PC, Bachega T A. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21 Hydroxylase De fi ciency : From Birth to Adulthood. Reprod Med 2012; 30: 400-9

42. Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, Balen AH, Conway G et al. UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development. Clinical Endocrinology (2011) 75, 12–26
43. Ahmed, SF, Khwaja O, Hughes IA. (2000) Clinical features and gender assignment in cases of male undermasculinisation: the role for a masculinisation score. British Journal of Urology International, 85, 120–124
44. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21 - Hydroxylase Deficiency : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2010 ; 95(9): 4133–4160
45. Janner,M, Flück CE, Mullis, PE. Novel Insights from Clinical Practice Impact of Estrogen Replacement throughout Childhood on Growth , Pituitary-Gonadal Axis and Bone in a 46,XX Patient with CYP19A1 Deficiency. Horm Res Paediatr 2012;78:261–268
46. Nguyen AT, Brown JJ, Warne GL. Growth in congenital adrenal hyperplasia. Indian J of Ped 2006; 73: 89-94
47. Sari NIN, Tridjadja B, Kaswandani N, Sjarif DR,Putra SR, Gunardi H.Profil Pubertas dan pertumbuhan linier pada hiperplasia adrenal kongenital dalam pengobatan serial kasus. Sari Pediatri 2015; 16 (5):356-64.
48. Völkl TMK. & Rauh M. Adrenarche and Puberty in Children with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. Horm Res Paediatr 2011;76:400–410
49. Kamoun M, Feki MM, Sfar MH & Abid M. Congenital adrenal hyperplasia : Treatment and outcomes. Indian J Endocrinol Metab. 2013 17(Suppl1): S14–S17.
50. Navarro G, Allard C, Xu W, Mauvais-jarvis F & Orleans N. The role of androgens in metabolism, obesity and

diabetes in males and females. Obesity (Silver Spring). 2015; 23(4): 713–719
51. Nygren U, Falhammar H., Hagenfeldt K, Filipsson, H. Voice problems due to virilization in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Clinical Endocrinol 2013; 79, 859–866
52. Hodgson T K, Braunstein GD. Physiological Effects of Androgens in Women in Androgen Excess Disorders in Women. Humana Press Inc., Totowa, NJ 2005.
53. Han, TS., Walker BR, Arlt W & Ross RJ. Treatment and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia. Nature Reviews Endocrinology 2014; 10, 115–124
54. Park S, Ha SH, Kim KS. Long-term Follow-up after Feminizing Genital Reconstruction in Patients with Ambiguous Genitalia and High Vaginal Confluence. J Korean Med Sci 2011; 26: 399-403
55. Gautam MG, Gupta A.Congenital adrenal hyperplasia : long-term evaluation of feminizing genitoplasty and psychosocial aspects. Pediatr Surg Int 2006; 22:905–909
56. Berenbaum SA, Bailey JM. Effects on Gender Identity of Prenatal Androgens and Genital Appearance: Evidence from Girls with Congenital Adrenal Hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab, March 2003, 88(3):1102–1106
57. Ediati A, Juniarto AZ, irnie E, Okkerse J, Crolx A, Wisniewski A, Drop S, et al. Gender change and stigmatization in late-treated Indonesian children , adolescent, and adult patients with DSD. Int. J. Pediatr. Endocrinol. 2015, O56.
58. Al-agha AE, Ocheltree AH, Tamimi MD. Association between genotype, clinical presentation, and severity of congenital adrenal hyperplasia : a review. The Turkish Journal of Pediatrics 2012; 54: 323-332

59. Knowles RL, Khalid JM, Oerton J, et al. Late clinical presentation of congenital adrenal
hyperplasia in older children: findings from nationalpaediatric surveillance. Arch Dis Child Published 2013; 16.
60. Lee C, Tung Y, Hsiao P, Lee J, Tsai W. Clinical Characteristics of Taiwanese. Children With Congenital Adrenal Hyperplasia Caused by 21-Hydroxylase Deficiency in the Pre-screening Era. J Formos Med Assoc 2010;109(2):148–155
61. Kovács J, Votava F, Heinze G, et al. Lessons from 30 years of clinical diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia in five middle European countries. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:2958–64.
62. Khattab A et al. Long term outcomes in 46, XX adult patients with congenital adrenal hyperplasia reared as male. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology xxx (2015) xxx–xxx
63. Kirli EA, Karnak I, Ciftci A, et al. An unexpected diagnosis in children with male phenotype and bilateral nonpalpable gonad: congenital adrenal hyperplasia with female genotype. Pediatr Surg Int (2013) 29:719–724
64. Kulreshtha B, Eunice M, Ammini AC. Pubertal development among girls with classical congenital adrenal hyperplasia initiated on treatment at different ages. Indian J Endocrinol Metab 2012;16(4):599–603
65. Hargitai B, Solyom J, Battelino T, Lebl J, Pribilincova Z, Kauspie R. Growth patterns and final height in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroylase deficiency. Horm Res 2001; 55: 161-71
66. Lee,W.D. Low, Sylvia Chui, and Mary Chow "Standards of Height and Weight of Southern Chinese Children"; K.S.F

Chang, Marjorie M.C.;Far East Medical J, 1965; 1 101-109
67. Liivak K, Foster, P, Thalange N, Tillmann V. Short-Term Growth in Children with congenital adrenal hyperplasia. Horm Res 2009; 71: 142-47
68. Binay C, Simsek E, Cilingir O, Yuksel Z, Kutlay O, Artan S. Prevalence of Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia in Turkish Children Presenting with Premature Pubarche, Hirsutism, or Oligomenorrhoea. Internat J of Endocrinology; 2014; 1-7. doi.org/10.1155/2014/768506
69. Kuhnle U & Bullinger M. Outcome of congenital adrenal hyperplasia. Pediatr Surg Int (1997) 12:511-515
70. Nygren U, Södersten M, Falhammar H et al. Voice characteristics in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Clinical Endocrinology (2009) 70; 18–25
71. Tirumuru SS, Arya P, Latthe P. Understanding precocious puberty in girls. The Obstetrician & Gynaecologist 2012;14:121–129.
72. Bachega TA, Billerbeck AE, Madureira G, Marcondes JA, Longui CA, Leite MV, Arnold IJ, Mendonca BB. Molecular genotyping in Brazilian patients with the classical and nonclassical forms of 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(12):4416-4419.
73. Rocha RO, Billerbeck AE, Pinto EM, Melo KFS, Lin CJ, Longui CA, et al. The degree of external genitalia virilization in gilrs with 21-hydroxylase deficiency appears to be influenced by the CAG repeats in the androgen receptor gene. Clin Endocrinol. 2008;68:226-232. doi:10.1111/j.1365
74. Sugiyama Y, Mizuno H, Hayashi Y, Imamine H, Ito T, Kato I, Yamamoto-tomita M, et al. Severity of virilization of external genitalia in Japanese patients with salt wasting

21-hydroxylase deficiency. Tohoku J Exp Med. 2008;215:341-348

DAFTAR ISTILAH

Adrenal :Kelenjar di atas ginjal berbentuk segitiga yang bertanggung jawab atas respon stress pada sintesis hormon kortikosteroid, katekolamin, kortisol dan hormon adrenalin.

Alel :Gen yang memiliki lokus (posisi pada kromosom) yang sama tapi memiliki sifat yang bervariasi; bentuk alternatif dari gen dalam kaitannya dengan ekspresi suatu sifat.

Antropometri :Sebuah studi tentang pengukuran tubuh dimensi manusia dari tulang, otot dan jaringan adiposa atau lemak

Delesi: Pengurangan satu atau lebih pasangan nukleotida pada suatu gen

Densitas tulang : Kepadatan tulang

Disforia gender :Kondisi di mana pasien merasa bahwa identitas gender mengalami ketidakcocokan dengan seks biologis yang sebenarnya

Elektrolit: Ion atau garam mineral yang terdapat dalam cairan tubuh

Fetus : Stadium perkembangan janin manusia usia 8 minggu sampai dilahirkan

Gagal tumbuh :Istilah *Failure to thrive* yang menunjukkan berat badan berdasarkan umur kurang dari persentil 3 sampai 5 berdasar usia dan jenis kelamin, atau berat badan anak berdasarkan usia jatuh melewati 2 persentil mayor parameter pertumbuhan.

Gametogenesis :Proses pembentukan gamet/ sel kelamin dengan cara pembelahan sel dan diferensiasi diploid dan haploid.

Genotype: Susunan gen yang menentukan sifat-sifat suatu individu

Gestasi: Kehamilan/ dikandungnya embrio atau fetus dalam kandungan

Ginekolog : dokter ahli kandungan

Glikoprotein :Suatu protein yang mengandung rantai oligosakarida yang mengikat glikan dengan ikatan kovalen pada rantai polipeptida bagian samping.

Gold standard: Suatu parameter baku yang diakui secara internasional

Gonadarche: Perubahan awal gonad pubertas sebagai manifestasi fisik pertama pubertas

Haplotype :Kelompok alel yang cenderung diwariskan bersama-sama, karena berdekatan satu sama lain dalam satu kromosom yang sama

Heterozigot :Salah satu bentuk genotip dimana pasangan gen yang mempunyai alel berbeda untuk satu sifat tunggal.

Hiperkalemi: Kadar kalium darah yang berlebihan, lebih dari 5,5 mEq/L

Hipofisis :Kelenjar yang terletak dekat hipotalamus berdiameter 1,3 cm, menghasilkan berbagai hormon yang diperlukan tubuh.

Hiponatremi: Kadar natrium darah yang rendah, kurang dari 136 mEq/L darah

Hipoplasia: Penurunan jumlah sel yang nyata dalam jaringan

Hipospadia: Suatu kelainan bawaan dimana meatus urethra eksterna berada di bagian ventral atau lebih proksimal dari tempatnya yang normal (glands penis)

Hipotalamus :Bagian dari otak sebagai pusat autonom dengan fungsi yang sangat peka terhadap steroid, glukosa dan suhu.

Homozigot :Salah satu bentuk genotip dimana pasangan gen yang mempunyai alel yang sama (identik) untuk satu sifat tunggal.

Intron : Urutan basa yang tidak mengkode protein

Kariotip: Tampilan visual kromosom secara standar berdasarkan panjang, jumlah, bentuk kromosom sel somatis suatu individu.

Klitoromegali: Klitoris mengalami pembesaran, dimana panjang lebih dari 16 mm dan lebar lebih dari 5 mm.

Klitoroplasti : Operasi pada klitoris

Konversi gen :Bentuk mutasi dimana terjadi pemisahan asimetris gen selama replikasi

Krisis Adrenal :Suatu insufisiensi/ kegagalan kelenjar adrenal akut dalam menghasilkan hormon glukokortikoid/ mineralokortikoid yang biasanya ditemukan dalam keadaan syok

Kromosom :Unit genetik yang terdapat pada setiap inti sel pada semua organisme, berbentuk deret panjang molekul yang disusun oleh DNA dan protein-protein

Melanogenesis : Proses pembentukan zat melanin

Microphallus :Pertumbuhan penis lebih kecil dari standar usia laki-laki; yaitu kurang dari 2,5 SD

Mineralokortikoid :Golongan hormon kortikoid yang berfungsi sebagai regulasi ekskresi cairan elektrolit pada ginjal

Mutasi de novo: Mutasi yang pertama kali dimana orang tua tidak terkena atau menurunkan mutasi tersebut.

Mutasi titik: Mutasi yang melibatkan penggantian satu pasang basa

Mutasi: Perubahan materi genetik (DNA/ RNA) baik pada tingkat gen maupun tingkat kromosom.

Natriuresis: Proses ekskresi natrium yang berlebihan dalam urin

Neonatus : Bayi baru lahir sampai usia 28 hari

Oligomenorea: Siklus haid memanjang lebih dari 35 hari

Pedigree :Peta silsilah keluarga yang memberikan informasi tentang kondisi penyakit/ tidak dalam keluarga

Phallus: Perkembangan awal tuberkel genitalia (pada masa embriologi) yang nantinya akan berdiferensiasi menjadi penis atau klitoris, istilah

yang sering dipakai pada kondisi ambigus genitalia bila belum dapat membedakan antara hipertrofi klitoris dan penis.

Postnatal : Masa setelah bayi lahir

Prekursor: Zat yang mendahului senyawa lain di jalur metabolisme

Prenatal : Masa sebelum bayi lahir

Pseudogene: Urutan DNA yang menyerupai gen fungsional pada kromosom lainnya, namun sebenarnya tidak berfungsi karena perubahan genetis.

Pubarche..: Rambut kemaluan yang mula-mula tumbuh

Rudimenter :Organ tubuh yang mengalami penyusutan/ reduksi/ tidak berkembang

Sitogenetik: Cabang genetika yang mempelajari struktur dan fungsi sel, terutama kromosom

Syok Hipovolemik :Keadaan kehilangan cairan tubuh sehingga terjadi ketidakmampu-an jantung memompa darah yang cukup ke seluruh tubuh akibat volume darah berkurang.

Thelarche : Pertumbuhan payudara saat pubertas

Urolog: Dokter ahli sistem reproduksi laki-laki serta organ saluran kemih pria maupun wanita

Virilisasi : Proses perkembangan karakteristik seksual sekunder pada wanita berhubungan terbentuknya sifat-sifat maskulin (laki-laki) yang berlebihan

Sinopsis Singkat

Hiperplasia Adrenal Kongenital merupakan kelainan genetik autosomal resesif yang paling sering menyebabkan virilisasi pada individu 46,XX. Di Indonesia, keterlambatan diagnosis masih menjadi masalah utama karena tidak adanya skrining bayi baru lahir, keterbatasan tenaga kesehatan, dan stigma sosial. Buku ini membahas secara komprehensif dasar-dasar DSD, anatomi adrenal, steroidogenesis, genetika, klasifikasi klinis, profil hormonal, diagnosis, variasi fenotip, manajemen, konseling genetik, dan implikasi kebijakan kesehatan.

Data penelitian di Semarang menunjukkan bahwa pasien HAK teridentifikasi terlambat memiliki fenotip yang sangat bervariasi. Klitoromegali dan hiperpigmentasi merupakan temuan paling dominan. Pada remaja dan dewasa, ditemukan hipoplasia payudara, amenorea primer, delayed menarche, suara rendah, dan perawakan pendek. Kadar 17-OHP tidak selalu berkorelasi dengan derajat virilisasi, sedangkan testosteron menunjukkan hubungan dengan panjang klitoris/falus. Variasi fenotip juga dapat terjadi dalam satu keluarga,

sehingga pemilihan gender dan pengasuhan menjadi kompleks.

Buku ini menekankan pentingnya deteksi dini, tata laksana multidisiplin, konseling genetik, dan advokasi kebijakan. Dengan pemahaman yang lebih baik, diharapkan pasien HAK dapat memperoleh penanganan yang optimal dan kualitas hidup yang lebih baik.

PEREMPUAN DENGAN HIPERPLASIA ADRENAL KONGENITAL TERIDENTIFIKASI TERLAMBAT



Hiperplasia adrenal kongenital (HAK) merupakan kelainan endokrin herediter yang dapat memengaruhi perkembangan fisik, reproduksi, dan kualitas hidup, terutama pada perempuan. Salah satu tantangan utama dalam penatalaksanaan HAK adalah variasi fenotip yang luas dan sering kali menyebabkan diagnosis terlambat, sehingga intervensi yang optimal tidak segera diberikan.

Buku ini membahas secara komprehensif mengenai variasi fenotip pada perempuan dengan HAK, pendekatan diagnosis yang tepat, serta implikasi klinisnya. Disusun dengan pendekatan ilmiah yang terkini dan sistematis, buku ini mengintegrasikan konsep dasar biologi, patofisiologi, manifestasi klinis, pemeriksaan penunjang, hingga strategi tatalaksana dan pemantauan jangka panjang.

Diharapkan buku ini dapat menjadi referensi yang bermanfaat bagi praktisi dan mahasiswa kesehatan dalam mengenali HAK perempuan yang teridentifikasi terlambat.