



LAPORAN AKHIR PENELITIAN

**HUBUNGAN ANTARA KADAR HORMON TESTOSTERON DAN 17-OH
PROGESTERON TERHADAP BERBAGAI TINGKAT VIRILISASI PADA
PASIEN *CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA***

**Diajukan untuk memenuhi salah satu persyaratan
mencapai derajat sarjana S-1
Program sarjana
Fakultas Kedokteran Umum**

Disusun oleh :

VENTY MULIANA SARI. S

G2A 005 188

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2009



LAPORAN AKHIR PENELITIAN

**HUBUNGAN ANTARA KADAR HORMON TESTOSTERON DAN 17-OH
PROGESTERON TERHADAP BERBAGAI TINGKAT VIRILISASI PADA
PASIEN *CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA***

**Diajukan untuk memenuhi salah satu persyaratan
mencapai derajat sarjana S-1
Program sarjana
Fakultas Kedokteran Umum**

Disusun oleh :

VENTY MULIANA SARI. S

G2A 005 188

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2009

HALAMAN PENGESAHAN

Judul :

HUBUNGAN ANTARA KADAR HORMON TESTOSTERON DAN 17-OH
PROGESTERON TERHADAP BERBAGAI TINGKAT VIRILISASI PADA PASIEN
CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

yang disusun oleh :

VENTY MULIANA SARI.S

NIM. G2A 005 188

Telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Laporan Akhir Penelitian Fakultas
Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang pada tanggal 15 Agustus 2009 dan telah
diperbaiki sesuai dengan saran-saran yang diberikan.

TIM PENGUJI LAPORAN AKHIR PENELITIAN

Penguji,

Ketua Penguji,

dr. Eka Chandra Herlina, MRepSc, Sp. OG
NIP. 131 875 467

dr. Tri Indah Winarni, Msi. Med
NIP. 132 163 892

Pembimbing,

dr. Achmad Zulfa Juniarto, Msi. Med, Sp. And
NIP. 132 163 896

DAFTAR ISI

| | |
|--|------|
| Halaman judul | i |
| Halaman pengesahan | ii |
| Daftar isi..... | iii |
| Daftar Tabel..... | vi |
| Daftar Gambar | vii |
| Abstrak..... | viii |
| | |
| Bab 1. Pendahuluan | 1 |
| 1.1. Latar Belakang..... | 1 |
| 1.2. Rumusan Masalah..... | 3 |
| 1.3. Tujuan Penelitian | 3 |
| 1.4. Manfaat Penelitian | 3 |
| Bab 2. Tinjauan Pustaka | 4 |
| 2.1. <i>Congenital adrenal hyperplasia</i> (CAH) | 4 |
| 2.1.1. Definisi..... | 4 |
| 2.1.2. Penyebab CAH..... | 5 |
| 2.1.2.1. Defisiensi enzim 21-hidroksilase..... | 5 |
| 2.1.2.2. Defisiensi enzim 11 β -hidroksilase..... | 7 |
| 2.1.2.3. Defisiensi enzim 3 β -hidroksisteroid dehidrogenase | 8 |
| 2.1.2.4. Defisiensi enzim 17 α -hidroksilase..... | 8 |
| 2.1.2.5. Mutasi protein <i>Steroidogenic acute regulatory (StAR)</i> | 9 |
| 2.2 Profil hormonal pada CAH..... | 9 |
| 2.2.1. Hormon testosteron..... | 9 |
| 2.2.2. Hormon 17-OH progesteron | 10 |
| 2.2.3. Hormon kortisol | 11 |
| 2.2.4. Hormon aldosteron | 12 |
| 2.3. Tanda dan Gejala Klinis CAH | 13 |
| 2.3.1. Hipervirilisasi Genitalia Eksternal | 13 |
| 2.3.1.1. Perkembangan genitalia eksternal normal | 13 |
| 2.3.1.2. Gambaran umum dan penyebab virilisasi..... | 15 |
| 2.3.1.3. Pengukuran tingkat virilisasi..... | 16 |

| | |
|--|----|
| 2.3.2. Pubertas Prekok..... | 18 |
| 2.3.3. Gangguan Fertilitas..... | 18 |
| 2.3.4. Gangguan Elektrolit..... | 18 |
| 2.4. Kerangka Teori..... | 20 |
| 2.5. Kerangka konsep | 21 |
| 2.6. Hipotesis..... | 21 |
| Bab 3. Metode Penelitian | 22 |
| 3.1. Ruang lingkup keilmuan | 22 |
| 3.2. Tempat penelitian | 22 |
| 3.3. Waktu penelitian..... | 22 |
| 3.4. Jenis penelitian | 22 |
| 3.5. Populasi dan Sampel..... | 22 |
| 3.5.1. Populasi target | 22 |
| 3.5.2. Populasi terjangkau..... | 22 |
| 3.5.3. Sampel | 23 |
| 3.5.3.1. Kriteria inklusi..... | 23 |
| 3.5.3.2. Kriteria eksklusi..... | 23 |
| 3.5.3.3. Cara pengambilan sampel | 23 |
| 3.6. Variabel penelitian..... | 23 |
| 3.7. Alur penelitian | 24 |
| 3.8. Analisis Data | 24 |
| 3.9. Definisi operasional | 25 |
| 3.9.1. Kadar hormon testosteron | 25 |
| 3.9.2. Kadar hormon 17-OH progesteron..... | 25 |
| 3.9.3. <i>Congenital adrenal hyperplasia (CAH)</i> | 25 |
| 3.9.4. Tingkat virilisasi..... | 25 |
| 3.9.5. Kriteria Prader | 26 |
| 3.9.6. Umur | 26 |
| Bab 4. Hasil Penelitian | 27 |
| 4.1. Karakteristik sampel | 27 |
| 4.2. Analisis hasil penelitian..... | 32 |
| Bab 5. Pembahasan | 34 |

| | |
|-----------------------------------|----|
| Bab 6. Kesimpulan dan Saran | 40 |
| 6.1. Kesimpulan | 40 |
| 6.2. Saran | 40 |
| Daftar pustaka | |
| Lampiran | |

DAFTAR TABEL

| Tabel | Judul | Halaman |
|--------------|--|----------------|
| 1 | Penyebab virilisasi pada individu dengan 46,XX | 15 |
| 2 | Karakteristik sampel penelitian | 28 |
| 3 | Profil hormon testosteron sampel penelitian | 29 |
| 4 | Profil hormon 17-OH progesteron sampel penelitian | 29 |
| 5 | Distribusi sampel berdasarkan kriteria prader | 30 |
| 6 | Tabel hasil uji <i>Spearman</i> antara kadar hormon testosteron dan 17-OH progesteron dengan kriteria prader | 32 |

DAFTAR GAMBAR

| Gambar | Judul | Halaman |
|---------------|--|----------------|
| 1 | Jalur steroidogenesis pada kelenjar adrenal | 4 |
| 2 | Proses steroidogenesis pada defisiensi enzim 21-hidroksilase | 6 |
| 3 | Perkembangan genitalia eksternal dan internal pada manusia | 13 |
| 4 | Tingkat virilisasi berdasarkan kriteria Prader | 17 |
| 5 | Grafik distribusi kadar testosteron terhadap kriteria prader sampel penelitian | 30 |
| 6 | Grafik distribusi kadar 17-OH progesteron terhadap kriteria prader sampel penelitian | 31 |

Hubungan Antara Kadar Hormon Testosteron dan 17-OH Progesteron terhadap Berbagai Tingkat Virilisasi pada Pasien *Congenital Adrenal Hyperplasia*

Venty Muliana Sari.S¹, Achmad Zulfa Juniarto²

Abstrak

Latar belakang : *Congenital adrenal hyperplasia* (CAH) merupakan kelainan yang diturunkan secara autosomal resesif dan ditandai oleh defisiensi enzim pada jalur steroidogenesis kelenjar adrenal. 17-OH progesteron yang berlebihan akibat defisiensi enzim pada CAH akan dikonversi menjadi androgen, salah satunya testosteron. Fungsi testosteron adalah virilisasi genitalia eksternal. Kelebihan androgen pada wanita (46,XX) intra uterin dan atau post natal mengakibatkan virilisasi genitalia eksternal sehingga menyebabkan ambigu genitalia.

Tujuan : Mengetahui adanya hubungan antara kadar hormon testosteron dan 17-OH progesteron terhadap berbagai tingkat virilisasi pada pasien *congenital adrenal hyperplasia*.

Subyek dan Metode : Penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional* retrospektif tentang profil hormon androgen dan virilisasi genitalia eksternal dari 30 pasien CAH (semua pasien memiliki kariotip 46,XX) yang memeriksakan diri ke Tim Penyesuaian Kelamin, laboratorium *Center for Biomedic Research* (CEBIOR) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang dari bulan Februari 2004 sampai Februari 2009.

Hasil : Dari 30 sampel penelitian, 27 sampel (90%) memiliki profil hormon testosteron dan 17-OH progesteron yang sesuai profil hormonal pasien CAH. Satu sampel memiliki kadar testosteron rendah tetapi memiliki kadar 17-OH progesteron sangat tinggi dan menampakkan virilisasi prader 4. Kriteria prader sampel berkisar antara prader 1 sampai 4, sampel terbanyak tergolong dalam prader 2 (40%). Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar hormon testosteron dan 17-OH progesteron terhadap tingkat virilisasi sampel penelitian ($p > 0,05$).

Kesimpulan : Kadar hormon testosteron dan 17-OH progesteron tidak memiliki hubungan terhadap berbagai tingkatan virilisasi genitalia eksternal pada pasien CAH.

Kata kunci : *congenital adrenal hyperplasia, virilisasi, kriteria prader, testosteron, 17-OH Progesteron*

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

² Center for Biomedical Research (CEBIOR) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

**The Correlation between Testosterone and 17-OH Progesterone Level with The
Various Stages of External Genitalia Virilization in Patients with Congenital
Adrenal Hyperplasia**

Venty Muliana Sari.S¹, Achmad Zulfa Juniarto²

Abstract

Background : *Congenital adrenal hyperplasia* (CAH) is a group of autosomal recessive inherited disorders resulting from a deficiency of enzymes required for steroidogenesis in the adrenal gland. The excess of 17-OH progesterone caused by deficiency of enzymes in CAH will converted to androgen, such as testosterone. Function of testosterone is virilizing external genitalia. Abundant exposure of androgen in utero and or post natal in women (46,XX) can cause virilization of external genitalia and manifest as ambiguous genitalia.

Objective : to find out wheter there are any correlation between testosterone and 17-OH progesterone level with the various stages of external genitalia virilization in patients with congenital adrenal hyperplasia.

Subject and Method : an analytic-observational cross-sectional study on hormonal profile and virilization of external genitalia from 30 patient with CAH (their karyotypes were 46,XX) who attended to Sexual Adjustment Team, Center for Biomedical Research laboratory, Faculty of Medicine Diponegoro University, Semarang from February 2008 to February 2009.

Result : From 30 samples, 27 samples (90%) showed hormonal profile that represent in CAH patients. One sample viewed low level of testosterone but very high level of 17-OH progesterone and had virilization on prader 4 stage. Prader stage of our samples varied from prader 1 to 4, highest numbers of samples classified in prader 2 (40%). There was no significant correlation between testosterone and 17-OH progesterone level with various stages of virilization in our samples ($p > 0,05$).

Conclusion : The level of testosterone and 17-OH progesterone does not correlate with the various stages of external genitalia virilization in patient with CAH.

Keywords : *congenital adrenal hyperplasia, virilization, prader stage, testosterone, 17-OH progesterone*

¹ Undergraduate Student Faculty of Medicine Diponegoro University, Semarang

² Center for Biomedical Research (CEBIOR) Faculty of Medicine Diponegoro University, Semarang

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) merupakan penyakit yang diturunkan secara autosomal resesif. Penyakit ini ditandai oleh defisiensi enzim yang terlibat dalam jalur steroidogenesis pada kelenjar adrenal.¹⁻⁸ Penyakit CAH dapat terjadi pada wanita dan laki-laki dan CAH dengan hipervirilisasi pada individu dengan kromosom 46,XX merupakan penyebab *Disorder of Sex Development* (DSD) terbanyak.^{7,9,10}

Defisiensi enzim 21-hidroksilase merupakan penyebab lebih dari 95 % penyakit CAH.^{2,3,11,12} Enzim 21-hidroksilase berperan dalam mengubah 17-OH progesteron menjadi 11-deoksikortisol yang akan dikonversi menjadi kortisol, serta mengubah progesteron menjadi deoksikortikosteron yang selanjutnya akan diubah menjadi aldosteron. Penurunan sintesis kortisol menyebabkan penurunan umpan balik negatif ke hipotalamus, hipotalamus akan mensekresi *corticotropin-releasing hormone* secara terus menerus sehingga merangsang sekresi ACTH yang berlebihan pada kelenjar hipofisis. Sekresi ACTH yang berlebihan akan menstimulasi kortek adrenal dan mengakibatkan terjadinya hiperplasia.^{2,13} Ketiadaan enzim 21-hidroksilase menyebabkan terjadinya peningkatan prekursor 17-OH progesteron dalam metabolisme. Kelebihan 17-OH progesteron selanjutnya diubah menjadi androgen termasuk testosteron dan dihidrotestosteron sehingga terdapat kelebihan androgen dalam tubuh.^{2,4,13}

CAH akibat defisiensi enzim 21-hidroksilase dapat diklasifikasikan menjadi CAH tipe klasik (derajat berat) yang terdiri dari tipe *salt wasting* (SW) dan *simple virilizing* (SV) dan CAH tipe non klasik atau *late onset* (derajat ringan-sedang).^{2,11,14} CAH tipe

klasik diperkirakan terjadi pada sekitar 1 : 15.000 bayi lahir hidup di seluruh dunia.^{2,13,15,16} Data mengenai insidensi CAH tipe non klasik bervariasi untuk setiap ras dan etnik, namun diperkirakan jumlahnya lebih banyak dari tipe klasik yakni sekitar 1 % dari populasi umum.^{2,15} Data mengenai jumlah penderita CAH di Indonesia belum diketahui. CAH pertama kali dilaporkan pada 14 pasien di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta pada tahun 1968.¹⁷ Dari data yang terekam dalam catatan medis laboratorium *Center for Biomedic Research* Fakultas Kedokteran Undip Semarang, tercatat dari tahun 1991 sampai 2008 terdapat 32 pasien CAH.

Penyebab CAH lain yang jarang terjadi adalah defisiensi enzim 11 β -hidroksilase, 3 β -hidroksisteroid dehidrogenase, 17 α -hidroksilase dan mutasi *Steroidogenic acute regulatory (StAR) protein* yang menyebabkan hiperplasia lipoid.^{3,11,13,15,18}

Bayi wanita (46,XX) yang menderita CAH akibat defisiensi 21-hidroksilase tipe klasik akan mengalami virilisasi intra uterin.^{3,15} Hormon androgen yang berlebihan menyebabkan maskulinisasi dari genitalia eksternal, sehingga pada saat lahir bayi tersebut menampilkan hipervirilisasi genitalia eksternal seperti sinus urogenital yang menyempit, fusi labia minor, klitoromegali sampai menampilkan bentuk genitalia eksternal laki-laki yang normal.^{4,5,15,19} Berbagai tingkat virilisasi tersebut dapat diklasifikasikan menurut kriteria Prader.^{4,16} Bayi laki-laki (46,XY) CAH tipe klasik akan memperlihatkan genitalia eksternal yang normal saat lahir. Kelainan akibat CAH baru tampak saat anak berusia antara 2-4 tahun berupa timbulnya tanda-tanda pubertas dini seperti tumbuhnya rambut pubis, peningkatan massa otot, pembesaran penis dan perubahan suara.^{4,5,9}

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka penulis tertarik untuk mengetahui hubungan antara kadar hormon testosteron dan 17-OH progesteron yang kadarnya meningkat secara signifikan pada CAH terhadap virilisasi genitalia eksternal pada

individu 46,XX. Dan diharapkan penelitian ini dapat membantu diagnosis, penatalaksanaan dan penelitian yang lebih baik mengenai CAH di masa depan.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kadar hormon testosteron dan 17-OH progesteron terhadap berbagai tingkat virilisasi pada pasien *congenital adrenal hyperplasia*.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui adanya hubungan antara kadar hormon testosteron dan 17-OH progesteron terhadap berbagai tingkat virilisasi pada pasien *congenital adrenal hyperplasia*.

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Untuk mengetahui profil hormon testosteron dan 17-OH progesteron pada pasien *congenital adrenal hyperplasia*.
2. Untuk mengetahui gambaran berbagai tingkat virilisasi pada pasien *congenital adrenal hyperplasia*.

1.4. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah diharapkan dapat :

1. Memberikan informasi mengenai profil hormon testosteron dan 17-OH progesteron serta hubungannya terhadap berbagai tingkat virilisasi pada pasien *congenital adrenal hyperplasia*.
2. Memberikan informasi dan data yang dapat digunakan pada penelitian selanjutnya mengenai *congenital adrenal hyperplasia*.

BAB 2

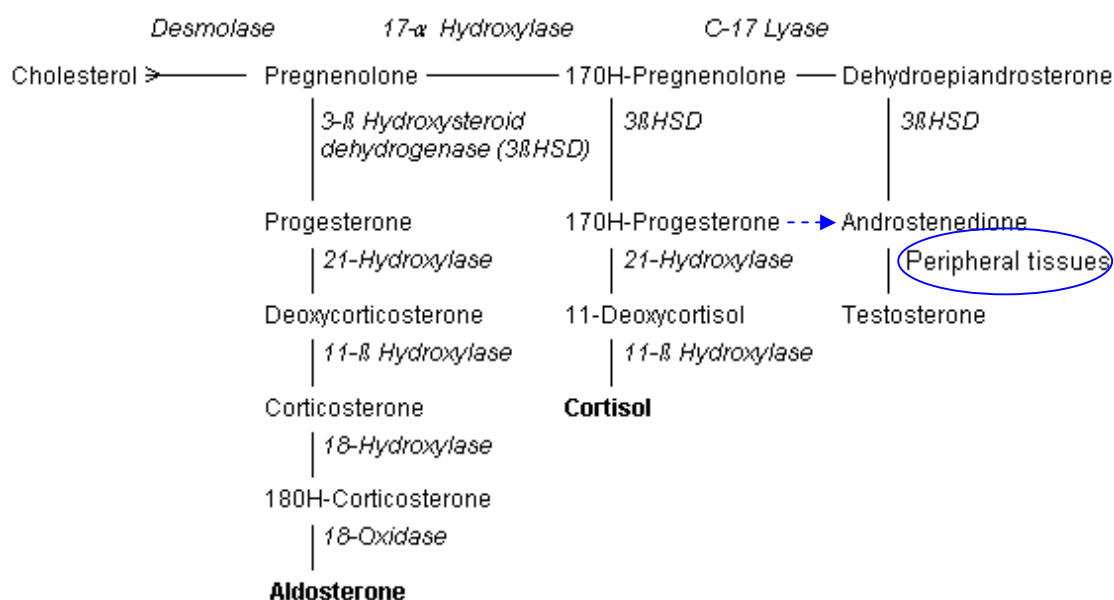
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH)

2.1.1. Definisi

CAH merupakan penyakit yang diturunkan secara autosomal resesif. Penyakit ini ditandai oleh defisiensi enzim yang terlibat dalam jalur steroidogenesis pada kelenjar adrenal.¹⁻⁸ Penyakit ini dapat terjadi pada wanita dan laki-laki dan merupakan penyebab interseksual terbanyak pada individu dengan 46,XX.³

Jalur steroidogenesis menghasilkan hormon kortisol, aldosteron dan prekursor androgen atau disebut hormon seks steroid.^{2,20}



Gambar 1. Jalur steroidogenesis pada kelenjar adrenal²⁰

Mutasi ataupun delesi gen yang mengatur enzim-enzim yang terlibat dalam jalur steroidogenesis akan menyebabkan CAH.¹ Ketiadaan salah satu enzim dalam jalur steroidogenesis akan menurunkan sintesis kortisol yang menyebabkan penurunan umpan balik negatif ke hipotalamus, akibatnya hipotalamus akan mensekresi

corticotropin-releasing hormone (CRH) secara terus menerus sehingga merangsang sekresi ACTH yang berlebihan pada kelenjar hipofisis. Sekresi ACTH yang berlebihan akan menstimulasi kortek adrenal dan mengakibatkan terjadinya hiperplasia.^{2,13}

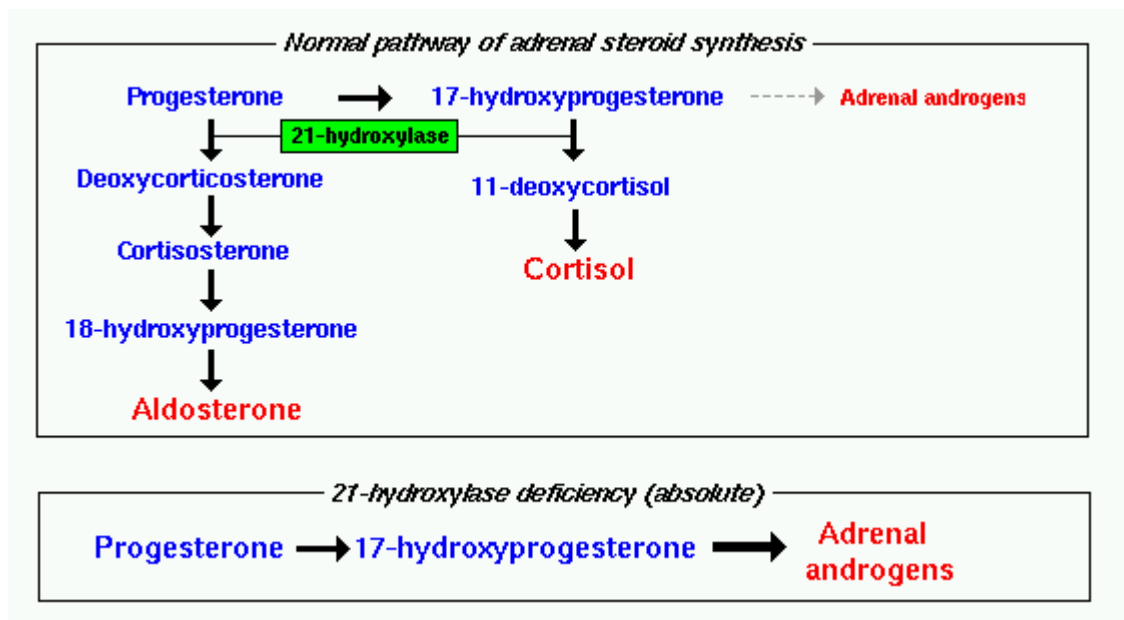
Sintesis aldosteron secara akumulasi akan mengalami penurunan akibat ketiadaan salah satu enzim dalam steroidogenesis, akibatnya terjadi kekurangan natrium dalam metabolisme. Sebagian besar natrium akan keluar bersama urin akibat dari ketiadaan aldosteron, sehingga menimbulkan ketidakseimbangan air dan elektrolit dalam tubuh.¹³

2.1.2. Penyebab CAH

2.1.2.1. Defisiensi enzim 21-hidroksilase

Defisiensi enzim 21-hidroksilase merupakan penyebab lebih dari 95 % penyakit CAH.^{2,3,11,12} Defisiensi enzim tersebut adalah akibat mutasi dari gen CYP21 yang terletak pada kromosom 6 (6p21.3). Enzim 21-hidroksilase dalam jalur steroidogenesis memiliki dua peranan penting, yaitu mengubah 17-OH progesteron menjadi 11-deoksikortisol yang akan dikonversi menjadi kortisol, serta berperan untuk mengubah progesteron menjadi deoksikortikosteron yang selanjutnya akan diubah menjadi aldosteron.

Ketiadaan enzim 21-hidroksilase menyebabkan terjadinya peningkatan prekursor 17-OH progesteron dalam metabolisme. Kelebihan 17-OH progesteron selanjutnya diubah menjadi androgen termasuk testosteron dan dihidrotestosteron di jaringan ekstraadrenal sehingga terdapat kelebihan androgen dalam tubuh.^{2,4,14}



Gambar 2. Proses steroidogenesis pada defisiensi enzim 21-hidroksilase¹³

Manifestasi klinis CAH yang disebabkan defisiensi enzim 21-hidroksilase sangat ditentukan oleh derajat berat ringannya defek enzim dan dapat diklasifikasikan menjadi 3 tipe, yaitu CAH tipe klasik (derajat berat) yang terdiri dari tipe *salt wasting* (SW) dan *simple virilizing* (SV) dan CAH tipe non klasik atau *late onset* (derajat ringan-sedang).^{2,11,13} Penderita CAH tipe klasik diperkirakan sekitar 1 : 15.000 kelahiran di seluruh dunia.^{2,13,15,16} Data mengenai insidensi CAH tipe non klasik bervariasi untuk setiap ras, namun diperkirakan jumlahnya lebih banyak dari tipe klasik yakni sekitar 1 % dari populasi umum.^{2,15} Sekitar 75 % penderita CAH tipe SW gagal mensintesis aldosteron secara adekuat yang sangat dibutuhkan untuk menjaga homeostasis natrium. Akibatnya individu akan kehilangan sebagian besar natrium tubuh dalam urin yang menyebabkan gangguan keseimbangan elektrolit dan air yang sangat berat. Individu tersebut akan mengalami *adrenal crisis* pada usia 1 – 4

minggu pertama kehidupannya dan sangat berisiko mengalami kematian jika tidak ditangani dengan adekuat.^{4,13}

Hormon androgen yang berlebihan menyebabkan virilisasi intra uterin sehingga menyebabkan ambigu genitalia (*female pseudohermaphroditism*) pada individu dengan 46,XX sejak lahir. Proses virilisasi tersebut mengakibatkan maskulinisasi pada genitalia eksterna, sehingga akan tampak berbagai tingkat virilisasi seperti penyempitan sinus urogenital, skrotalisasi labia mayor, fusi labia minor atau klitoromegali sampai menampakkan bentuk genitalia eksternal laki-laki yang normal.^{4,5,15,19} Tetapi kondisi alat reproduksi internal pada individu tersebut masih menampakkan perkembangan alat reproduksi wanita normal.³ Kondisi inilah yang disebut CAH tipe SV.

Pada CAH tipe non klasik, manifestasi dari kelebihan androgen lebih ringan dari tipe klasik dan baru timbul pada usia anak-anak dan dewasa. Tipe non klasik biasanya terdapat pada wanita (46,XX) yang terpapar androgen dalam jumlah yang lebih sedikit dan pada laki-laki (46,XY) yang menderita CAH. Pada bayi laki-laki (46,XY), kelebihan androgen ini tidak berpengaruh signifikan pada bentuk genitalia eksternal saat lahir, namun setelah anak berusia sekitar 2-3 tahun akan terjadi pubertas dini seperti tumbuhnya rambut pubis, peningkatan massa otot, pembesaran penis dan perubahan suara.^{4,5,9} Pada kedua jenis kelamin akan terjadi pertumbuhan yang sangat cepat sampai usia puber tercapai serta akan terjadi penutupan epifise tulang lebih cepat sehingga anak akan memiliki perawakan pendek saat beranjak dewasa.¹¹

2.1.2.2. Defisiensi enzim 11 β -hidroksilase

CAH akibat defisiensi enzim 11 β -hidroksilase terdapat pada 8-9 % pasien CAH. 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 potent. Akibat akumulasi tersebut akan menyebabkan retensi garam dan hipertensi. CAH akibat defisiensi enzim 11 β -hidroksilase juga dapat menyebabkan virilisasi pada individu dengan 46,XX.^{13,20}

2.1.2.3. Defisiensi enzim 3 β -hidroksisteroid dehidrogenase

Defisiensi enzim 3 β -hidroksisteroid dehidrogenase dapat menyebabkan virilisasi yang lebih ringan daripada yang disebabkan oleh defisiensi enzim 21-hidroksilase dan defisiensi enzim 11 β -hidroksilase. Virilisasi terjadi karena defisiensi enzim ini akan menyebabkan penimbunan hormon pregnoninolon yang akan dikonversi menjadi testosteron di hepar. Defisiensi enzim tersebut akibat mutasi dari gen HSD3B2 yang terletak pada kromosom 1 (1p13.1). Pasien juga dapat mengalami krisis kehilangan garam natrium karena berkurangnya sintesis mineralokortikoid. Defisiensi enzim 3 β -hidroksisteroid dehidrogenase dapat menimbulkan ambigu genitalia pada individu dengan 46,XY karena defek enzim ini tidak hanya terjadi pada kelenjar adrenal tetapi juga pada testis sehingga terjadi kekurangan produksi testosteron semenjak di dalam kandungan.²¹

2.1.2.4. Defisiensi enzim 17 α -hidroksilase

Variasi yang sangat jarang dari CAH adalah yang disebabkan defisiensi enzim 17 α -hidroksilase. Defisiensi enzim tersebut akibat mutasi dari gen CYP17A1 yang terletak pada kromosom 10 (10q24.3). Ketiadaan enzim 17 α -hidroksilase akan menurunkan sintesis kortisol dan hormon seks steroid serta terjadi peningkatan produksi mineralokortikoid. Simptom klinis yang sering terjadi adalah ambigu genitalia pada individu dengan 46,XY, kegagalan fungsi ovarium pada remaja dengan 46,XX dan hipertensi.²²

2.1.2.5. Mutasi protein *Steroidogenic acute regulatory (StAR)*

Mutasi protein *Steroidogenic acute regulatory (StAR)* yang terletak pada kromosom 8 (8p11.2) akan menyebabkan lipoid hiperplasia atau disebut *congenital lipoid adrenal hyperplasia (CLAH)*. CLAH merupakan derajat yang paling berat dari CAH, ditandai dengan ketiadaan seluruh sintesis pada jalur steroidogenesis. Akibatnya individu dengan kromosom 46,XY akan menampilkan genitalia eksternal wanita normal, atau meninggal karena kehilangan garam natrium total, asidosis hiperkalemi dan dehidrasi sehingga terapi hormon pengganti steroid sangat diperlukan dengan cepat pada awal kehidupan individu tersebut.¹⁸

2.2. Profil Hormonal pada CAH

2.2.1. Hormon Testosteron

Testosteron adalah androgen utama yang dihasilkan sel leydig dan bertanggung jawab terhadap diferensiasi seksual dan karakteristik sekunder laki-laki. Salah satu hasil dari proses steroidogenesis pada kelenjar adrenal adalah prekursor androgen,

dehidroepianrosteron 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 CAH.²³ Laki-laki dewasa muda mengalami periode diurnal sekresi testosteron, tinggi pada jam 08.00 dan sekitar jam 20.00. Kadar semakin meningkat setelah berolahraga. Pada wanita, kadar testosteron berkisar antara 5 -10 % dari kadar testosteron pria.²⁴

Prekursor langsung bagi hormon steroid adalah kolesterol, proses pembentukan testosteron diawali dengan pengangkutan kolesterol ke membran interna mitokondria oleh protein *Steroidogenic acute regulatory (StAR)*. Kolesterol kemudian mengalami proses oleh kerja enzim pemutus rantai samping P450scc lalu terjadi konversi kolesterol menjadi pregnenolon. Pregnenolon akan dikonversi menjadi 17-OH pregnenolone dan progesteron. Lalu akan terbentuklah dehidroepianrosteron dari 17-OH pregnenolon dan androstenedion dari progesteron melalui 17-OH progesteron yang selanjutnya kedua prekursor androgen ini akan dikonversi menjadi androgen.²³

Pada CAH, peningkatan kadar testosteron disebabkan oleh terjadinya peningkatan prekursor androgen yang tidak bisa diubah menjadi kortisol, sehingga banyak dari prekursor androgen tersebut yang mengalami piaru langsung diubah menjadi androgen termasuk testosteron dan dihidrotestosteron.^{2,4,14} Fungsi testosteron adalah virilisasi genitalia eksternal, sehingga individu 46,XX yang terpapar testosteron berlebihan akan mengalami virilisasi yang tingkatnya berbeda-beda untuk tiap individu.^{11,25}

2.2.3. Hormon 17-OH progesteron

Hormon 17-OH progesteron diproduksi terutama di kelenjar adrenal dan dalam jumlah sedikit diproduksi di gonad, khususnya korpus luteum. Hormon ini merupakan

salah satu prekursor androgen dan berinteraksi dengan reseptor progesteron. Hormon 17-OH progesteron berasal dari konversi progesteron melalui enzim P450c17, 17-hidroksilase atau dari konversi 17-hidroksiprenenolon melalui 3 β -hidroksisteroid dehidrogenase. 17-OH progesteron adalah progestin natural dan meningkat pada trimester ketiga kehamilan yang terutama berasal dari produksi adrenal janin.²³

Pada CAH, hormon 17-OH progesteron mengalami peningkatan yang sangat tinggi melebihi normal karena terjadinya defisiensi bahkan ketiadaan enzim yang bertugas mengubah 17 OH progesteron menjadi bentuk aktif lainnya. Kelebihan kadar hormon inilah yang kemudian menyebabkan tubuh melakukan mekanisme *shunting* dari kelenjar adrenal ke jaringan perifer sehingga kelebihan hormon 17-OH progesteron dapat dikonversi menjadi androgen.²⁶ Oleh karena itu, pemeriksaan kadar 17-OH progesteron sangat bermanfaat dalam mengevaluasi pasien CAH. Berkebalikan dari CAH, pada defisiensi 17 α -hidroksilase kadar hormon 17-OH progesteron akan mengalami penurunan sangat rendah sampai tidak terdeteksi. Pemeriksaan kadar 17-OH progesteron juga bermanfaat untuk mengukur aktivitas progestasional dari korpus luteum selama kehamilan.

2.2.4. Hormon Kortisol

Hormon kortisol merupakan suatu glukokortikoid, yaitu steroid 21-karbon yang salah satu kerja pentingnya adalah berperan dalam glukoneogenesis. Kortisol diproduksi oleh kelenjar adrenal pada zona fasikulata. Sintesis kortisol membutuhkan tiga enzim hidroksilase, yaitu enzim 17-hidroksilase, 21-hidroksilase dan 11-hidroksilase. Kortisol beredar pada plasma darah dalam bentuk protein-terikat dan bentuk bebas. Sekresi kortisol bergantung pada sekresi ACTH yang diatur oleh CRH di hipotalamus. Hormon kortisol sangat penting peranannya dalam kehidupan manusia, kortisol mempengaruhi

metabolisme basal, mekanisme pertahanan hospes, tekanan darah dan respon terhadap stres.²³

Pada CAH, hormon kortisol mengalami penurunan produksi dan sirkulasi dalam darah. Hal ini diakibatkan oleh defisiensi enzim-enzim yang berperan untuk mengkonversi kolesterol menjadi kortisol dalam jalur steroidogenesis.¹⁴

2.2.5. Hormon Aldosteron

Aldosteron adalah suatu mineralokortikoid, yakni steroid 21-karbon yang berperan terutama untuk meningkatkan retensi Na^+ dan ekskresi K^+ dan H^+ . Hormon ini diproduksi secara eksklusif pada zona glomerulosa. Produksi aldosteron diatur terutama oleh sistem renin-angiotensin 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 diekskresikan melalui urin. Aldosteron adalah mineralokortikoid alami yang paling poten, sehingga bertanggung jawab pada sebagian besar kerja tubuh manusia terutama dalam keseimbangan elektrolit dan transportasi ion.²³

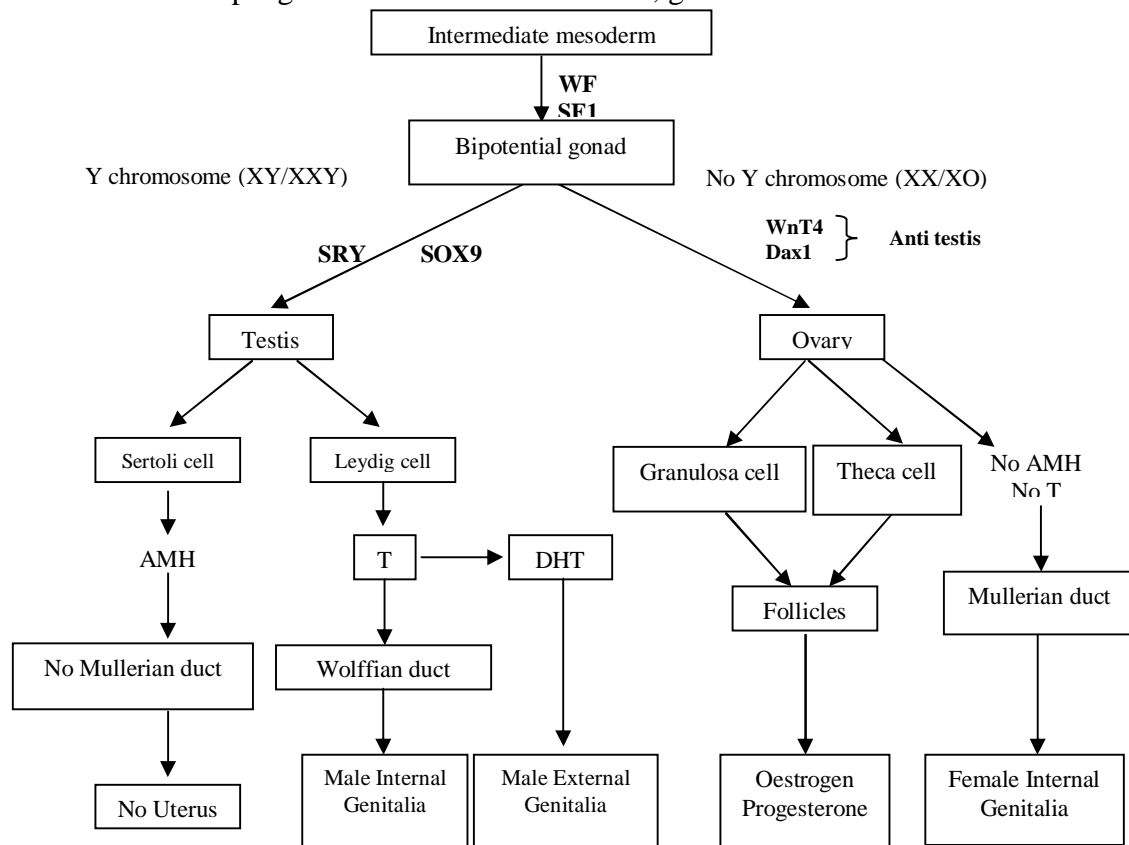
Pada CAH terjadi defisiensi enzim-enzim dalam jalur steroidogenesis yang salah satunya akan menghasilkan aldosteron. Maka, secara tidak langsung hormon aldosteron pada penderita CAH akan mengalami penurunan jumlah. Jika defisiensi aldosteron ini sangat berat, penderita CAH akan jatuh pada kondisi krisis adrenal yang dapat mengakibatkan kematian bila tidak ditangani secara cepat dan tepat.¹⁰

2.3. Tanda dan Gejala Klinis CAH

2.3.1. Hipervirilisasi Genitalia Eksternal

2.3.1.1. Perkembangan genitalia eksternal normal

Sejak fertilisasi sampai berusia 7 minggu, embrio manusia masih dalam keadaan biseksual. Fase ini ditandai dengan gonad yang rudimenter, duktus genital primordial (duktus wolffian dan Müllerian belum berkembang) dan genitalia eksternal yang rudimenter (tuberkulum genital, rigi urogenital, lipatan labioskrotal dan sinus urogenital).²⁵ Proses perkembangan seksual manusia dipengaruhi oleh faktor kromosom, gonad dan hormonal.²⁷



Gambar 3. Perkembangan genitalia eksternal dan internal pada manusia¹⁶

SRY= Sex determining region pada kromosom Y; TDF= Testis Determining Factor; AMH= Anti-Mullerian Hormone; T= Testosteron; DHT= Dihidrotestosteron; WT1= Wilms' tumour suppressor gene; SF1= Steroidogenic Factor 1; SOX9= SRY-like HMG-box; Wnt4= Wnt : sekelompok molekul secreted signalling yang meregulasi interaksi antar sel selama proses embriogenesis; DAX1= DSS-AHC critical region pada kromosom X

Embrio dengan kromosom 46,XY mengandung gen *SRY* yang membuat sel sertoli berdiferensiasi dari sel epitel lalu bersatu dan membentuk kantung disekitar sel germinal primitif yang akan menjadi spermatogonia. Kantung tersebut terus berkembang dan akhirnya terbentuklah tubulus seminiferus, tubulus rektus dan rete testis. Sel-sel leydig akan terbentuk setelah minggu kedelapan. 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 hormon* (LH) penting untuk memacu desensus testis dan pertumbuhan penis.^{26,28,29}

Pada embrio dengan 46,XX, ketiadaan *SRY* menyebabkan gonad tidak berkembang sampai usia 10 minggu gestasi, saat itu ovarium mulai berdiferensiasi dengan dipengaruhi oleh kromosom X. 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.^{25,29}

2.3.1.2. Gambaran umum dan penyebab hipervirilisasi

Virilisasi didefinisikan sebagai berbagai karakteristik laki-laki yang terdapat pada seorang wanita (46,XX). Hipervirilisasi adalah virilisasi yang terjadi berlebihan pada seorang individu. Hipervirilisasi disebabkan oleh paparan androgen dalam jumlah yang sangat tinggi pada tubuh seseorang seperti yang terjadi pada penderita CAH wanita. Hipervirilisasi pada wanita dapat bermanifestasi pada berbagai bagian tubuh yang dipengaruhi androgen terutama genitalia eksternal, yakni timbulnya jerawat, hirsutisme, klitoromegali sampai bentuk genitalia eksternal yang menyerupai laki-laki normal.^{4,8,16}

Virilisasi dapat disebabkan berbagai hal, antara lain sebagai berikut:

| Virilisasi genitalia eksternal |
|---|
| Peningkatan produksi androgen adrenal selama fetus |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Congenital adrenal hyperplasia</i> akibat defisiensi enzim 21-hidroksilase, 11β-hidroksilase, dan 3β-hidroksisteroid dehidrogenase 2. <i>Androgen secreting tumour</i> 3. Defisiensi <i>placental aromatase</i> |
| Produksi androgen gonad selama fetus |
| <i>True hermaphrodite</i> dengan terdapat jaringan testis dan ovarium pada satu individu |
| Androgen ibu yang melalui plasenta bayi |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Obat-obatan selama kehamilan, misalnya progesteron, danazol 2. <i>Maternal androgen secreting tumour, luteoma of pregnancy</i> |
| Penyebab lain |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Dysmorphic syndromes</i> 2. Bayi prematur dengan klitoris prominens |

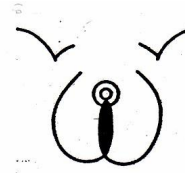
Tabel 1. Penyebab virilisasi pada individu dengan 46,XX¹⁶

Pada CAH akibat defisiensi enzim 21 hidroksilase, defisiensi enzim tersebut akan menyebabkan akumulasi berlebihan dari hormon progesteron dan 17-OH progesteron yang tidak dapat dikonversi menjadi kortisol dan aldosteron. Akibatnya, kelebihan hormon progesteron akan diubah sepenuhnya menjadi 17-OH progesteron dan kelebihan 17-OH progesteron akan mengalami *shunting* ke jaringan perifer untuk diubah menjadi androgen.¹³ Hormon androgen ini akan mempengaruhi perkembangan genitalia eksternal seseorang semenjak di dalam kandungan. Jika bayi 46,XX terpapar oleh kelebihan androgen, maka terjadilah virilisasi intra uterin dan pada saat lahir bentuk genitalia eksternalnya akan mengalami ambigus genitalia.¹⁶

2.3.1.3. Pengukuran tingkat virilisasi

Berbagai tingkat virilisasi dapat diklasifikasikan menurut kriteria Prader.^{4,16} Terdapat lima tingkat virilisasi menurut Prader, yaitu: (1) Prader I, bentuk genitalia eksternal wanita normal hanya sedikit pembesaran klitoris; (2) Prader 2, terdapat fusi labioskrotal di bagian posterior, pembesaran klitoris semakin tampak, orificium uretra dan vagina masih dapat dibedakan; (3) Prader 3, Ukuran klitoris signifikan meningkat dengan fusi labioskrotal yang hampir lengkap, dan tampak sinus urogenital dengan satu orificium; (4) Prader 4, tampak bentuk penis yang dikelilingi lipatan labioskrotal yang lengkap, sinus urogenital dengan orificium tunggal pada dorsum atau ventral penis; dan (5) Prader 5, bentuk penis sudah sempurna, lipatan labioskrotal lengkap dan sinus urogenital terdapat pada *phallus (penile urethra)*, secara keseluruhan menampakkan genitalia eksternal laki-laki normal.

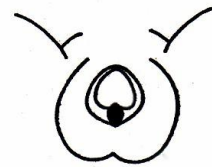
Prader 0 : Genitalia eksternal wanita normal



Prader 1 : Genitalia eksternal wanita dengan klitoromegali



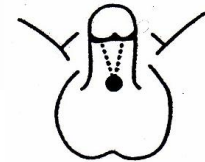
Prader 2 : Klitoromegali dengan fusi parsial labia



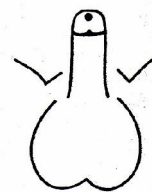
Prader 3 : Peningkatan pembesaran *phallus* dan sinus urogenital dengan satu lubang



Prader 4 : Fusi scrotal komplet dengan muara urogenital di dasar Phallus



Prader 5 : Genitalia eksternal laki-laki normal



Gambar 4. Tingkat virilisasi berdasarkan kriteria Prader³⁰

2.3.2. Pubertas Prekok

Pubertas prekok dapat diartikan sebagai kondisi inisiasi dini produksi GnRH oleh hipotalamus sehingga memacu peningkatan gonadotropin di hipofisis yang menghasilkan peningkatan aktivitas gonad dan penampakan karakteristik seks sekunder pada anak laki-laki dan wanita sebelum usia 8-9 tahun.³¹ Pubertas prekok dapat terjadi pada penderita CAH laki-laki. Pada usia sekitar 2-4 tahun, penderita CAH laki-laki sudah menampakan karakteristik seks sekunder, seperti tumbuhnya rambut pubis, peningkatan massa otot, pembesaran penis dan perubahan suara.^{4,5,9}

2.3.3. Gangguan Fertilitas

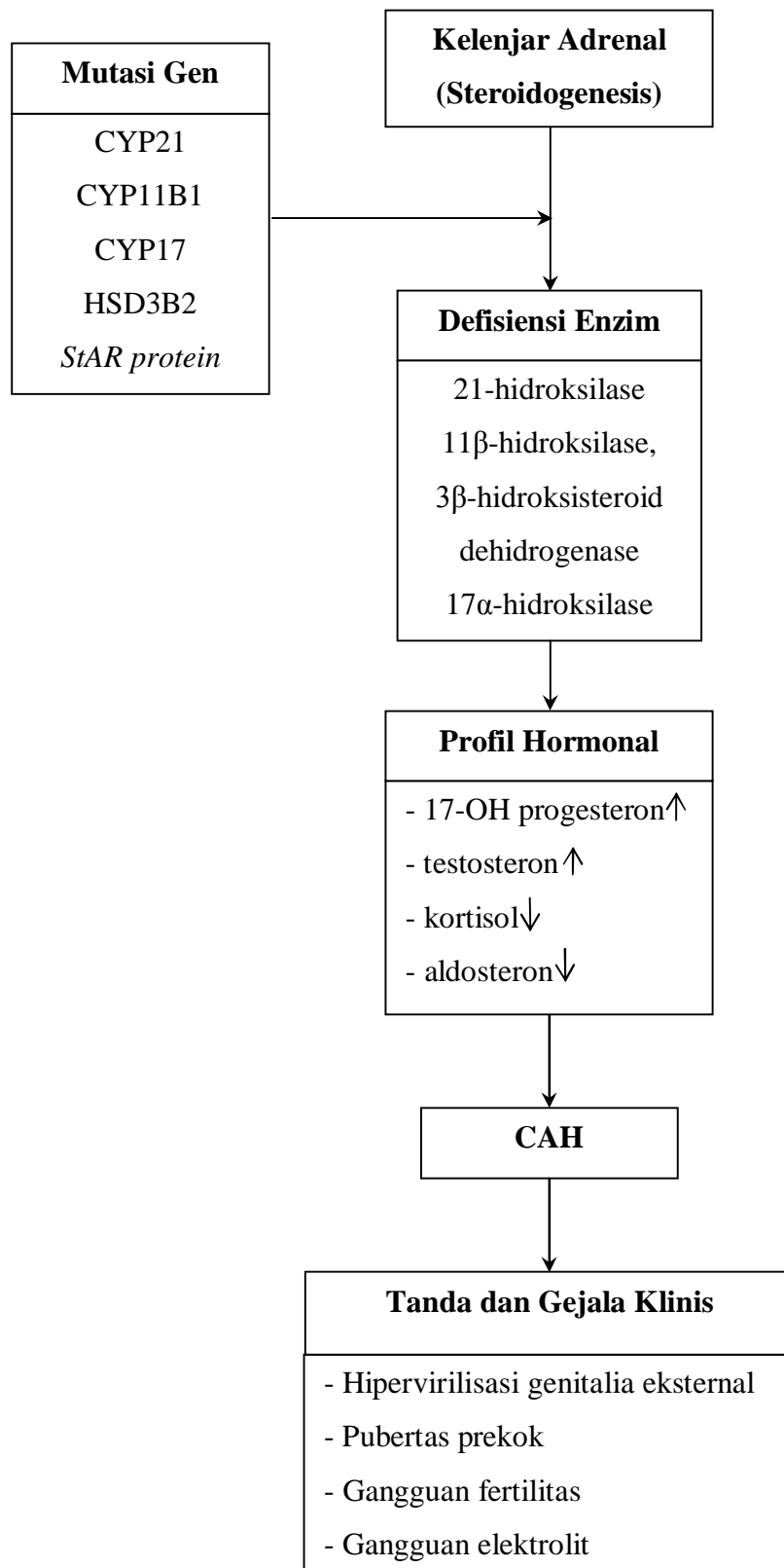
Masalah reproduksi seperti oligomenore dan amenore pada penderita CAH wanita biasanya terjadi setelah memasuki usia pubertas. Sebagian penderita juga ditemukan mengalami *polycystic ovarian syndrome*, perdarahan iregular dan simptom hiperandrogenik. Sebagian besar penderita dapat mengalami menstruasi dan hamil jika mendapatkan pengobatan yang adekuat. Sekitar 80 % penderita CAH tipe SV dan 60 % penderita CAH tipe SW wanita adalah wanita fertil.^{1,9}

2.3.5. Gangguan Elektrolit

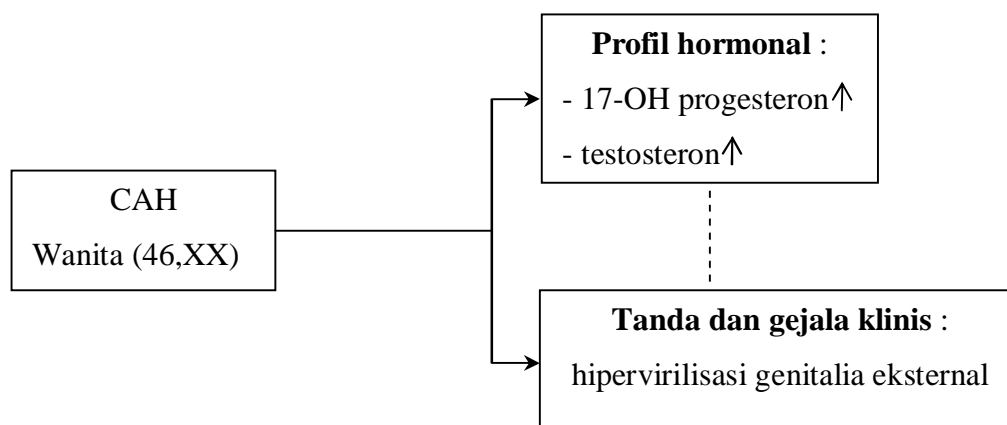
Penderita CAH terutama tipe SW akan mengalami gangguan elektrolit akibat kehilangan garam Na^+ yang berlebihan. Kehilangan Na^+ ini disebabkan oleh penurunan sintesis aldosteron yang merupakan mineralokortikoid yang sangat penting untuk retensi Na^+ . Peningkatan prekursor androgen terutama progesteron juga memiliki efek antimineralokortikoid yang semakin memperparah keadaan tersebut. Akibat kehilangan Na^+ akan terjadi ketidakseimbangan elektrolit di dalam tubuh dan menimbulkan gejala kurang nafsu makan, mual, letargi dan penurunan berat badan. Pada kondisi yang berat,

penderita CAH biasanya akan mengalami hiponatremi, hiperkalemi, hiperreninemia dan syok hipovolemik pada minggu pertama sampai keempat kelahiran. Keadaan inilah yang disebut krisis adrenal yang sangat fatal karena dapat menyebabkan kematian dalam waktu cepat jika tidak ditangani dengan baik.⁹

2.4. Kerangka Teori



2.5. Kerangka Konsep



2.6. Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah terdapat hubungan antara kadar hormon testosteron dan 17-OH progesteron terhadap berbagai tingkat virilisasi pada pasien *congenital adrenal hyperplasia*

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1. Ruang lingkup keilmuan

Ruang lingkup keilmuan penelitian ini adalah endokrinologi dan sitogenetika.

3.2. Tempat penelitian

Penelitian ini dilakukan di laboratorium *Center for Biomedic Research* (CEBIOR) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

3.3. Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan dari bulan Maret – Juli 2009

3.4. Jenis penelitian

Penelitian ini menggunakan metode analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional* retrospektif.

3.5. Populasi dan sampel

3.5.1. Populasi target

Populasi target penelitian ini adalah penderita *congenital adrenal hyperplasia* dengan kromosom 46,XX.

3.5.2. Populasi terjangkau

Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien *congenital adrenal hyperplasia* dengan kromosom 46,XX yang memeriksakan diri ke Tim Penyesuaian Kelamin Rumah Sakit Dr.Karyadi/Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro (FK Undip) di laboratorium *Center for Biomedic Research* (CEBIOR) FK Undip, Semarang selama periode waktu bulan Februari 2004 sampai Februari 2009.

3.5.3. Sampel

Penelitian ini menggunakan data sekunder, sehingga sampel yang digunakan adalah catatan medik hasil pemeriksaan fisik, hormonal dan sitogenetik seluruh pasien *congenital adrenal hyperplasia* di laboratorium *Center for Biomedic Research* (CEBIOR) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang memenuhi kriteria sebagai berikut:

3.5.3.1. Kriteria inklusi

1. Pasien dengan hipervirilisasi
2. Pada pemeriksaan sitogenetik menunjukkan hasil kromosom 46,XX.

3.5.3.2. Kriteria eksklusi

Pasien dengan hipervirilisasi yang pada pemeriksaan sitogenetik menunjukkan kelainan kromosom seks.

3.5.3.3. Cara pengambilan sampel

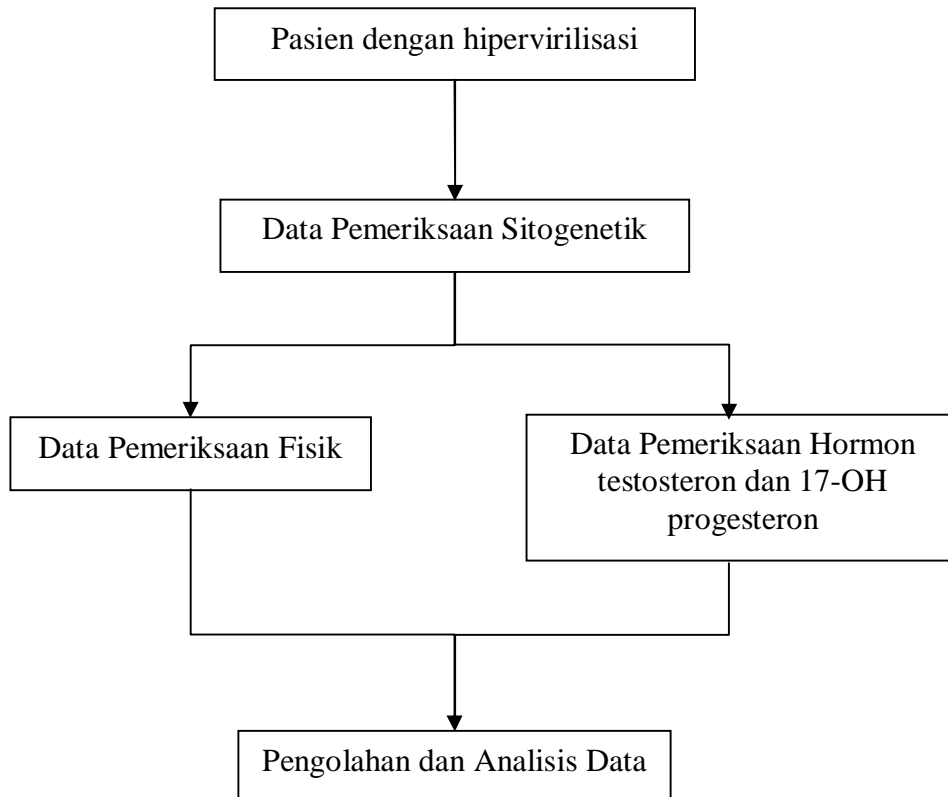
Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling*. Semua data pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi dimasukkan ke dalam sampel penelitian.

3.6. Variabel penelitian

Variabel terikat pada penelitian ini adalah tingkat virilisasi genitalia eksternal

Variabel bebas pada penelitian ini adalah kadar hormon testosteron dan 17-OH progesteron

3.7. Alur penelitian



3.8. Analisis data

Analisis data yang digunakan adalah metode analitik observasional dengan menggunakan program SPSS 15.0 *for windows*. Uji hipotesis yang akan digunakan adalah uji korelasi *Spearman*.

3.9. Definisi operasional

3.9.1. Kadar hormon testosteron

Kadar hormon testosteron ditentukan dari sampel serum darah pasien yang diperiksa dengan metode *Coat-account radioimmunoassay* dan dinyatakan dalam satuan nmol/L.

3.9.2. Kadar hormon 17-OH progesteron

Kadar hormon 17-OH progesteron ditentukan dari sampel serum darah pasien yang diperiksa menggunakan metode *in house radioimmunoassay* dan dinyatakan dalam satuan nmol/L.

3.9.3. Congenital adrenal hyperplasia (CAH)

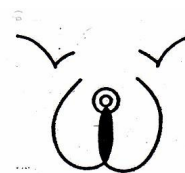
CAH merupakan penyakit yang diturunkan secara autosomal resesif. Penyakit ini ditandai oleh defisiensi enzim yang terlibat dalam jalur steroidogenesis pada kelenjar adrenal.

3.9.4. Tingkat virilisasi

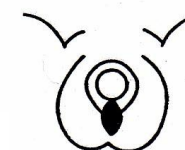
Virilisasi didefinisikan sebagai berbagai karakteristik laki-laki yang terdapat pada seorang wanita (46,XX). Hipervirilisasi terjadi pada penderita CAH wanita. Hipervirilisasi pada wanita dapat bermanifestasi di berbagai bagian tubuh yang dipengaruhi androgen mulai dari timbulnya jerawat di wajah, hirsutisme dan klitoromegali sampai bentuk genitalia eksternal laki-laki normal pada organ genitalia. Tingkat virilisasi dapat diklasifikasikan menggunakan kriteria Prader.

3.9.5. Kriteria Prader

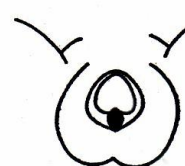
Prader 0 : Genitalia eksternal wanita normal



Prader 1 : Genitalia eksternal wanita dengan klitoromegali



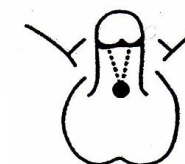
Prader 2 : Klitoromegali dengan fusi parsial labia di bagian posterior, pembesaran klitoris semakin tampak, orificium uretra dan vagina masih dapat dibedakan



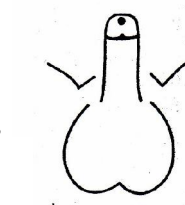
Prader 3 : Peningkatan pembesaran phallus dengan fusi labioskrotal yang hampir lengkap dan sinus urogenital sudah satu orificium.



Prader 4 : Fusi skrotal komplet dengan muara urogenital tunggal di dorsum atau ventral penis



Prader 5 : Bentuk penis sudah sempurna, lipatan labioskrotal lengkap dan sinus urogenital terdapat pada *phallus* (*penile urethra*), secara keseluruhan menampakkan genitalia eksternal laki-laki normal.



3.9.6. Umur

Umur adalah umur subyek penelitian yang ditentukan dari tanggal lahir yang tertera dalam catatan medik dan dinyatakan dalam satuan tahun dan bulan penuh.

BAB 4

HASIL PENELITIAN

4.1. Karakteristik Sampel

Pasien CAH yang memeriksakan diri ke Tim Penyesuaian Kelamin *Center for Biomedical Research* (CEBIOR) dari bulan februari 2004 sampai dengan bulan februari 2009 berjumlah 36 orang. Sebanyak 30 orang pasien memenuhi kriteria inklusi dan dimasukkan sebagai sampel penelitian.

Semua sampel penelitian memiliki kariotip 46,XX. Identitas gender dari 24 sampel (80%) adalah wanita, 4 sampel (13,33 %) adalah laki-laki dan 2 sampel (6,67 %) belum ditentukan identitas gendernya.

Umur dari sampel penelitian sangat bervariasi dengan sampel termuda adalah bayi berumur 17 hari dan sampel tertua berumur 33 tahun. Rerata umur sampel adalah 7,97 (SD : 7,127) tahun.

Dari sampel penelitian ini terdapat 3 sampel yang memiliki saudara kandung dengan kelainan yang sama, yaitu sampel nomor 1 (2 saudara menderita CAH, yaitu nomor 10 dan 20) ,2 (1 saudara menderita CAH, yaitu nomor 8) dan 21 (1 saudara menderita CAH, yaitu nomor 22).

Nilai rerata kadar hormon testosteron sampel adalah 8,66 nmol/L (SD : 7,58) dan nilai rerata kadar hormon 17-OH progesteron sampel adalah 362,22 nmol/L (SD : 317,96).

Kadar hormon testosteron dan 17-OH progesteron sampel bervariasi antara kadar normal, rendah dan tinggi. 26 sampel memiliki kadar hormon testosteron dan 17-OH progesteron yang tinggi, 1 sampel (sampel 29) memiliki kadar testosteron normal dengan kadar 17-OH progesteron yang tinggi, 2 sampel (sampel 3 dan 22) memiliki

kadar hormon testosteron yang rendah dan 17-OH progesteron yang normal dan 1 sampel (sampel 30) memiliki kadar hormon testosteron rendah namun 17-OH progesteron tinggi yang kurang sesuai dengan profil pasien CAH namun memiliki karakteristik fisik sesuai pasien CAH.

Tabel 2. Karakteristik sampel penelitian. Tingkat virilisasi genitalia eksternal sampel diukur berdasarkan kriteria prader. Profil hormonal diklasifikasikan berdasarkan nilai normal, tinggi dan rendah hormon berdasarkan umur. Gender ditentukan berdasarkan hasil keputusan keluarga dan Tim Penyesuaian Kelamin.

M= Male; F= Female; m= month; dy= day; H= High level; N= Normal level; L= Low level; T= Testosteron ; 17-OHP= 17-OH Progesteron

| No | kariotip | Umur | Gender | Prader | T | 17-OHP | keterangan |
|----|----------|-------|------------------|--------|---|--------|--------------------|
| 1 | 46,XX | 17 | M | 4 | H | H | Sibling with 10&19 |
| 2 | 46,XX | 11 | F | 2 | H | H | Sibling with 8 |
| 3 | 46,XX | 21 | F | 1 | L | N | |
| 4 | 46,XX | 10 | F | 3 | H | H | |
| 5 | 46,XX | 33 | F | 3 | H | H | |
| 6 | 46,XX | 6 | F | 3 | H | H | |
| 7 | 46,XX | 7 | F | 2 | H | H | |
| 8 | 46,XX | 7 | F | 2 | H | H | |
| 9 | 46,XX | 4 | F | 2 | H | H | |
| 10 | 46,XX | 3 | M | 2 | H | H | |
| 11 | 46,XX | 1 | F | 2 | H | H | |
| 12 | 46,XX | 1 m | F | 3 | H | H | |
| 13 | 46,XX | 1 | F | 2 | H | H | |
| 14 | 46,XX | 9 | F | 2 | H | H | |
| 15 | 46,XX | 3 | F | 2 | H | H | |
| 16 | 46,XX | 9 | F | 2 | H | H | |
| 17 | 46,XX | 6 | F | 2 | H | H | |
| 18 | 46,XX | 5 | F | 3 | H | H | |
| 19 | 46,XX | 14 | M | 4 | H | H | |
| 20 | 46,XX | 10 | F | 1 | H | H | |
| 21 | 46,XX | 7 | F | 3 | H | H | Sibling with 22 |
| 22 | 46,XX | 15 | F | 1 | L | N | |
| 23 | 46,XX | 11 | F | 1 | H | H | |
| 24 | 46,XX | 12 | F | 1 | H | H | |
| 25 | 46,XX | 2 m | Undetermined yet | 3 | H | H | |
| 26 | 46,XX | 3 | F | 3 | H | H | |
| 27 | 46,XX | 8 | M | 3 | H | H | |
| 28 | 46,XX | 6 | F | 2 | H | H | |
| 29 | 46,XX | 17 dy | F | 3 | N | H | |
| 30 | 46,XX | 3 m | Undetermined yet | 4 | L | H | |

Frekuensi distribusi sampel berdasarkan profil hormon testosteron dan 17-OH progesteron adalah sebagai berikut.

Tabel 3. Profil hormon testosteron sampel penelitian

| Hormon testosteron | Jumlah sampel | | |
|-------------------------------|----------------------|-------|---------------------------------|
| | Frekuensi | % | Keterangan |
| Tinggi | 26 | 86,67 | |
| Normal | 1 | 3,33 | |
| Rendah | 3 | 10 | Sampel sudah mendapatkan terapi |

Tabel 4. Profil hormon 17-OH progesteron sampel penelitian

| Hormon 17-OH progesteron | Jumlah sampel | | |
|-------------------------------------|----------------------|-------|---------------------------------|
| | Frekuensi | % | Keterangan |
| Tinggi | 28 | 93,33 | |
| Normal | 2 | 6,67 | Sampel sudah mendapatkan terapi |
| Rendah | 0 | 0 | |

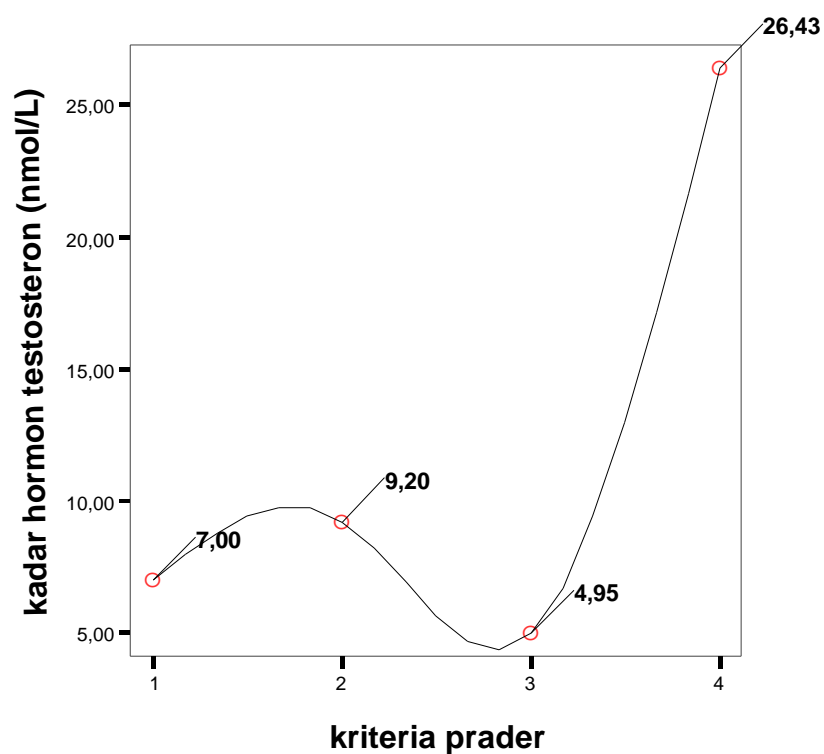
Jumlah sampel yang memiliki kadar hormon testosteron dan 17-OH progesteron yang sesuai dengan profil hormon CAH, yaitu kedua hormon kadarnya tinggi atau kadar testosteron normal dengan kadar 17-OH progesteron tinggi berjumlah 27 sampel (90%). Terdapat 2 sampel yang memiliki kadar hormon rendah dan normal karena sudah mendapat terapi sebelum pemeriksaan hormon dan 1 sampel yang kurang sesuai dengan profil hormon pasien CAH yang penyebabnya masih memerlukan analisis lebih lanjut.

Tingkat virilasi pasien diukur berdasarkan kriteria prader. Kriteria prader sampel berkisar antara prader 1 sampai 4 dan terbanyak pada sampel penelitian adalah prader 2 (40%). Tidak terdapat satupun sampel yang memenuhi kriteria prader 0 dan 5.

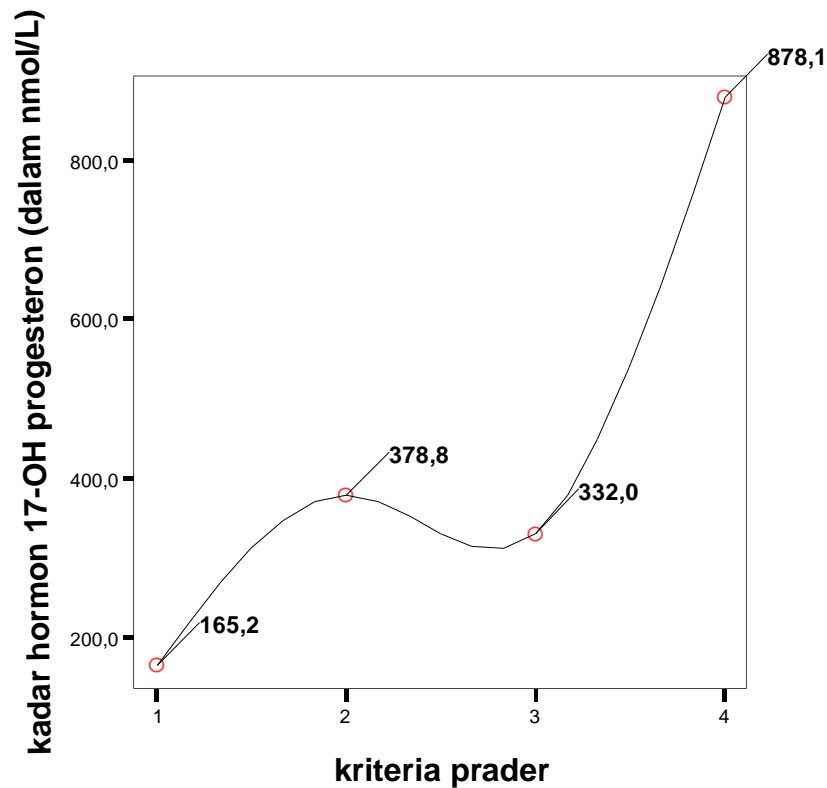
Tabel 5. Distribusi sampel berdasarkan kriteria prader

| Prader | Jumlah sampel | |
|--------|---------------|-------|
| | Frekuensi | % |
| 0 | 0 | 0 |
| 1 | 5 | 16,67 |
| 2 | 12 | 40 |
| 3 | 10 | 33,33 |
| 4 | 3 | 10 |
| 5 | 0 | 0 |

Distribusi sampel jika dipetakan berdasarkan profil hormon dan kriteria prader adalah sebagai berikut.



Gambar 5. Grafik distribusi kadar testosteron terhadap kriteria prader sampel penelitian. Ditampilkan nilai rerata kadar testosteron (nmol/L) sampel dalam tiap kriteria prader.



Gambar 6. Grafik distribusi kadar 17-OH progesteron terhadap kriteria prader sampel penelitian. Ditampilkan nilai rerata kadar 17-OH progesteron(nmol/L) dalam tiap prader

Dari kedua grafik di atas dapat diperoleh gambaran fluktuasi kenaikan kadar testosteron dan 17-OH progesteron terhadap kriteria prader. Secara garis besar, terdapat kecenderungan peningkatan kadar hormon testosteron dan 17-OH progesteron yang seiring dengan peningkatan tingkat prader, seperti yang tampak pada gambaran grafik prader 1 ke 2 serta gambaran grafik prader 3 ke 4. Namun, dalam grafik hormon sampel penelitian tersebut terdapat pula penurunan kadar kedua hormon yang sejalan dengan peningkatan prader, yakni pada gambaran grafik prader 2 ke 3.

4.2. Analisis Hasil Penelitian

Dalam rangka analisis penelitian, maka sebelumnya kami telah menentukan nilai delta dari kadar hormon dan testosteron maupun 17-OH progesteron guna menghitung kadar hormon berdasarkan umur sampel.

Rumus :

$$\Delta = X - A$$

Ket : Δ : nilai delta

X : nilai hormon sampel

A : nilai normal berdasarkan umur.

Jumlah sampel yang digunakan dalam analisis uji hipotesis berjumlah 27 sampel yang memiliki profil hormon sesuai dengan pasien CAH.

Tingkat virilisasi dalam penelitian ini ditentukan berdasarkan kriteria prader untuk setiap sampel.

Untuk menganalisis hubungan antara kadar hormon testosteron dan hormon 17-OH progesteron terhadap tingkat virilisasi digunakan uji hipotesis *Spearman*.

Tabel 6. Tabel hasil uji *Spearman* antara kadar hormon testosteron dan 17-OH progesteron dengan kriteria prader. Kekuatan korelasi (r) semakin baik jika mendekati nilai 1,00. Nilai p signifikan jika $p > 0,05$. Arah korelasi negatif berarti terdapat hubungan saling berkebalikan dan positif berarti terdapat hubungan yang searah.

| | Kriteria prader | | |
|---|-----------------------|---------|---------------|
| | Kekuatan korelasi (r) | Nilai p | Arah korelasi |
| Kadar hormon testosteron | - 0,25 | 0,900 | - (negatif) |
| Kadar hormon 17-OH progesteron | 0,75 | 0,711 | + (positif) |

Dari data uji *Spearman* antara kadar hormon testosteron dan kriteria prader, terdapat nilai $p = 0,900$ atau $p > 0,05$ yang menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar hormon testosteron dan kriteria prader yang menggambarkan tingkat virilisasi.

Berdasarkan hasil uji *Spearman* antara kadar hormon 17-OH progesteron dan kriteria prader, diperoleh nilai $p = 0,711$ atau $p > 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar hormon 17-OH progesteron terhadap tingkat virilisasi.

BAB 5

PEMBAHASAN

Jumlah pasien CAH secara keseluruhan yang memeriksakan diri ke Tim Penyesuaian Kelamin, CEBIOR FK Undip dari bulan Februari 2004 sampai dengan bulan Februari 2009 berjumlah 36 pasien. Setelah dilakukan pemilihan sampel, didapatkan sampel yang memenuhi kriteria inklusi berjumlah 30 orang. Penelitian ini membatasi sampel hanya penderita yang memiliki kariotip 46,XX dan tidak mengalami abnormalitas kromosom sex, karena tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui tingkat virilisasi genitalia eksternal yang terjadi pada individu dengan kariotip 46,XX. Alasan lain adalah peningkatan kadar hormon testosteron dan 17-OH progesteron akan lebih mudah terdeteksi pada individu dengan kariotip 46,XX dibandingkan 46,XY.

Penderita CAH yang memeriksakan diri memiliki rentang umur yang sangat bervariasi dengan umur termuda adalah bayi 17 hari dan tertua berumur 33 tahun dengan rerata umur 7,97 (SD : 7,127). Hal ini menunjukkan bahwa masih banyak pasien yang datang terlambat untuk mendapatkan manajemen medis serta banyak terjadi keterlambatan diagnosis. Keterlambatan diagnosis menyebabkan penelitian mengenai CAH sampai saat ini masih terbatas¹⁵.

Dari 30 pasien CAH tersebut, sebanyak 24 orang (80 %) memiliki gender wanita, 4 orang (13,33 %) memiliki gender laki-laki, sedangkan 2 orang (6,67%) belum menentukan identitas gender. Pasien CAH yang bergender laki-laki sebagian besar memiliki kriteria prader 3 dan 4, hanya 1 sampel yang memiliki prader 2. Pemilihan gender sangat dipengaruhi oleh tingkat virilisasi pasien, ini sesuai dengan penelitian Bassam.S et al bahwa pemilihan identitas gender dari 2 pasien CAH dalam satu

keluarga yang hidup dengan perbedaan gender menggunakan kriteria virilisasi genitalia eksternal sebagai determinan identitas gender mereka³².

Produksi dan paparan hormon androgen yang berlebihan pada pasien CAH dengan kariotip 46,XX menyebabkan virilisasi pada genitalia eksternal. Bayi wanita (46,XX) yang menderita CAH akan mengalami virilisasi intra uterin dan akan lahir dalam keadaan ambigu genitalia. Virilisasi post natal terjadi pada pasien CAH yang tidak memperoleh terapi atau mendapat terapi yang tidak tuntas, karena hormon androgen akan terus diproduksi dalam jumlah banyak pada individu tersebut. Manifestasi klinis pasien CAH dengan virilisasi post natal antara lain, timbulnya jerawat, hirsutisme, klitoromegali sampai pertumbuhan *phallus* yang progresif hingga bentuk genitalia eksternal menyerupai laki-laki normal.^{4,8,16}

Virilisasi genitalia eksternal diklasifikasikan oleh Prader menjadi 5 tingkat, yaitu: (1) Prader 1, bentuk genitalia eksternal wanita normal hanya sedikit pembesaran klitoris; (2) Prader 2, terdapat fusi labioskrotal di bagian posterior, pembesaran klitoris semakin tampak, orificium uretra dan vagina masih dapat dibedakan; (3) Prader 3, Ukuran klitoris signifikan meningkat dengan fusi labioskrotal yang hampir lengkap, dan tampak sinus urogenital dengan satu orificium; (4) Prader 4, tampak bentuk penis yang dikelilingi lipatan labioskrotal yang lengkap, sinus urogenital dengan orificium tunggal pada dorsum atau ventral penis; dan (5) Prader 5, bentuk penis sudah sempurna, lipatan labioskrotal lengkap dan sinus urogenital terdapat pada *phallus* (*penile urethra*), secara keseluruhan menampakkan genitalia eksternal laki-laki normal. Kriteria prader dari sampel penelitian ini bervariasi antara prader 1 sampai prader 4. Distribusi sampel penelitian berdasarkan kriteria prader menunjukkan bahwa frekuensi terbanyak terdapat pada kriteria prader 2 sebanyak 12 orang (40%), diikuti prader 3 sebanyak 10 orang (33,3%), 5 orang (16,67%) memiliki prader 1 dan 3 orang (10%) pada prader 4. Hasil

ini tidak berkesesuaian dengan dengan penelitian Barenbeum SA et al dan Yukari Sugayama et al yang menemukan bahwa sebagian besar pasien CAH memiliki kriteria prader 3.^{33,34}

Sebagian besar sampel menunjukkan kadar hormon testosteron dan 17-OH progesteron yang sama-sama tinggi, sebanyak 26 sampel (86,67%) dengan kadar hormon testosteron tinggi kadar 17-OH progesteron yang tinggi, sedangkan 1 sampel (3,33%) memiliki kadar hormon testosteron normal dengan kadar hormon 17-OH progesteron tinggi. Jumlah sampel yang sesuai dengan profil hormonal CAH adalah 27 sampel (90%). Profil hormonal pada sampel penelitian ini sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa pada penderita CAH terjadi peningkatan prekursor hormon androgen dan terjadi pirau dari prekursor tersebut menjadi hormon androgen yang menyebabkan terjadinya peningkatan produksi hormon-hormon sex secara keseluruhan. Peningkatan hormon 17-OH progesteron yang merupakan prekursor androgen akan meningkatkan produksi hormon androgen seperti testosteron dan dihidrotestosteron secara tidak langsung yang kemudian akan mengakibatkan virilisasi genitalia eksternal dalam berbagai tingkat sesuai kriteria prader. Dalam penelitian ini, juga terdapat 3 sampel yang tidak menunjukkan profil hormonal yang sesuai dengan pasien CAH, yaitu sampel nomor 3, 22 dan 30 (tabel 2). Pada sampel nomor 3 dan 22 ditemukan kadar hormon testosteron yang rendah dan 17-OH progesteron yang normal, hal ini disebabkan oleh karena pemeriksaan hormonal yang dilakukan Tim Penyesuaian Kelamin CEBIOR FK Undip pada sampel-sampel tersebut dilakukan setelah pasien mendapatkan terapi steroid, sehingga kadar hormon androgen sudah menjadi normal bahkan rendah dari nilai normal berdasarkan umur. Pada sampel nomor 30 ditemukan kadar hormon 17-OH progesteron yang sangat tinggi tetapi kadar testosteronnya rendah. Mengacu pada teori Speiser PW dan White PC, hormon yang meningkat signifikan

pada CAH adalah hormon 17-OH progesteron dan hormon yang biasanya turut meningkat adalah progesteron, androstenedion dan yang kurang meningkat adalah testosteron.¹ Maka pada pasien CAH, selayaknya hormon androgen seperti testosteron kadarnya akan meningkat atau dalam kadar yang normal, namun ternyata sampel 30 menunjukkan hal yang sebaliknya karena memiliki kadar testosteron yang lebih rendah dari nilai normal sesuai umurnya. Analisis lebih mendalam diperlukan untuk mengetahui penyebab tingginya kadar hormon 17-OH progesteron tetapi diikuti dengan penurunan kadar testosteron pada sampel tersebut. Secara fisik, sampel memiliki kriteria virilisasi prader 4. Berdasarkan karakteristik fisik, genitalia eksternal dan tingginya kadar hormon 17-OH progesteron, maka sampel tetap diinklusi sebagai pasien CAH dengan tetap memerlukan analisis genetik yang lebih akurat untuk mengetahui apakah terdapat mutasi gen penyebab CAH pada sampel.

Berdasarkan tujuan utama penelitian untuk mengetahui hubungan antara kadar hormon testosteron dan 17-OH progesteron dengan tingkat virilisasi pada pasien CAH, maka dalam uji hipotesis kami hanya menggunakan 27 sampel penelitian yang memiliki profil hormonal yang sesuai untuk pasien CAH. Hasil analisis penelitian kami dengan uji hipotesis *Spearman* mengenai hubungan antara kadar hormon 17-OH progesteron dan hormon testosteron terhadap tingkat virilisasi genitalia eksternal, dalam hal ini kriteria prader ternyata menunjukkan hasil $p > 0,05$. Hal ini berarti bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara kadar hormon 17-OH progesteron maupun testosteron dengan tingkat virilisasi. Hasil ini bertentangan dengan penelitian Bacheega et al bahwa terdapat hubungan antara hiperandrogenisme dengan tingkat virilisasi genitalia eksternal, namun hasil ini berkesesuaian dengan penelitian Rocha et al yang mengemukakan hasil bahwa tidak ada hubungan antara kadar testosteron dengan virilisasi genitalia eksternal. Pernyataan ini didukung pula oleh hasil penelitian Yukari S

et al bahwa tingginya kadar androgen dan 17-OH progesteron tidak memiliki peranan penting untuk menentukan tingkat virilisasi genitalia eksternal.³⁴⁻³⁶ Hal ini kemungkinan disebabkan karena suatu tingkatan virilisasi tidak hanya dipengaruhi oleh seberapa besar kadar hormon androgen dalam tubuh individu tersebut tetapi juga dipengaruhi oleh kegagalan aktifitas dari gen yang mengkode enzim-enzim terkait serta dipengaruhi oleh mekanisme kompensasi dari seluruh enzim dan hormon yang terlibat penting dalam jalur steroidogenesis di kelenjar adrenal. Pemeriksaan kadar hormonal yang tidak dilakukan dalam waktu yang sama untuk semua sampel juga kemungkinan mempengaruhi hasil, sebab kadar hormon testosteron dan 17-OH progesteron dalam tubuh manusia memiliki periode diurnal.²³⁻²⁴

Salah satu determinan tingkat virilisasi dalam kriteria prader adalah klitoromegali. Penyebab klitoromegali dapat dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu hormonal, non hormonal, pseudoklitoromegali dan idiopatik klitoromegali.³⁷ Penyebab hormonal antara lain CAH, tumor ovarium, tumor gonad yang memproduksi steroid, tumor sel leydig dan metastasis dari karsinoma kandung kemih pernah dilaporkan menyebabkan klitoromegali. Neurofibromatosis, kista epidermoid, nevus lipomatus cutaneus superficialis (NLCS) dan kista klitoris kongenital atau post trauma merupakan beberapa penyebab klitoromegali non hormonal. Beberapa sindrom yang berasal dari kondisi non hormonal juga dapat menyebabkan klitoromegali. Abhimayu G melaporkan sindrom congenital generalized lipodystrophy (CGL) memiliki manifestasi berupa hilangnya sebagian besar lemak tubuh, hepatomegali, klitoromegali dan hirsutisme.³⁸ Sindrom Faser juga dapat menyebabkan klitoromegali meskipun sindrom ini sangat jarang terjadi.³⁹ Paparan obat pada janin dalam kandungan seorang ibu yang mengkonsumsi danazol ternyata dilaporkan dari beberapa penelitian dapat menyebabkan bayi tersebut mengalami virilisasi genitalia eksternal.⁴⁰ Suatu pseudoklitoromegali dilaporkan terjadi

pada beberapa anak perempuan disebabkan oleh karena masturbasi, manipulasi kulit prepusium akibat trauma berulang pada masturbasi akan memacu pertumbuhan berlebihan dari prepusium dan labia minor sehingga tampak seperti klitoromegali.³⁷ Pseudoklitoromegali juga dilaporkan Bruni V et al pada kasus hemangioma.⁴¹ Mengenai idiopatik klitoromegali, penelitian oleh Copcu E et menemukan terjadinya dua kasus isolated idiopatik klitoromegali pada wanita usia subur di Turki. Berbagai analisis laboratorium, kromosom dan radiologi pada dua wanita tersebut menunjukkan hasil yang normal, sehingga kelainan yang diderita kedua wanita tersebut murni hanyalah klitoromegali yang diderita selama 3 tahun terakhir.³⁷

Banyak faktor yang menjadi penyebab klitoromegali, suatu determinan virilisasi menurut kriteria prader yang digunakan sebagai penapis awal diagnosis CAH. Maka pemeriksaan hormon hanyalah salah satu alat penegak diagnosis CAH. Masih diperlukan berbagai pemeriksaan lanjutan yang lebih komprehensif dan lebih bersifat individual untuk setiap pasien dengan virilisasi guna menentukan penyebab pasti virilisasi dan untuk penanganannya lebih lanjut. Penegakkan diagnosis harus juga mempertimbangkan faktor selain hormonal. Pemeriksaan konfirmasi gen, radiologi dan histopatologi tampaknya juga diperlukan pada kasus-kasus CAH yang meragukan.

BAB 6

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

- 6.1.1. Pada penelitian ini ditemukan 86,67 % sampel yang memiliki kadar hormon testosteron tinggi, 93,33 % sampel memiliki 17-OH progesteron tinggi dan 90 % sampel yang memiliki kadar hormon testosteron dan 17-OH progesteron yang sesuai dengan profil hormonal pasien CAH.
- 6.1.2. Dari penentuan kriteria prader ditemukan hasil prader sampel yang bervariasi dari prader 1 sampai prader 4 dan tidak ada satupun sampel yang memiliki kriteria prader normal (prader 0 dan prader 5). Kriteria prader sampel terbanyak adalah prader 2 (40 %).
- 6.1.3. Analisis penelitian secara statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar hormon testosteron dan hormon 17-OH progesteron terhadap tingkat virilisasi pada pasien CAH.

6.2. Saran

- 6.2.1. Diperlukan analisis genetik pada penderita CAH agar dapat mengetahui penyebab defisiensi enzim dengan mengetahui mutasi gen yang berkaitan.
- 6.2.2. Diperlukan pemeriksaan radiologi dan histopatologis pada kasus klitoromegali yang tidak diikuti profil hormon sesuai dengan CAH untuk menyingkirkan penyebab klitoromegali dan virilisasi selain CAH.

DAFTAR PUSTAKA

1. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003;349(8):776-788
2. Bachelot A, Chakthoura Z, Rouxel A, Dulon J, Touraine P. Classical Forms of Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency in Adults. *Hormone Res.* 2008;69(4):203-211.
3. Wilson TA. Congenital adrenal hyperplasia [online]15 Apr 2008 [cited 17 Jan 2009]. Available from:URL:<http://www.emedicine.com/TOPI48.htm>
4. Congenital adrenal hyperplasia. Medical encyclopedia [online] 31 Mei 2006 [cited 26 Jan 2009]; Available from:URL:<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article.htm>
5. Al-Maghribi H. Congenital adrenal hyperplasia: Problem with developmental anomalies of the external genitalia and sex assignment. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2007;18(3):405-413.
6. Hughes IA. Intesex. *BJU International.* 2002;90:769-776.
7. Genetic Components of Sex and Gender. Genomic resource center [online] 2008 [cited 20 Jan 2009]; Available from:URL:<http://www.who.int/genomics/gender/en/index1.htm>
8. Dorland WAN. Kamus kedokteran Dorland. Edisi 29. Jakarta:EGC;2005.hyperplasia,adrenal h. congenital (CAH);p.1048.
9. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine Rev.* 2000;21(3):245-291.
10. Hakimi, Batubara JRL, Tridjaja B, Pulungan AB, Tinuk AM. Muntah pada bayi lelaki sebagai gejala awal hiperplasia adrenal kongenital. *Cermin dunia kedokteran.* 2000;126:29-31.

11. Stikkelbroeck NM. Congenital adrenal hyperplasia from childhood into adulthood. Nijmegen: Drukkerij Quickprint; 2003.
12. Miller LW. Genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(2):241-245.
13. Congenital adrenal hyperplasia [online] 28 August 2003 [cited 9 Feb 2009]; Available from: URL: <http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathophys/endocrine/adrenal/cah.htm>
14. Andres L. In: Blachford SL, editor. The Gale encyclopedia of genetic disorders. USA: Gale group; 2002. vol 1 p. 261-266.
15. New MI. 21-Hydroxylase Deficiency: classical & nonclassical congenital adrenal hyperplasia [online] 16 Apr 2006 [cited 9 Feb 2009]; Available from: URL: <http://www.endotext.org/pediatrics/pediatrics8a/index.htm>
16. Ogilvy-Stuart AL, Brain CE. Early assessment of ambiguous genitalia. *Arch Dis Child.* 2004;89:401-407.
17. Siregar CD, Batubara JRL, Tridjaja B, Pulungan AB. Isolated clitoromegaly pada neonatus sebagai gejala awal sindrom hiperplasia adrenal kongenital. *Cermin dunia kedokteran.* 2002;134:43-45.
18. Gonzales AA, Reyes ML, Carvajal CA, Tobar JA, Mosso LM, Baquendano P et al. Congenital Lipoid Adrenal Hyperplasia Caused by a Novel Splicing mutation in the Gene for the Steroidogenic Acute regulatory Protein. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):946-951.
19. Júnior GG, Maciel-Guerra AT. The role of the pediatrician in the management of children with genital ambiguities. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(5).
20. Deaton MA, Glorioso JE, McLean DB. Congenital adrenal hyperplasia: not really a zebra. Hawaii: American Academy of Family Physician News; 1 Mar 1999.

21. Hutcheson J, Snyder HM. Ambiguous genitalia and intersexuality [online] 26 Mei 2006 [cited 16 Feb 2009]; Available from:URL:<http://emedicine.medscape.com/article/1015520-overview>.
22. Uwaifo GI. C-17 Hydroxylase Deficiency [online] 14 Jan 2009 [cited 16 Feb 2009]; Available from:URL:<http://emedicine.medscape.com/article/117140-overview>
23. Murray RK, Ganner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Biokimia Harper. Edisi 25. Jakarta:EGC;2003.p. 547-566.
24. Testosterone [online] 2006 [cited 19 Feb 2009]; Available from:URL:<http://www.clinlabnavigator.com/Tests/Testosterone.htm>
25. Sircili MHP, de Mendonca BB, Denes FT, Madurcira G, Bachega TASS, de Queiroz e Silva FA. Anatomical and function outcomes of feminizing genitoplasty for ambiguous genitalia in patient with virilizing congenital adrenal hyperplasia. *Clinics*. 2006;61(3):209-214.
26. 17- α -OH Progesterone ELISA. Immuno Biologocal Laboratory [online] 4 Jun 2007 [cited 19 Feb 2009]; Available from:URL:<http://www.ibl-america.com/pdf/newIBLelisa/17OHIB79117.pdf>
27. MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. *N Engl J Med*. 2004;350(4):367-378.
28. Dugauquier C. Abnormalities of the sex chromosome and sex differentiation. Postgraduate course in human genetics 2008-2009 [online] 25 Des 2008 [cited 19 Feb 2009]; Available from:URL:<http://www.ipg.be/fr/CourseDug01.pdf>
29. Sadler, TW. Embriologi kedokteran Langman. Edisi 7. Jakarta:EGC;2000.p. 272-309.
30. Miller WL. The adrenal cortex and its disorder. In: Brook CGD, Clayton PE, Brown RS, editors. Clinical pediatric endocrinology. 5th ed. Massachusetts:Blackwell Publishing;2005.p. 293-337.

31. Rashaud A, Najafizadeh M. True precocious puberty following removal of virilizing adrenal tumor. *Int J Endocrinol Metab.* 2003;2:97-100.
32. Bin-Abbas BS, Sakati NA, Al-Ashwal AA. Gender identity in congenital adrenal hyperplasia secondary to 11-hydroxylase deficiency. *Ann Saudi Med.* 2006;3:239-241.
33. Barenbaum SA, Bailey JM. Effect on gender identity of prenatal androgens and genital appearance : evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1102-1106.
34. Sugiyama Y, Mizuno H, Hayashi Y, Imamine H, Ito T, Kato I, Yamamoto-tomita M, Aoyama M, Asai K, Togari H. Severity of virilization of external genitalia in Japanese patients with salt wasting 21-hydroxylase deficiency. *Tohoku J Exp Med.* 2008;215:341-348.
35. 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.
36. Rocha RO, Billerbeck AE, Pinto EM, Melo KFS, Lin CJ, Longui CA, Mendonca BB, Bachega TA. The degree of external genitalia virilization in girls with 21-hydroxylase deficiency appears to be influenced by the CAG repeats in the androgen receptor gene. *Clin Endocrinol.* 2008;68:226-232.
37. Copcu E, Aktas A, Sivrioglu N, Oztan Y. Idiopathic isolated clitoromegaly : a report of two cases. *Reproductive Health.* 2004;4:1-6
38. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med.* 2004;350:1220-1234.
39. Chattopadhyay A, Askher, Udwalin AD, Sharma SV, Bharucha BA, Nicholson AD. Fraser Syndrome. *J Postgraduate Med.* 1993 ;39(4):228-230.

40. Brunskill PJ. The effect of fetal exposure to danazol. *J Obstet Gynaecol.* 1992;99(3):212-215.
41. Bruni V, Pontello V, Dei M, Alessandra M, Marzi V, Nicita G. Hemangioma of the clitoris presenting as clitoromegaly ; a case report. *J Pediatr Adolesc Gynaecol.* 2009.

Lampiran

Uji Spearman testosteron

Correlations

| | | | kadar hormon testosteron (nmol/L) | kriteria prader |
|----------------|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| Spearman's rho | kadar hormon testosteron (nmol/L) | Correlation Coefficient | 1,000 | -,025 |
| | | Sig. (2-tailed) | . | ,900 |
| | | N | 27 | 27 |
| | kriteria prader | Correlation Coefficient | -,025 | 1,000 |
| | | Sig. (2-tailed) | ,900 | . |
| | | N | 27 | 27 |

Uji Spearman 17OHP

Correlations

| | | | kriteria prader | kadar hormon 17-OH progesteron (nmol/L) |
|----------------|---|-------------------------|-----------------|---|
| Spearman's rho | kriteria prader | Correlation Coefficient | 1,000 | ,075 |
| | | Sig. (2-tailed) | . | ,711 |
| | | N | 27 | 27 |
| | kadar hormon 17-OH progesteron (nmol/L) | Correlation Coefficient | ,075 | 1,000 |
| | | Sig. (2-tailed) | ,711 | . |
| | | N | 27 | 27 |

Lampiran

DAFTAR NILAI NORMAL HORMON

| | |
|----------------------------|--|
| | Androstenedione nmol/l |
| | serum |
| Children < 2 years | 0,35-1,20 |
| 2-4 years | 0,35-1,40 |
| 4-6 years | 0,35-2,60 |
| 6-8 years | 0,7-3,8 |
| 8-10 years | 1,0-3,8 |
| 10-12 years | 1,4-5,2 |
| Men | 2,0-10,0 |
| Women | 2,0-15,0 |
| Women postmenopausal | 1,0-10,0 |
| | 17-Hydroxyprogesterone nmol/l |
| | serum |
| Children | <5,0 |
| Men | <10,0 |
| Women first half of cycle | 0,5-2,0 |
| Women second half of cycle | 4,0-10,0 |
| Women pregnancy | 10,0-30,0 |
| | Cortisol nmol/l |
| | serum |
| 9.00 h | 200-800 |
| 17.00 h | <75% van 9.00 h |
| 22.00 h | <75% van 17.00 h |
| | Testosterone nmol/l |
| | serum |
| Males (prepuberty) | 0,3-0,5 |
| Males (puberty) | 3,0-6,5 |
| Men | 10,0-30,0 |
| Females (prepuberty) | 0,2-0,5 |
| Females (puberty) | 0,3-0,9 |
| Women | 0,5-3,0 |
| | Dehydroepiandrosteron (DHEA) nmol/l |
| | men |
| <6 y | 0,7-4,5 |
| 6-9 y | 0,7-12,0 |
| 10-19 y | 1,1-30,0 |
| 20-29 y | 3,5-25,0 |
| 30-39 y | 2,6-18,0 |
| 40-49 y | 25,0-16,0 |
| 50-59 y | 1,9-16,0 |

| | |
|---------|---------|
| 60-69 y | 1,4-8,0 |
| 70-79 y | 1,0-6,0 |

DHEA-sulfate umol/l

| | |
|---------|----------|
| men | |
| 1-9 y | 0,3-1,4 |
| 10-19 y | 0,8-17,0 |
| 20-29 y | 7,0-17,0 |
| 30-39 y | 4,0-14,0 |
| 40-49 y | 2,5-14,0 |
| 50-59 y | 2,0-8,0 |
| 60-69 y | 1,0-8,0 |
| 70-79 y | 1,0-5,0 |

Dihydrotestosterone (nmol/l)

max. 10% of testosterone value

| | |
|-------|----------|
| men | 1.0-3.0 |
| women | 0.05-0.3 |

Progesterone (nmol/l)

| | |
|----------------------|----------|
| men | 0,5-2,0 |
| women postmenopausal | <0,5-2,0 |
| women follicular | <0,5-3,0 |
| women luteal (mid) | 15-70 |

AMH (ug/l)

| | |
|-----------------------|---------|
| girls: 0-9 y | 1,0-4,0 |
| women: 15-41 y | 0,5-7,0 |
| women: >50 y | <0,2 |
| boys: 0-15 days | 11-53 |
| boys: 15 d- 1 y | 35-95 |
| boys: 1-4 y | 50-90 |
| boys: 4-7 y | 45-80 |
| boys: 7-9 y | 35-60 |
| tanner stadium I | 27-42 |
| tanner stadium II | 15-30 |
| tanner stadium III | 2-20 |
| tanner stadium IV + V | 2-11 |
| men > 18 y | 3-5 |

LH (IU/l)

| | |
|----------------------|-------|
| men | 1,5-8 |
| women postmenopausal | 15-90 |
| women follicular | 2-8 |
| LH-peak | 10-55 |
| women luteal (mid) | 2-7 |

FSH (IU/l)

| | |
|-----|-----|
| men | 2-7 |
|-----|-----|

| | |
|----------------------|--------|
| women postmenopausal | 35-150 |
| women follicular | 2-8 |
| LH-peak | 3-15 |
| women luteal (mid) | 1-6 |

Inhibin B (ng/l)

| | |
|---------------------------|------|
| men | <10 |
| women follicular / luteal | <150 |
| women postmenopausal | <10 |