

**PANDUAN PRAKTIK KLINIS
IKATAN DOKTER ANAK INDONESIA**

**Diagnosis dan Tata Laksana
Hiperplasia Adrenal Kongenital
(Defisiensi Enzim 21-Hidroksilase)**



**IKATAN DOKTER ANAK INDONESIA
2018**

**PANDUAN PRAKTIK KLINIS
IKATAN DOKTER ANAK INDONESIA**

**Diagnosis dan Tata Laksana
Hiperplasia Adrenal Kongenital
(Defisiensi Enzim 21-Hidroksilase)**

Penyunting

Nanis Sacharina Marzuki
Agustini Utari



**IKATAN DOKTER ANAK INDONESIA
2018**

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apa pun juga tanpa seizin penulis dan penerbit.

Isi diluar tanggung jawab penerbit

Diterbitkan oleh:

Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia

Copy Editor: Iffa Mutmainah

Disusun oleh:

Tim penyusun Panduan Praktik Klinis

Hiperplasia Adrenal Kongenital (Defisiensi Enzim 21-Hidroksilase)

Ikatan Dokter Anak Indonesia

Diterbitkan pertama kali tahun 2018

Cetakan pertama

ISBN

Daftar Kontributor

Agustini Utari
Vivekenanda Pateda
I Made Arimbawa
Niken Prita Yati
Aman B. Pulungan
Bambang Tridjaja AAP
I Wayan Bikin Suryawan
Jose RL Batubara
Nanis Sacharina Marzuki

Kata Sambutan

Ketua Unit Kerja Koordinasi

Endokrinologi Anak dan Remaja IDAI

Panduan Praktik Klinis (PPK) Ikatan Dokter Anak Indonesia mengenai Diagnosis dan tata laksana Hiperplasia Adrenal Kongenital (Defisiensi enzim 21-hidroksilase) merupakan pedoman yang akan digunakan oleh dokter spesialis anak dan petugas kesehatan lainnya dalam menangani pasien anak dan remaja dengan Hiperplasia Adrenal Kongenital (HAK). Pedoman ini perlu dibuat agar terdapat keseragaman dalam mendiagnosis dan melakukan tata laksana pasien dengan Hiperplasia Adrenal Kongenital. Hiperplasia Adrenal Kongenital merupakan kelainan enzim yang memerlukan pengobatan hormonal.

Hiperplasia Adrenal Kongenital disebabkan kelainan pada enzim terutama enzim 21-hidroksilase sehingga pembentukan hormon kortisol terganggu atau berkurang. Berkurangnya hormon kortisol di dalam sirkulasi merangsang kelenjar hipofise anterior dan hipotalamus untuk menghasilkan hormon ACTH dan hormon CRH lebih banyak, mengakibatkan kelenjar adrenal menjadi hiperplasia dan terjadi peningkatan hormon testosteron. Pada perempuan, kondisi tersebut mengakibatkan pertumbuhan berlebihan klitoris menyerupai penis sehingga terjadi DSD dan pada laki-laki mengakibatkan pertumbuhan penis berlebihan mengakibatkan terjadinya pubertas dini tipe perifer. Diagnosis HAK ditegakkan dengan pemeriksaan hormon 17 OHP (hidroksi progesteron) yang meningkat, sedangkan pengobatannya dengan memberikan hormon hidrokortison terkadang dapat ditambahkan hormon fludrokortison. Sehubungan dengan hal ini perlu dibuatkan panduan praktik klinis (PPK) mengenai diagnosis dan tatalaksana Hiperplasia Adrenal Kongenital.

Kami berharap PPK ini dapat digunakan oleh semua pihak baik dokter spesialis anak, petugas kesehatan lainnya dan pemegang kebijakan dalam menangani pasien anak dan remaja yang menderita Hiperplasia Adrenal Kongenital. Dengan selesainya PPK diagnosis dan tatalaksana Hiperplasia Adrenal Kongenital kami mengucapkan banyak terima kasih kepada tim

penyusunan PNPK ini yaitu sebagai ketua tim, Dr. Agustini Utari, Sp.A(K) dan anggota tim yang terdiri dari Prof. Dr. Jose RL Batubara, PhD, Sp.A(K), DR. Dr. Aman B. Pulungan, Sp.A(K), Dr. Bambang Tridjaja, MM-Ped, Sp.A(K), DR. Dr. I Wayan Bikin Suryawan, Sp.A(K), Dr. Nanis Sacharina Marzuki, Sp.A(K), Dr. Vivekananda Pateda, Sp.A(K), Dr. I Made Arimbawa, Sp.A(K), dan Dr. Niken Prita Yati, Sp.A(K).

Terima kasih pula kepada ketua umum PP IDAI, Dr. Antonius H. Pudjiadi, Sp.A(K) selaku ketua bidang ilmiah beserta sekretariat PP IDAI; Dr. Iffa Mutmainah dan Dr. Fenny D'Silva atas dukungannya dalam pembuatan PPK ini. Kami juga mohon maaf apabila masih ada kekurangan dalam PPK ini, dan semoga PPK ini bermanfaat untuk semua, terima kasih

DR. Dr. I Wayan Bikin Suryawan, Sp.A(K)
Ketua UKK Endokrinologi Anak dan Remaja IDAI

Kata Sambutan

Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia

Salam hormat dari Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia

Puji dan syukur kehadirat Allah SWT karena atas rahmat dan karunia-Nya buku “Panduan Praktik Klinis Ikatan Dokter Anak Indonesia Diagnosis dan Tata Laksana Hiperplasia Adrenal Kongenital (Defisiensi Enzim 21-Hidroksilase)” dapat diselesaikan. Ikatan Dokter Anak Indonesia memiliki komitmen untuk terus meningkatkan kesehatan dan kesejahteraan anak. Hal ini menjadi salah satu fokus utama demi tercapainya Tujuan Pembangunan Berkelanjutan (*Sustainable Development Goals*; SDGs) terkait kesehatan.

Hiperplasia adrenal kongenital merupakan suatu kelainan genetik yang diturunkan dan disebabkan oleh kekurangan produksi hormon oleh kelenjar adrenal. Angka kejadian Hiperplasia Adrenal Kongenital belum diketahui pasti, namun diperkirakan terjadi pada 1 dari 10.000 sampai 20.000 kelahiran hidup. Defek enzim tersering pada penyakit tersebut adalah defisiensi enzim 21-hidroksilase yang merupakan 95% penyebab kasus HAK. Manifestasi klinis HAK cukup bervariasi tergantung dari jenisnya, yaitu HAK klasik untuk bentuk yang berat dan HAK non klasik untuk bentuk ringan atau yang munculnya lambat. HAK klasik sendiri dibagi menjadi tipe kehilangan garam (*salt wasting*) yang dapat mengancam jiwa dan tipe virilisasi sederhana (*simple virilizing*). Sebanyak 75% kasus HAK tipe klasik baik pada bayi laki-laki maupun perempuan akan mengalami defisiensi aldosterone dengan gejala kekurangan garam, gagal tumbuh, dan berpotensi mengalami krisis adrenal. Panduan praktik klinis Hiperplasia Adrenal Kongenital perlu dibuat untuk keseragaman dalam menegakkan diagnosis dan tatalaksana diantara dokter spesialis anak di Indonesia.

Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) mengucapkan selamat dan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah memberikan kontribusinya dalam penerbitan buku PPK Diagnosis dan Tatalaksana Hiperplasia Adrenal

Kongenital (Defisiensi Enzim 21-Hidroksilase) ini. Semoga buku panduan ini dapat memberikan manfaat terutama yang berkaitan dengan usaha meningkatkan kualitas kesehatan anak di Indonesia.

Aman B. Pulungan

Ketua Umum Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia

Daftar Isi

Daftar Kontributor	iii
Sambutan Ketua UKK Endokrinologi Anak dan Remaja IDAI	v
Sambutan Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia.....	vii
Daftar Isi	ix
Daftar Tabel	xi
Daftar Gambar.....	xi
Daftar Singkatan.....	xi
A. PENDAHULUAN	1
B. KRITERIA DIAGNOSIS	2
B.1. Skrining neonatal	2
B.2. Langkah diagnosis	2
B.2.1. Hiperplasia adrenal kongenital pada masa neonatus	2
B.2.2. Hiperplasia adrenal kongenital pada masa bayi dan anak.....	4
C. TATA LAKSANA	4
C.1. Terapi Farmakologis	4
C.1.1. Glukokortikoid	4
C.1.2. Mineralokortikoid	5
C.2. Terapi Pembedahan	8
C.3. Konseling	9
C.3.1. Konseling genetik.....	9

C.3.2. Konseling Fertilitas.....	9
C.3.3. Konseling Kesehatan Mental	9
D PEMANTAUAN TERAPI	10
D.1. Pemantauan gejala klinis	10
D.2. Pemantauan kadar hormonal dan pemeriksaan penunjang lainnya.	11
E. SKRINING NEONATAL.....	12
F. RINGKASAN REKOMENDASI	13
Daftar Bacaan	13

Daftar Tabel

Tabel 1. Dosis stress yang sarankan..... 6

Daftar Gambar

Gambar 1. Algoritma diagnosis HAK pada masa neonatus..... 3

Gambar 2. Skala Prader 8

Daftar Singkatan

17-OHP	17-hidroksiprogesteron
21-OHase	21-hidroksilase
ACTH	<i>Adrenocorticotropic hormone</i>
CVS	<i>Chorionic villus sampling</i>
CYP21A2	<i>Cytochrome P450 family 21 subfamily A member 2</i>
dl	desiliter
HAK	Hiperplasia adrenal congenital
IDAI	Ikatan Dokter Anak Indonesia
L	liter
ng	nanogram
nmol	nanomol
UKK	Unit kerja koordinasi

A. PENDAHULUAN

Hiperplasia Adrenal Kongenital (HAK) merupakan suatu kelainan genetik yang diturunkan secara autosomal resesif. Di dunia diperkirakan prevalens HAK 1:10.000–1:20.000. Kondisi ini terjadi akibat gangguan pada salah satu dari 5 enzim yang dibutuhkan dalam pembentukan kortisol dan aldosteron pada korteks kelenjar adrenal. Defek enzim tersering pada HAK adalah defisiensi enzim 21-hidroksilase yang merupakan 95% penyebab kasus HAK.

Berdasarkan data yang dihimpun oleh Unit Kerja Koordinasi (UKK) Endokrinologi Anak dan Remaja Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) tercatat 343 kasus HAK dalam sistem registri IDAI. Data pendahuluan skrining neonatus HAK pada tahun 2016 dari lima provinsi di Indonesia didapatkan 10 dari 1226 subjek dengan hasil 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) di atas nilai potong. Pemanggilan kembali subjek yang positif mendapatkan hasil negatif pada tiga subjek yang memenuhi panggilan. Namun demikian jumlah subyek untuk skrining tersebut sangat sedikit dibandingkan prevalens yang dilaporkan secara umum, sehingga tidak dapat memberi informasi tambahan tentang prevalens HAK di populasi Indonesia.

Hiperplasia Adrenal Kongenital diklasifikasikan menjadi HAK klasik untuk bentuk yang berat dan HAK non klasik untuk bentuk yang ringan atau munculnya lambat. HAK klasik dibedakan menjadi tipe kehilangan garam (*salt wasting*) dan virilisasi sederhana (*simple virilizing*). Sekitar 75% kasus HAK tipe klasik baik pada bayi laki-laki maupun perempuan akan mengalami defisiensi aldosteron dengan gejala kekurangan garam, gagal tumbuh, dan berpotensi mengalami krisis adrenal. Pada bayi perempuan akan didapatkan maskulinisasi genitalia eksterna yang bisa menyebabkan genitalia ambigu.

Kondisi HAK tipe kehilangan garam dapat mengancam jiwa. Kondisi itu disebut krisis adrenal dan perlu diwaspadai setelah minggu pertama. Studi kohort di Semarang menunjukkan angka mortalitas HAK sebesar 12,8% yang didominasi pasien perempuan. Dari keseluruhan pasien yang terdaftar 90% adalah perempuan. Hal tersebut mengindikasikan bayi laki-laki kemungkinan masih banyak yang tidak terdeteksi. Pada anak lelaki dengan HAK tipe klasik virilisasi sederhana umumnya datang dengan manifestasi klinis pubertas prekoks, yang disebabkan kelebihan androgen. Padahal krisis adrenal dapat terjadi baik pada bayi/ anak laki-laki maupun perempuan.

Tujuan terapi HAK adalah menggantikan kekurangan hormon kortisol (glukokortikoid) seumur hidup untuk menekan produksi hormon seks adrenal. Pada tipe kehilangan garam, diperlukan pula substitusi mineralokortikoid. Melalui tata laksana yang adekuat, virilisasi pada anak perempuan dapat dicegah, pertumbuhan optimal, dan potensi fertilitas terjaga. Selain itu tata laksana HAK meliputi pula konseling genetik, dukungan psikologis, pembedahan, dan edukasi keluarga. Tata laksana komprehensif yang optimal pada individu dengan HAK akan meningkatkan kualitas hidup dan menurunkan angka mortalitas akibat krisis adrenal.

B. KRITERIA DIAGNOSIS

B.1. Skrining neonatal

- Skrining neonatal HAK dilakukan terpadu dengan skrining neonatal lainnya.
- Pemeriksaan 17-OHP pada bayi aterm dilakukan pada usia 48–96 jam atau sebelum keluar dari Rumah Sakit.
- Bayi dengan hasil skrining positif harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan ulang kadar 17-OHP serum yang dilakukan pagi hari sebelum jam 08.00.
- Diagnosis HAK ditegakkan bila hasil pemeriksaan konfirmasi 17-OHP serum menunjukkan hasil ≥ 300 nmol/L (10,000 ng/dl)
- Diagnosis genetik molekular untuk gen *CYP21A2* tidak diperlukan sebagai diagnostik HAK, kecuali pada kasus tertentu yang meragukan dan bila diperlukan sebagai bahan konseling genetik

B.2. Langkah diagnosis

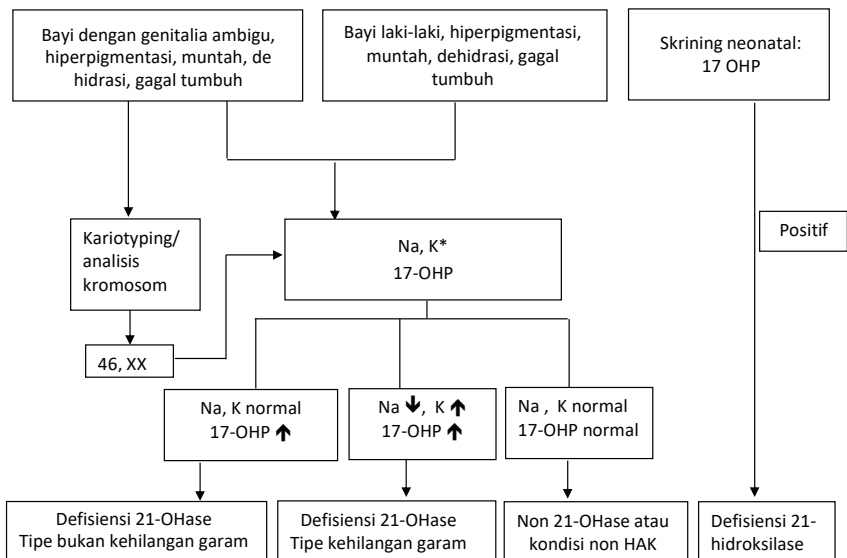
Langkah diagnosis meliputi masa neonatus dan masa bayi dan anak:

B.2.1. Hiperplasia adrenal kongenital pada masa neonatus

- Gejala klinis: genitalia ambigu pada bayi perempuan (pada bayi laki-laki tidak ada genitalia ambigu), hiperpigmentasi, gagal tumbuh, muntah berulang, syok, keadaan umum buruk, kesadaran menurun, kejang.

- Pada tipe kehilangan garam sering terjadi krisis adrenal sesudah usia 1 minggu dengan gejala: letargi, muntah, dehidrasi, kejang, asidosis metabolik, hiponatremia, hiperkalemia, hipoglikemia, hipotensi, syok.
- Pada genitalia eksterna bayi perempuan: genitalia ambigu. Jika berat, fenotipe mirip genitalia eksterna lelaki dengan kedua testis tidak teraba, terdapat fusi labia posterior baik parsial maupun total
- Pada genitalia eksterna bayi lelaki: pembesaran penis dan hiperpigmentasi pada daerah skrotum.
- Pemeriksaan kadar 17-OHP serum dilakukan pada pagi hari sebelum jam 08.00 dan sebelum minum obat.

Gambar 1 menampilkan alur algoritme langkah diagnosis HAK pada masa neonatus.



*Pemeriksaan Na, K sesudah usia 1 minggu

Gambar 1. Algoritme diagnosis HAK pada masa neonatus

B.2.2. Hiperplasia adrenal kongenital pada masa bayi dan anak

Jika pasien ditemukan pada masa bayi dan anak, serta belum mendapat pengobatan, maka akan didapatkan gejala:

- Pertumbuhan tinggi badan yang terlalu cepat
- Gagal tumbuh
- Hiperpigmentasi
- Tanda virilisasi: pertumbuhan rambut pubis, aksila, pertumbuhan rambut dewasa lainnya, akne, dan bau badan dewasa.
- Gejala klinis pada anak perempuan: genitalia ambigu (klitoromegali, testis tak teraba)
- Gejala klinis pada anak lelaki: pubertas prekoks yang ditandai dengan pertumbuhan penis dan rambut pubis di usia lebih dini tanpa disertai peningkatan volume testis.
- Usia tulang: maju

C. TATA LAKSANA

- Tata laksana HAK meliputi terapi farmakologis, terapi pembedahan dan konseling.
- Tujuan terapi adalah mencegah terjadinya insufisiensi adrenal dengan mengoreksi kadar kortisol dan kekurangan aldosteron, serta menekan sekresi androgen adrenal yang berlebihan untuk mencegah terjadinya virilisasi abnormal.
- Terapi HAK klasik tipe virilisasi sederhana adalah dengan glukokortikoid
- Terapi HAK klasik tipe kehilangan garam adalah dengan glukokortikoid dan mineralokortikoid

C.1. Terapi Farmakologis

C.1.1. Glukokortikoid

- Merupakan terapi substitusi yang diberikan pada pasien HAK klasik dan non-klasik. Tujuannya adalah untuk mengganti kekurangan kortisol dan

menekan kelebihan produksi androgen adrenal dengan memperbaiki umpan balik negatif pelepasan ACTH.

- Preparat glukokortikoid yang digunakan antara lain hidrokortison, kortison asetat, prednison, prednisolon, deksametason, dan atau kombinasi.
- Hidrokortison merupakan obat yang direkomendasikan sebagai terapi substitusi HAK pada anak karena memiliki efek supresi pertumbuhan yang paling kecil. Pemberian jangka panjang glukokortikoid kerja panjang dan poten (prednison, prednisolon, deksametason) sebaiknya dihindari dan tidak dianjurkan pada anak yang masih tumbuh.
- Preparat hidrokortison adalah tablet. Pada bayi tablet tersebut dapat dihancurkan (dalam bentuk bubuk/ puyer) dan saat pemberian dapat dicampurkan dengan sedikit air/ cairan.
- Dosis hidrokortison yang direkomendasikan adalah 10-15 mg/m² dibagi dalam 2-3 dosis.
- Pada pasien yang sudah selesai masa pertumbuhan tulangnya (usia tulang sudah menutup/ dewasa) bisa diberikan salah satu pilihan sebagai berikut:
 - Hidrokortison 15-25 mg/hari dibagi 2-3 dosis
 - Prednison 5-7,5 mg/ hari dibagi 2 dosis
 - Prednisolon 4-6 mg/hari dibagi 2 dosis
 - Deksametason 0,25-0,5 mg/hari dosis tunggal

C.1.2. Mineralokortikoid

- Merupakan terapi substitusi pada HAK klasik tipe kehilangan garam.
- Tujuannya untuk mengatasi defisiensi aldosteron.
- Terapi yang diberikan adalah fludrokortison oral dengan dosis pada neonatal adalah sebesar 150-200 µg/m²/hari (sekitar 0,05-0,1 mg/hari), sedangkan pada anak adalah 0,05-0,2 mg/hari dalam dosis tunggal atau dibagi dalam 2 dosis.
- Pada HAK dengan tipe kehilangan garam, suplementasi natrium sebesar 1-2 gram/hari (17-34 mEq/hari) dibagi dalam beberapa kali pemberian dan diberikan sejak lahir sampai dengan usia 1-2 tahun karena susu yang

dikonsumsi setiap hari tersebut tidak cukup untuk mengganti defisiensi natrium yang ada.

- Pada neonatus dengan hiponatremia berat harus diterapi dengan natrium secara intravena dan ditambahkan dengan glukosa untuk mengganti kehilangan natrium akut, dan depleksi volume.

Terapi saat krisis adrenal:

- Bila pasien dalam keadaan syok maka langkah pertama dilakukan adalah atasi syok dengan bolus cairan isotonis NaCl 0,9% 10-20 ml/kgBB.
- Setelah syok teratasi dilanjutkan dengan pemberian cairan rumatan berupa NaCl 0,9% dan dekstrosa 5%. Dalam hal ini perlu ditambahkan dekstrosa 5% untuk mencegah hipoglikemia.
- Berikan segera Hidrokortison injeksi dalam dosis stress.

Dosis Stress

- Dosis glukokortikoid harus ditingkatkan dalam kondisi demam $>38.5^{\circ}\text{C}$, gastroenteritis dengan dehidrasi, pembedahan dengan anestesi umum dan trauma mayor.
- Tidak diperlukan peningkatan dosis pada sakit ringan, sebelum latihan fisik ataupun stress emosional
- Jika anak tidak bisa minum obat ketika membutuhkan dosis stress, maka berikan injeksi hidrokortison seperti dalam tabel 1.

Tabel 1. Dosis stress yang disarankan

Umur	Dosis initial Hidrokortison injeksi (mg)
Bayi dan usia pra sekolah	25
Usia sekolah	50
Dewasa	100

Selanjutnya dosis Hidrokortison injeksi iv diberikan dengan dosis 3-4 kali dosis rumatan/hari. Bila terjadi perbaikan klinis, dosis Hidrokortison injeksi dapat diturunkan bertahap dan bila anak sudah dapat minum pemberian hidrokortison iv dapat diganti menjadi hidrokortison oral, yang kemudian selanjutnya dosis diturunkan bertahap dalam dosis rumatan.

Terapi pada kondisi khusus (operasi)

- Pada keadaan khusus misalnya pada pasien HAK yang akan dilakukan operasi maka harus diberikan hidrokortison dosis stress secara parenteral.
- Adapun rekomendasi pemberian hidrokortison i.v. dalam persiapan operasi pada berbagai kelompok umur adalah sebagai berikut*:
 - Neonatus-6 minggu: dosis awal 25 mg, dilanjutkan 5-10 mg tiap 6 jam
 - 6 minggu-3 tahun: dosis awal 25 mg, dilanjutkan 10 mg tiap 6 jam
 - 3-6 tahun : dosis awal 50 mg, dilanjutkan 12.5 mg tiap 6 jam
 - > 7 tahun-12 tahun: dosis awal 50 mg, dilanjutkan 25 mg tiap 6 jam
 - 13 tahun ke atas: dosis awal 100 mg, dilanjutkan 25 mg tiap 6 jam

* Dosis yang diberikan ini kurang lebih sama dengan 50-75 mg/m² untuk dosis awal dan diikuti dengan 50-75 mg /m²/hari dibagi dalam 4 dosis (tiap 6 jam)

Beberapa hal yang harus diperhatikan :

- Pada operasi elektif, dosis awal bisa diberikan saat dimulai induksi anestesi, dilanjutkan dosis parenteral 6 jam sesudahnya.
- Pada operasi darurat, dosis awal harus segera diberikan tanpa ditunda-tunda, dilanjutkan pemberian dosis untuk 6 jam berikutnya. Dalam keadaan kegawatan dan belum bisa mengakses jalur intravena (i.v), maka bisa diberikan secara intramuskuler (i.m).
- Pada kondisi anak HAK yang dilakukan anestesi umum singkat untuk prosedur non invasif (misal MRI) juga harus diberikan dosis stress awal pada saat induksi anestesi. Jika secara klinis baik dan sudah bisa masuk asupan oral, maka pasien boleh memulai dosis yang biasa diminum.

Transisi ke terapi steroid oral

a. Hidrokortison:

Jika anak stabil dan sudah bisa mentolerir asupan oral pasca operasi, hidrokortison bisa diganti per-oral. Dosis oral awal diberikan tiga kali lipat dosis yang biasa diminum (jika sudah ada) selama 48 jam, dilanjutkan

dua kali lipat dosis biasanya selama 48 jam berikutnya dan hari selanjutnya kembali ke dosis semula.

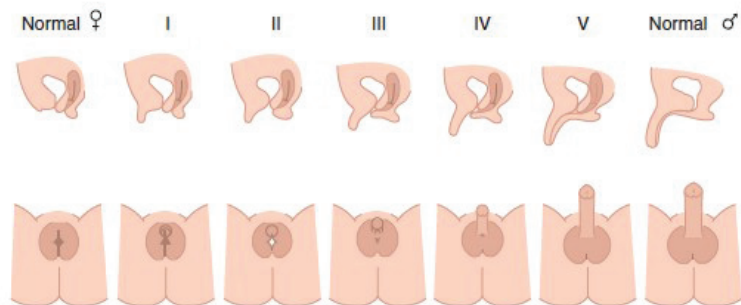
Pada anak HAK yang sebelumnya tidak pernah mendapatkan terapi pengganti kortisol sebelumnya, maka dosis stress awal per oral adalah 30-50 mg/m²/hari, lalu bertahap diturunkan hingga mencapai dosis rumatan sesudah 4-5 hari berikutnya. Dosis pengganti (rumatan) adalah 10-15 mg/m²/hari.

b. Mineralokortikoid:

Fluodrokortison harus segera diberikan pada saat transisi menuju oral pada pasien tipe *salt wasting*. Pada pasien yang terdiagnosis awal bisa diberikan 0.05-0.1 mg/hari atau bisa diberikan dosis yang lebih tinggi pada neonatus.

C.2. Terapi Pembedahan

Terapi bedah berupa klitoroplasti dan vaginoplasti dilakukan pada pasien HAK perempuan dengan skala virilisasi > 3 berdasarkan skala Prader (Gambar 2). Usia yang tepat untuk dilakukan klitoroplasti dan vaginoplasti masih dalam perdebatan. Akan tetapi, pada pasien dengan pertemuan vagina yang pendek dianjurkan untuk dilakukan vaginoplasti, rekonstruksi perineal dan klitoroplasti yang dilakukan secara bersamaan pada usia dini. Dengan dilakukannya tindakan pembedahan diharapkan kualitas hidup seksual pada perempuan HAK akan lebih baik.



Gambar 2. Skala Prader yang menggambarkan derajat virilisasi genitalia

C.3. Konseling

Terdapat berbagai konseling pada pasien HAK, antara lain konseling genetik, fertilitas, dan kesehatan mental.

C.3.1. Konseling genetik

Hiperplasia Adrenal Kongenital merupakan kondisi bawaan yang diturunkan secara autosomal resesif. Konseling genetik pada orangtua dengan anak HAK adalah penting untuk perencanaan memiliki anak berikutnya di kemudian hari dan usaha pencegahan berulangnya kondisi tersebut pada keluarga dekat. Pada pasangan dengan riwayat anak mengalami HAK risiko setiap kehamilan berikutnya untuk mengalami HAK adalah 25%, 50% pembawa sifat seperti orangtuanya, dan 25% normal untuk HAK.

C.3.2. Konseling Fertilitas

Pada pasien HAK dengan gangguan fertilitas dianjurkan untuk dilakukan konseling fertilitas ke bagian ahli endokrinologi reproduktif dan atau spesialis fertilitas. Pada laki-laki dengan HAK yang tidak mendapatkan terapi optimal, 21-28% dapat ditemukan *testicular adrenal rest tumors* (TART). Kondisi tersebut meningkatkan kemungkinan terjadinya infertilitas. Selain itu, konseling mengenai fertilitas ditujukan untuk masalah kehamilan dan persalinan pada HAK perempuan.

C.3.3. Konseling Kesehatan Mental

Pada pasien HAK dengan masalah psikososial yang berhubungan dengan gangguan perkembangan seksual harus dirujuk ke psikolog atau ke psikiater. Konseling kesehatan mental yang dapat diberikan mencakup:

- Edukasi kepada orangtua/ keluarga mengenai prognosis psikososial dan untuk mengurangi keresahan orangtua,
- Konsultasi untuk evaluasi gender dan konseling mengenai pilihan gender terutama pada anak yang didiagnosis terlambat dan mengalami kebingungan dalam menentukan gender
- Dalam hal pilihan gender yang membingungkan pasien dan keluarga terapi medis, pembedahan maupun terapi psikososial sebaiknya

didiskusikan dengan tim ahli multidisiplin, yang terdiri dari dokter endokrinologi anak, dokter urologi, dokter kebidanan dan kandungan, psikolog, psikiater, konselor genetik, dan bidang yang terkait lainnya.

D PEMANTAUAN TERAPI

Berikut beberapa acuan yang penting dievaluasi secara berkala pada pasien HAK:

D.1. Pemantauan gejala klinis

a. Pemantauan minum obat

Ketaatan minum obat akan sangat membantu dalam mencapai tujuan pengobatan. Ketidaktaatan pengobatan dapat menimbulkan komplikasi dan menyebabkan terjadinya komplikasi yang tidak diharapkan, seperti perawakan pendek, virilisasi makin hebat, dan fertilitas berkurang.

b. Pemantauan pertumbuhan dan efek samping obat

Tanda awal dari dosis glukokortikoid berlebih (*overtreatment*) adalah wajah bulat, diikuti perlambatan laju pertumbuhan tinggi badan. Keadaan ini terjadi sebelum berkembangnya obesitas. Pengukuran tinggi dan berat badan secara hati-hati dan plotting hasil pengukuran tersebut ke grafik pertumbuhan perlu dilakukan secara berkala untuk mendeteksi perubahan ini. Kecepatan pertumbuhan merupakan indikator keberhasilan terapi. Bila terapi adekuat berdampak pada laju pertumbuhan tinggi badan normal dan sesuai dengan potensi tinggi genetiknya. Sebaliknya, bila glukokortikoid (hidrokortison, prednison, deksametason) diberikan dengan dosis berlebih, pertumbuhan tinggi badan akan melambat dan terjadi peningkatan berat badan lebih dari 0,5 kg dalam 2-4 minggu setelah perubahan dosis.

c. Kunjungan berkala

Kontrol rutin penderita HAK sebaiknya setiap 3-4 bulan. Pengukuran tinggi badan perlu dilakukan untuk menentukan laju pertumbuhan tinggi badan dan dipertahankan stabil sesuai usianya.

Perubahan fisik yang perlu diperhatikan adalah:

- Akibat dosis glukokortikoid berlebih ditandai dengan wajah membulat, muncul striae, tekanan darah meningkat (efek mineralokortikoid).
- Terapi tidak adekuat dapat ditandai dengan kulit daerah ekstensor lutut berwarna kehitaman akibat sekresi ACTH berlebihan; selain itu juga dapat timbul nyeri perut dan mudah lelah.
- Status pubertas: evaluasi adanya pubertas prekoks, pada anak lelaki.

D.2. Pemantauan kadar hormonal dan pemeriksaan penunjang lainnya.

a. Pemantauan usia tulang (*bone age*)

Jika terapi tidak adekuat akan terjadi sekresi androgen berlebih yang dapat mempercepat pematangan tulang. Untuk itu dilakukan pemantauan usia tulang setiap tahun sesudah usia 2 tahun.

b. Pemantauan kadar hormonal

- Pengukuran kadar elektrolit setiap 6 bulan dilakukan dalam dua tahun pertama pada HAK tipe kehilangan garam, kecuali dalam keadaan krisis adrenal
- Pemantauan hormonal dilakukan dengan memeriksa kadar androstenedion (atau testosteron jika pemeriksaan androstenedion tidak dapat dilakukan), dan kadar 17-OHP pagi sebelum minum obat.
- Target pengobatan yang optimal adalah androstenedion dalam batas normal, sedangkan kadar 17-OHP sedikit meningkat 3-5 kali lipat nilai normal laboratorium.
- Kadar 17-OHP yang normal setelah pengobatan menunjukkan kondisi *overtreatment*
- Pemeriksaan hormonal dilakukan setiap 3-4 bulan sekali

c. Pemantauan kadar mineralokortikoid pada penderita HAK klasik.

- Terapi fludrokortison yang berlebihan dan berlangsung lama dapat menyebabkan hipertensi, sedangkan dosis yang kurang akan menyebabkan kondisi kekurangan garam terus berlangsung.

Oleh karena itu, perlu dilakukan pemantauan tekanan darah dan elektrolit.

- Bila ditemukan hipertensi atau hipernatremia pada pemantauan, dapat dipertimbangkan pengurangan mineralokortikoid atau penghentian suplemen garam.

E. SKRINING NEONATAL

Skrining neonatal HAK direkomendasikan untuk dikerjakan terpadu dengan skrining neonatal yang ada. Pengambilan spesimen darah dari tumit pada kertas saring dilakukan pada usia 48-96 jam.

Hiperplasia adrenal kongenital merupakan kondisi yang dapat mengancam jiwa. Kedaruratan medis tersebut pada umumnya terjadi setelah minggu kedua kelahiran, sehingga skrining neonatal sangat bermanfaat untuk mencegah kematian karena krisis adrenal pada HAK. Selain itu, hipernatremia dan hipokalemia berat pada krisis adrenal dapat menyebabkan efek jangka panjang berupa gangguan belajar dan perilaku. Skrining neonatal HAK juga bermanfaat dalam mencegah kekeliruan dalam menentukan jenis kelamin atau pengasuhan gender pada bayi perempuan HAK yang mengalami virilisasi.

Metodologi pemeriksaan kadar 17-OHP pada skrining neonatal HAK dilakukan melalui dua lini untuk menurunkan hasil skrining yang positif palsu. Lini pertama dilakukan dengan pemeriksaan analisis berbasis imunologi (*immunoassay*). Bila pemeriksaan lini pertama menunjukkan hasil positif, pemeriksaan dilanjutkan ke pemeriksaan lini kedua. Lini kedua dilakukan dengan pemeriksaan LC-MS/MS. Nilai titik potong (*cutoff*) ditentukan berdasarkan metodologi pemeriksaan dan berat badan lahir bayi. Bila hasil pemeriksaan lini kedua positif, maka perlu segera dilakukan konfirmasi diagnosis dengan pemeriksaan 17-OHP serum.

F. RINGKASAN REKOMENDASI

- HAK merupakan suatu kelainan adrenal yang menyebabkan kekurangan kortisol dengan/ tanpa disertai kekurangan aldosteron.
- HAK tipe kehilangan garam bisa mengancam jiwa pada saat mengalami krisis adrenal.
- HAK membutuhkan pengobatan seumur hidup.
- Pengobatan teratur dengan pemantauan yang adekuat akan membantu anak untuk tumbuh kembang optimal.

Daftar Bacaan

1. Bajpai A, Menon PSN. The adrenal cortex–physiology. Dalam: Desai M, Menon PSN, Bhatia V, penyunting. *Pediatric Endocrine Disorders*. Edisi ketiga. India: Universities; 2014.h.223-228.
2. Cheng TQ, Speiser PW. Treatment outcome in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Adv Pediatr*. 2012;59:269-281.
3. Dauber A, Kellogg M, Majzoub JA. Monitoring of therapy in congenital adrenal hyperplasia. *Clin Chem*. 2010;56:1245-1251.
4. Falhammar H, Thorén M. Clinical outcomes in the management of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrine*. 2012;41:355-373.
5. Merke DP, Bornstein SR, Avila NA, Chrousos GP. NIH conference. future direction in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Intern Med*. 2002;136:320-334.
6. Pinto G, Tardy V, Trivin C, Thalassinos C, Lortat-Jacob S, Nihoul-Fekete C, dkk. Follow-up of 68 children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: relevance of genotype for management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2624-33.
7. Ritzen M, Zacharin M. Adrenal disorders. Dalam: Zacharin M, penyunting. *Practical pediatric endocrinology in a limited resource setting*. Edisi pertama. Australia: Elsevier; 2013.h.97-121.
8. Rivkees SA. Monitoring treatment of children. [serial online] [cited 22 Sep 2016]:2014. Didapat dari: URL: <http://www.caresfoundation.org/monitoring-treatment-of-children/>

9. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, dkk. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4133–60.
10. Stein R, Wherrett D, Daneman D, Canadian Pediatric Endocrine Group. Management of 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia: a survey of canadian paediatric endocrinologists. *Paediatr Child Health.* 2005;10:323-6.
11. Trapp CM, Speiser PW, Oberfield SE. Congenital Adrenal Hyperplasia: an update in children. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes,* 2011;18:166-70.
12. Van der Kamp HJ, Noordam K, Elvers B, Van Baarle M, Otten BJ, Verkerk PH. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the netherlands. *Pediatrics,* 2001;108:1320-4.
13. Van der Kamp HJ, Wit JM. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol.* 2004;151 Suppl 3:U71-5.
14. White PC. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5:490-8.
15. Witchel SF, Azziz R. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:625105.
16. Royal Children's Hospital Melbourne. Cincial Practice Guidelines: Adrenal Crisis and acute adrenal insufficiency. Diunduh dari www.rch.org.au pada tanggal 27 Mei 2017.