
Profil Klinis dan Terapeutik Anak Hiperplasia Adrenal Kongenital Terkait Gizi Lebih dan Obesitas

Ivena Susanti, Jose RL Batubara, Najib Advani

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Obesitas pada anak hiperplasia adrenal kongenital (HAK) dapat terjadi akibat penyakit dan terapi glukokortikoid. Di Indonesia, belum diketahui prevalensi gizi lebih dan obesitas pada anak HAK serta faktor-faktor yang berhubungan.

Tujuan. Mengetahui prevalensi gizi lebih dan obesitas anak HAK dan faktor yang berhubungan (faktor penyakit, faktor terapi, dan faktor umum).

Metode. Uji potong lintang pada anak HAK yang berobat di RSCM dan RS lain di Jabodetabek selama Maret-Juni 2013. Pencatatan data klinis, analisis diet, dan pemeriksaan kadar 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) dilakukan pada setiap subjek.

Hasil. Empatpuluh sembilan subjek-38 perempuan dan 11 laki-laki, rentang usia 0,4-18,3 tahun-memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Subjek tipe *salt wasting* (SW) 79,6% dengan median usia awal terapi 2,5 tahun lebih muda dibandingkan kelompok non-SW. Rerata dosis hidrokortison 17,2 (SB 6,4) mg/m²/hari dan median durasi terapi 5,7 (rentang 0,1-18,3) tahun. Sebagian besar subjek memiliki kontrol metabolik *undertreatment* (36/49) dengan median kadar 17-OHP 19 (rentang 0,2-876) nmol/L. Terdapat 19 subjek sudah pubertas, 6 di antaranya mengalami pubertas prekoks. Ditemukan prevalensi gizi lebih dan obesitas 5,3% pada kelompok usia balita dan 66,7% usia lebih dari 5 tahun. Subjek memiliki asupan gizi lebih dari 62,5%. Subjek dengan usia lebih dari 5 tahun, sudah pubertas, atau mengalami pubertas prekoks lebih berisiko mengalami gizi lebih dan obesitas. Durasi terapi glukokortikoid berkorelasi sedang ($r=0,668$; $p=0,000$) dengan indeks massa tubuh (IMT), sedangkan dosis terapi tidak menunjukkan korelasi dengan IMT.

Kesimpulan. Prevalensi gizi lebih dan obesitas pada anak HAK adalah 42,9%. Subjek dengan usia lebih dari 5 tahun, sudah pubertas, atau mengalami pubertas prekoks lebih berisiko mengalami gizi lebih dan obesitas. Terdapat korelasi sedang antara durasi terapi glukokortikoid dengan IMT. *Sari Pediatri* 2014;16(3):201-9

Kata kunci: hiperplasia adrenal kongenital, obesitas, karakteristik, terapi glukokortikoid

Alamat korespondensi:

Dr. Ivena Susanti, SpA; Prof. Dr. Jose R.L Batubara, SpA(K), PhD. Divisi Endokrinologi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. Jl. Diponegoro 71, Jakarta. Telp. (021) 3100669. Email: theresia.ivena@gmail.com

Hiperplasia adrenal kongenital (HAK) merupakan kelainan genetik akibat defisiensi enzim yang berperan dalam sintesis kortisol di korteks adrenal. Sekitar

95% kasus disebabkan defisiensi enzim 21-hidroksilase (21-OH) akibat mutasi pada gen *CYP21A2*. Manifestasi klinis HAK akibat defisiensi enzim 21-OH dibedakan menjadi tipe klasik, yaitu *salt-wasting* (SW) dan *simple virilizing* (SV), serta tipe non-klasik (NK) yang dapat asimtomatik atau disertai gejala kelebihan androgen saat dewasa.¹⁻³

Terapi HAK meliputi terapi substitusi hormonal, yaitu glukokortikoid dan mineralokortikoid untuk mencegah krisis adrenal dan menekan sekresi androgen abnormal. Pemantauan terhadap penyakit dan efek samping terapi jangka panjang sangat diperlukan.¹⁻⁴ Sekitar 45% anak HAK mengalami gizi lebih, 16% mengalami obesitas. Volkl dkk⁵ meneliti 89 anak HAK berusia 0,2-17,9 tahun dan mendapatkan indeks massa tubuh (IMT) berada pada rerata nilai simpang baku 0,88, secara signifikan berada di atas 0. Penyebab obesitas pada HAK bersifat multifaktorial, berkaitan dengan terapi glukokortikoid, kepatuhan pengobatan, usia kronologis, keterlambatan usia tulang, kadar leptin serum, penurunan tinggi akhir, obesitas orangtua, dan faktor umum lainnya.⁴⁻⁷ Obesitas meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dan sindrom metabolik.^{5,8,9}

Di Indonesia, belum terdapat data mengenai prevalensi gizi lebih dan obesitas pada anak HAK dan faktor yang terkait, baik dari segi penyakit, terapi, dan faktor umum. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui prevalensi gizi lebih dan obesitas pada anak HAK dan faktor-faktor yang terkait sehingga dapat ditatalaksana lebih lanjut.

Metode

Penelitian desain potong lintang untuk mengetahui prevalensi gizi lebih dan obesitas pada anak HAK serta faktor yang berhubungan. Sampel diperoleh secara konsekutif dari anak HAK yang telah didiagnosis secara klinis dan laboratoris serta menjalani rawat jalan di Poliklinik Endokrinologi IKA FKUI RSCM dan RS lain di Jabodetabek selama periode Maret hingga Juni 2013. Pada setiap subjek dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisis, analisis diet, pemeriksaan kadar 17-OHP, dan penelusuran rekam medis.

Penentuan status gizi dilakukan berdasarkan kurva IMT WHO (*World Health Organization*). Untuk subjek usia 0-5 tahun didiagnosis gizi lebih apabila IMT lebih dari *z-score* 2, obesitas apabila IMT lebih dari *z-score* 3. Untuk usia lebih dari 5 tahun, gizi lebih

Tabel 1. Karakteristik demografi dan klinis subjek (n=49)

Karakteristik	Jumlah	
	n	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	11	22,4
Perempuan	38	77,6
Usia kronologis (tahun)		
0-5	19	38,8
>5	30	61,2
Status pubertas		
Sudah	19	38,8
Belum	30	61,2
Kesesuaian status pubertas		
Sesuai	43	87,8
Prekoks	6	12,2
Terlambat	0	0
Tipe HAK		
<i>Salt wasting</i> (SW)	39	79,6
<i>Non-salt wasting</i> (non-SW)		
<i>Simple virilizing</i> (SV)	9	18,4
Non-klasik	1	2,0
Kontrol metabolik		
<i>Undertreatment</i>	30	61,2
Optimal	19	38,8
<i>Overtreatment</i>	0	0
Status gizi IMT		
0-5 tahun (n=19)		
Buruk	0	0
Kurang	1	2,0
Baik	13	26,5
Berisiko gizi lebih	4	8,2
Lebih	1	2,0
Obesitas	0	0
Lebih dari 5 tahun (n=30)		
Buruk	0	0
Kurang	0	0
Baik	10	20,4
Lebih	11	22,4
Obesitas	9	18,4
Tinggi badan		
Tinggi	0	0
Normal	40	81,6
Pendek	9	18,4
Asupan nutrisi		
Tidak lebih	18	36,7
Lebih	30	62,5
Aktivitas fisis		
Tidak aktif	21	42,9
Aktif	28	57,1

apabila IMT lebih dari *z-score* 1 dan obesitas apabila IMT lebih dari *z-score* 2.^{10,11} Subjek dinyatakan sudah pubertas apabila status pubertas sesuai stadium Tanner 2 atau lebih. Kontrol metabolik dibedakan menjadi buruk (*undertreatment*), optimal, dan *overtreatment*. Kontrol metabolik buruk (*undertreatment*) ditandai dengan virilisasi progresif, interval kunjungan ke klinik lebih dari 6 bulan (untuk pasien berusia kurang dari 12 tahun) atau lebih dari 12 bulan (untuk usia lebih dari 12 tahun), kecepatan pertambahan tinggi badan pada *z-score* lebih dari 2 (diplot pada kurva WHO), kadar 17-OHP berkisar lebih dari 30 nmol/L. Diartikan *overtreatment* apabila didapatkan tanda *Cushingoid*, kecepatan pertambahan tinggi badan pada *z-score* kurang dari -2 (diplot pada kurva WHO), kadar 17-OHP kurang dari 3 nmol/L.^{5,12} Asupan nutrisi dikatakan lebih apabila melebihi *recommended daily allowance* (RDA). Aktivitas fisis dikatakan aktif apabila aktivitas fisis berdasarkan kategori usia memenuhi durasi waktu yang direkomendasikan *Center for Disease Control* (CDC) dan *Australian National Recommendations for Physical Activities in Children*.^{13,14}

Data diolah menggunakan program SPSS 17. Penelitian ini telah mendapat persetujuan Komisi Etik Penelitian FKUI-RSCM.

Hasil

Selama Maret-Juni 2013, terdapat 30 anak HAK yang datang ke Poliklinik Endokrinologi IKA FKUI-RSCM dan 19 lainnya diperoleh melalui kerjasama dengan Yayasan KAHAKI sehingga didapatkan total 49 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sebagian besar subjek berjenis kelamin perempuan (38/49) dengan rasio perempuan:laki-laki adalah 3,5:1 dan median usia 6,1 tahun (rentang: 0,4-18,3 tahun). Sebagian besar subjek (30/49) berusia lebih dari 5 tahun dan belum pubertas (30/49). Terdapat

6/11 anak laki-laki dan 13/38 anak perempuan sudah pubertas. Terdapat 3 anak perempuan dan 3 laki-laki yang mengalami pubertas prekoks dan tidak ada subjek yang mengalami pubertas terlambat.

Sebagian besar subjek (39/49) adalah HAK tipe SW. Tujuhbelas subjek didiagnosis HAK pada usia kurang dari 1 bulan. Kontrol metabolik yang buruk (*undertreatment*) didapatkan pada sebagian besar subjek (30/49). Median IMT subjek adalah 18,1 (rentang: 13,4-30,5) kg/m². Prevalensi subjek dengan gizi lebih dan obesitas adalah 42,9%. Prevalensi gizi lebih dan obesitas lebih tinggi pada usia lebih dari 5 tahun (66,7%) dibandingkan kelompok usia balita (5,3%). Subjek dengan perawakan pendek 9 orang, 4 di antaranya memiliki gizi lebih atau obesitas. Mayoritas subjek (30/49) memiliki asupan nutrisi lebih, yaitu rerata 109,3% RDA (SB 19,9) dan aktif beraktivitas fisis (28/49) (Tabel 1).

Rerata dosis glukokortikoid adalah 17,2 (SB 6,4) mg/m²/hari. Semua subjek mendapatkan hidrokortison. Tigapuluh tujuh subjek mendapatkan mineralokortikoid dengan median dosis 100 (rentang: 50-200) mcg/hari. Usia awal terapi antara 3 hari hingga 13 tahun, median 0,2 tahun. Durasi terapi glukokortikoid antara 0,1 hingga 18,3 tahun, median 5,7 tahun (Tabel 2).

Pasien dengan gizi lebih dan obesitas secara bermakna didapatkan lebih banyak pada kelompok usia lebih dari 5 tahun, sudah pubertas, memiliki status pubertas prekoks, atau mendapatkan asupan nutrisi lebih, dibandingkan kelompok yang tidak gizi lebih dan tidak obesitas (Tabel 3).

Durasi terapi glukokortikoid lebih lama didapatkan pada kelompok gizi lebih dan obesitas. Terdapat korelasi sedang antara durasi terapi glukokortikoid dengan IMT subjek ($r=0,668$; $p=0,000$) (Tabel 4 dan 5).

Pada subjek dengan HAK tipe SW didapatkan usia awal terapi yang lebih dini dibandingkan dengan subjek dengan HAK tipe non-SW (Tabel 6).

Tabel 2. Karakteristik terapi

Karakteristik terapi	Median	Rentang
Dosis glukokortikoid (mg/m ² /hari)	17,4	8-39,5
Dosis mineralokortikoid (mcg/hari, n=37)	100	50-200
Usia awal terapi (tahun)	0,2	0-13
Durasi terapi (tahun)	5,7	0,1-18,3
Kadar 17-OHP (nmol/L)	19	0,2-876

Tabel 3. Hubungan karakteristik klinis dengan status gizi

Karakteristik	Tidak gizi lebih dan tidak obesitas		Gizi lebih dan obesitas		RR (IK 95%)	p [†]
	n	%	n	%		
Jenis kelamin						
Laki-laki	4	36,4	7	63,6	0,33	0,169
Perempuan	24	63,2	14	36,8	(0,08-1,34)	
Usia (tahun)						
0-5	18	94,7	1	5,3	36	0,000
>5	10	33,3	20	66,7	(4,19-309,67)	
Status pubertas						
Sudah	3	15,8	16	84,2	0,04	0,000
Belum	25	83,3	5	16,7	(0,01-0,18)	
Kesesuaian pubertas						
Sesuai	28	65,1	15	34,9	2,87	0,004*
Prekoks	0	0	6	100	(1,91-4,32)	
Tipe HAK						
<i>Salt wasting</i>	23	59	16	41	1,44	0,726*
<i>Non-salt wasting</i>	5	50	5	50	(0,36-5,80)	
Kontrol metabolik						
Optimal	13	68,4	6	31,6	0,46	0,204
<i>Undertreatment</i>	15	50	15	50	(0,14-1,54)	
Asupan nutrisi						
Tidak lebih	16	88,9	2	11,1	12,67	0,001
Lebih	12	38,7	19	61,3	(2,46-65,17)	
Aktivitas fisis						
Aktif	19	67,9	9	32,1	2,82	0,080
Tidak aktif	9	42,9	12	57,1	(0,87-9,10)	

†Uji kai kuadrat

*Uji Fisher

Tabel 4. Hubungan karakteristik terapi dengan status gizi

Karakteristik	Median (rentang)		p
	Tidak gizi lebih dan tidak obesitas	Gizi lebih dan obesitas	
Usia awal terapi (tahun)	0,2 (0-13)	0,2 (0-5)	0,571
Durasi terapi (tahun)	3,7 (0,1-12,3)	7,9 (2,4-18,3)	0,000
Dosis glukokortikoid (mg/m ² /hari)	16,6 (4,8)*	18,1 (8,1)*	0,284
Dosis mineralokortikoid (mcg/hari)	100 (0-150)	100 (0-200)	0,281
Kadar 17-OHP (nmol/L)	27,6 (0,2-763)	19 (0,2-876)	0,649

*Rerata (SB)

Tabel 5. Korelasi antara IMT dengan usia awal terapi, dosis glukokortikoid, durasi terapi, kadar 17-OHP

	IMT	
	Koefisien korelasi (r)	p
Usia awal terapi	0,135	0,356
Dosis glukokortikoid	0,123	0,399
Durasi terapi	0,668	0,000
Kadar 17-OHP	-0,059	0,689

Uji korelasi Spearman

tahun, dan tipe NK usia 7,4 tahun. Keluhan utama terbanyak yang membuat subjek didiagnosis HAK adalah genitalia ambigu (27/49), dengan 17 subjek di antaranya didiagnosis pada usia kurang dari 1 bulan. Di Inggris, Khalid dkk¹⁷ melaporkan bahwa 89% anak HAK didiagnosis dalam 1 bulan pertama kehidupan dengan keluhan utama genitalia ambigu (75%) dan krisis adrenal (25%), 67% krisis adrenal terjadi pada usia di atas 14 hari.

Tabel 6. Hubungan karakteristik klinis dan terapi dengan tipe HAK

Karakteristik	Median (rentang)		p
	<i>Salt wasting</i> (N=39)	<i>Non-salt wasting</i> (N=10)	
IMT (kg/m ²)	17,7 (13,4-30,5)	19,7 (16,8-28)	0,112
Usia awal terapi (tahun)	0,1 (0-4)	2,6 (0-13)	0,002
Dosis glukokortikoid (mg/m ² /hari)	16,7 (6,6)*	19,4 (5,4)*	0,244
Durasi terapi (tahun)	5,1 (0,1-18,3)	7,7 (0,3-12,3)	0,172
Kadar 17-OHP (nmol/L)	19,8 (0,2-876)	17,5 (0,4-574)	0,862

*Rerata (SB)

Pembahasan

Sebagian besar literatur menyatakan bahwa pasien HAK memiliki IMT yang lebih tinggi dibandingkan populasi normal. Obesitas pada HAK dipengaruhi berbagai faktor, yaitu faktor penyakit, terapi glukokortikoid, serta faktor lain seperti yang didapatkan pada populasi bukan HAK. Pada anak HAK di Indonesia, penelitian mengenai karakteristik klinis dan terapi yang berhubungan dengan gizi lebih dan obesitas belum pernah dilakukan sehingga perlu dilakukan penelitian ini.

Rasio perempuan berbanding laki-laki adalah 3,5:1. Hal tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya, yaitu Widodo¹⁵ 3,6:1, Volkl dkk⁸ 1,43:1, dan Cornean dkk⁹ 1,75:1. Diagnosis HAK lebih sering ditegakkan pada anak perempuan karena tampilan klinis yang lebih jelas sehingga cenderung untuk didiagnosis lebih dini.

Terdapat 39 subjek HAK tipe SW (79,6%) dan 10 subjek HAK tipe non-SW (20,4%). Terapi lebih dini dan diagnosis didapatkan subjek tipe SW, yaitu pada median usia 0,1 (rentang: 0-4) tahun dibandingkan tipe non-SW pada median usia 2,5 (rentang: 0-13) tahun. Hal tersebut dapat terjadi karena pada tipe SW terjadi krisis adrenal pada usia bayi. Manoli dkk¹⁶ mendapatkan bahwa subjek tipe SW didiagnosis pada rerata usia kurang dari 2 bulan, tipe SV pada usia 3,8

Gangguan pubertas pada anak HAK dapat berupa pubertas prekoks maupun pubertas terlambat. Pubertas prekoks diklasifikasikan menjadi pubertas prekoks sentral dan perifer yang dapat terjadi pada pasien HAK yang terlambat didiagnosis atau dalam waktu lama memiliki kontrol metabolik yang buruk.^{2,18} Pada penelitian ini, 19 dari 49 subjek sudah pubertas dengan status pubertas sebagian besar sesuai usianya. Hanya 6 subjek yang mengalami pubertas prekoks, terdiri atas 3 anak perempuan dan 3 laki-laki; 5 subjek dengan HAK tipe SW dan 1 non-SW. Lima subjek yang mengalami pubertas prekoks memiliki kontrol metabolik yang buruk. Pubertas terlambat dapat terjadi akibat hiperandrogen yang memengaruhi aksis hipotalamus-hipofisis-gonad sehingga menyebabkan siklus ovulasi ireguler dan terbentuknya kista ovarium.¹⁻⁴ Pada penelitian ini, tidak ada subjek yang mengalami pubertas terlambat.

Sebagian besar subjek memiliki perawakan normal, tetapi terdapat 9 subjek dengan perawakan pendek dan tidak ada subjek dengan perawakan tinggi. Perawakan pendek ini tidak berhubungan dengan tipe HAK, dosis glukokortikoid, usia awal terapi, dan kesesuaian status pubertas. Etiologi perawakan pendek mungkin akibat familial karena tinggi anak masih berada dalam rentang tinggi potensi genetik. Meta-analisis oleh Eugster

dkk¹⁹ mendapatkan rerata tinggi akhir subjek HAK lebih rendah 1,34 SB dibandingkan populasi normal (lebih pendek 1,24 SB pada perempuan dan 1,57 SB pada laki-laki). Tinggi akhir yang pendek dapat terjadi karena pertumbuhan yang cepat dan penutupan dini epifisis akibat kelebihan androgen. Faktor lain yang berpengaruh terhadap gangguan pertumbuhan pada anak HAK adalah keterlambatan terapi, kepatuhan pengobatan yang buruk, dosis glukokortikoid yang berlebihan, dan pubertas prekoks.^{16,18,20}

Sebagian besar subjek penelitian memiliki status gizi baik (45,8%), selanjutnya berisiko gizi lebih (32,7%) dan obesitas (18,4%). Anak dengan HAK cenderung memiliki IMT tinggi karena rasio massa lemak dibanding massa bebas lemak lebih tinggi dibandingkan anak normal, serta adanya peningkatan kadar leptin dan resistensi insulin seperti dilaporkan pada penelitian Charmandari dkk.²¹ Anak HAK dengan kontrol metabolik yang buruk juga cenderung mempunyai tinggi akhir yang lebih pendek.^{4,22} Tinggi akhir yang berkurang dengan disertai peningkatan berat badan akan meningkatkan nilai IMT.

Semua pasien HAK mendapatkan hidrokortison. Dosis rerata glukokortikoid yang diberikan adalah 17,2 (SB 6,4) mg/m²/hari. Dosis tersebut lebih tinggi dibandingkan panduan tata laksana HAK, yaitu 10-15 mg/m²/hari.^{10,23} Pemantauan terapi pada pasien HAK seharusnya berdasarkan manifestasi klinis, kurva pertumbuhan, usia tulang, dan kadar 17-OHP.¹⁻⁴ Keterbatasan biaya menyebabkan pemeriksaan tersebut tidak rutin dikerjakan oleh sebagian besar pasien sehingga dapat menghasilkan kontrol metabolik yang buruk.

Median durasi terapi adalah 5,7 (rentang: 0,1-18,3) tahun. Perbedaan median durasi terapi terjadi karena adanya perbedaan tipe HAK dan median usia awal terapi (0,2 tahun). Terdapat 37 subjek yang mendapatkan mineralokortikoid dengan median dosis adalah 100 mcg (rentang: 50-200 mcg/hari). Dua dari 10 anak tipe non-SW mendapatkan mineralokortikoid dengan dosis 50 mcg/hari. Mineralokortikoid (fludrokortison) dapat diberikan pada anak HAK tipe non-SW karena memiliki efek glukokortikoid sehingga berperan dalam substitusi kortisol dan menekan kadar androgen.²⁴

Prevalensi gizi lebih dan obesitas pada kelompok balita adalah 5,3%. Angka tersebut lebih rendah apabila dibandingkan dengan data Riskesdas 2010,²⁵ padahal anak HAK lebih berisiko mengalami gizi

lebih dan obesitas. Hal tersebut dapat terjadi karena pengambilan sampel secara konsekutif sehingga tidak didapatkan distribusi usia yang merata. Sebaliknya, prevalensi gizi lebih dan obesitas kelompok usia lebih dari 5 tahun menunjukkan angka lebih tinggi dibandingkan data Riskesdas 2010.²⁵ Pada penelitian ini, pasien berusia lebih dari 5 tahun lebih berisiko mengalami gizi lebih dan obesitas dibandingkan pasien balita. Finkielstain dkk²⁶ menyatakan 35% anak HAK mengalami obesitas. Angka tersebut lebih tinggi 2 kali lipat dibandingkan prevalensi obesitas pada populasi Amerika Serikat (17%). Prevalensi obesitas (18,4%) juga lebih tinggi dibandingkan penelitian Volkl dkk⁵ (16%). Pada anak HAK, Cornean dkk⁹ menyatakan *adiposity rebound* terjadi pada usia yang lebih muda (1,7 tahun) dibandingkan populasi normal yang mengalami *adiposity rebound* (5,5 tahun). Hal tersebut menyebabkan anak HAK pada usia 2,5-5,5 tahun mengalami peningkatan IMT, tebal lipat kulit, dan massa lemak yang bermakna.⁹

Pasien yang sudah mengalami pubertas, termasuk pasien dengan pubertas prekoks, lebih berisiko mengalami gizi lebih dan obesitas. Studi oleh Ngunyen dkk²⁰ menegaskan hubungan antara nilai IMT dengan usia menars yang lebih dini (7,2-9,1 tahun). Pada penelitian ini, di antara 6 subjek yang mengalami pubertas prekoks, 3 memiliki status gizi obesitas dan 3 gizi lebih.

Pada penelitian ini, tipe HAK, usia awal terapi, kontrol metabolik, dan dosis glukokortikoid tidak berhubungan dengan status gizi. Hubungan antara tipe HAK dengan status gizi diteliti oleh Goncalves dkk²⁷ yang menyatakan bahwa IMT, lingkaran pinggang, lingkaran lengan atas, dan persentase massa lemak yang lebih tinggi pada pasien HAK tipe SV dibandingkan HAK tipe SW. Goncalves²⁷ juga melakukan evaluasi antropometri menggunakan DEXA terhadap 28 anak HAK dibandingkan dengan kontrol dan mendapatkan pasien HAK tipe SV mempunyai nilai IMT dan persentase massa lemak yang lebih tinggi baik sebelum atau setelah pubertas. Penelitian ini menunjukkan hasil yang berbeda karena sebagian besar subjek memiliki kepatuhan pengobatan yang buruk.

Pada kelompok dengan gizi lebih dan obesitas didapatkan median durasi terapi yang lebih panjang dibandingkan kelompok tidak gizi lebih dan tidak obesitas. Durasi terapi menunjukkan korelasi sedang. Sementara itu, dosis glukokortikoid tidak menunjukkan

korelasi dengan IMT, tetapi pada kelompok gizi lebih dan obesitas didapatkan rerata dosis glukokortikoid yang lebih tinggi dibandingkan kelompok tidak gizi lebih dan tidak obesitas. Studi awal Knorr dan de Lienau²⁸ menyatakan korelasi bermakna antara terapi hidrokortison *overtreatment* pada 2 tahun pertama kehidupan dengan obesitas pada dewasa muda. Volkl dkk⁵ juga melaporkan korelasi positif antara dosis hidrokortison dengan kenaikan IMT. Massa lemak yang tinggi berkaitan dengan efek glukokortikoid jangka panjang, sementara peningkatan massa bebas lemak dan resistensi insulin mengindikasikan efek kelebihan androgen jangka panjang.²⁹

Kontrol metabolik tidak menunjukkan hubungan dengan status gizi. Mnif dkk⁴ juga melaporkan obesitas pada berbagai status kontrol metabolik, yaitu 1 pasien dengan *overtreatment* dan 7 pasien *undertreatment*. Pemeriksaan lanjutan menggunakan DEXA menunjukkan peningkatan massa lemak tubuh terutama pada pasien *undertreatment*.⁴ Faktor lain yang tidak diteliti adalah kadar testosteron dan leptin yang berkorelasi positif terhadap kejadian obesitas pada pasien HAK.^{8,30,31}

Faktor lain yang berkaitan dengan gizi lebih dan obesitas adalah asupan nutrisi dan aktivitas fisis. Asupan nutrisi yang berlebihan berhubungan dengan terjadinya gizi lebih dan obesitas. Sebagian besar subjek (62,5%) mendapatkan asupan nutrisi yang melebihi RDA. Rerata persentase asupan nutrisi 117,3% pada kelompok gizi lebih dan obesitas. Asupan nutrisi yang berlebihan ini menyebabkan gizi lebih dan obesitas pada anak HAK. Tidak didapatkan hubungan antara aktivitas fisis dengan gizi lebih dan obesitas. Meskipun demikian, sebagian besar subjek dengan gizi lebih dan obesitas memiliki aktivitas fisis yang tidak aktif. Padahal, Ekelund dkk³² mengatakan dalam studi observasionalnya bahwa aktivitas fisis dapat menurunkan IMT.

Ketidaklengkapan data rekam medis, termasuk riwayat penyakit, status antropometris (berat dan tinggi badan), kurva pertumbuhan, dosis glukokortikoid dan mineralokortikoid yang diberikan menjadi keterbatasan penelitian. Pada pengisian kuesioner terdapat kelemahan, berupa *recall bias* mengenai riwayat penyakit pasien. *Recall bias* didapatkan juga dalam analisis diet. Faktor genetik-konstitusional, tingkat sosial ekonomi keluarga, berat lahir, dan asupan nutrisi perinatal tidak dievaluasi sehingga dapat menjadi faktor perancu hubungan antar variabel yang diteliti.

Kesimpulan

Prevalensi gizi lebih dan obesitas pada anak HAK 42,9%. Pada usia balita, prevalensi gizi lebih dan obesitas 5,3%, sedangkan pada usia lebih dari 5 tahun 66,7%. Mayoritas subjek berjenis kelamin perempuan, berusia lebih dari 5 tahun, memiliki asupan nutrisi lebih, dan aktif beraktivitas fisis. Mayoritas subjek adalah HAK tipe SW, belum pubertas, dan terdapat 6 dari 19 anak yang sudah pubertas mengalami pubertas prekoks. Median usia awal terapi 0,2 tahun (rentang: 0-13) tahun dan median durasi terapi 5,7 (rentang: 0,1-18,3) tahun. Rerata dosis glukokortikoid 17,2 (SB 6,4) mg/m²/hari. Sebagian besar subjek dengan kontrol metabolik *undertreatment*, sesuai dengan kadar 17-OHP pada median 19 (rentang: 0,2-876) nmol/L. Terdapat korelasi sedang antara durasi terapi dengan IMT subjek ($r=0,668$; $p=0,000$). Subjek dengan usia lebih dari 5 tahun, sudah pubertas, mengalami pubertas prekoks, atau mendapatkan asupan nutrisi lebih berisiko mengalami gizi lebih dan obesitas. Tidak terdapat hubungan antara jenis kelamin, aktivitas fisis, tipe HAK, usia awal terapi, dosis glukokortikoid, kontrol metabolik dengan gizi lebih dan obesitas pada anak HAK.

Daftar pustaka

1. American Academy of Pediatrics. Technical report: congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 2000;106:1511-8.
2. Pulungan AB, Siregar CD, Aditiawati, Soenggoro EP, Triningsih E, Suryawan IWB, dkk. Korteks adrenal dan gangguannya. Dalam: Batubara JRL, Tridjaja B, Pulungan AB, penyunting. Buku ajar endokrinologi anak. Edisi ke-1. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia;2010.h.251-95.
3. 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.
4. Mnif MF, Kamoun M, Mnif F, Charfi N, Kallel N. Long-term outcome of patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Am J Med Sci* 2012;20:1-10.
5. Volkl TM, Simm D, Beier C, Dorr HG. Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal

- hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 2006;117:98-105.
6. Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, dkk. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5110-21.
 7. Reisch N, Arlt W, Krone N. Health problems in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res Paediatr* 2011;76:73-85.
 8. Volkl TM, Simm D, Korner A, Rascher W, Kiess W, Kratzsch J, dkk. Does an altered leptin axis play a role in obesity among children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency? *Eur J Endocrinol* 2009;160:239-47.
 9. Cornean RE, Hindmarch PC, Brook CG. Obesity in 21-hydroxylase deficient patients. *Arch Dis Child* 1998;78:261-3.
 10. de Onis M, Onyango A, Borghi E, Siyam A, Pinol A, Garza C, dkk. WHO child growth standards method and development. France: WHO; 2006.h.229-62.
 11. de Onis, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull WHO* 2007;85:660-5.
 12. Dauber A, Kellogg M, Majzoub JA. Monitoring of therapy in congenital adrenal hyperplasia. *Clin Chemist* 2010;56:1245-51.
 13. Centers for Disease Control and Prevention. The physical activity guidelines for children and adolescents. Diakses pada tanggal 17 Februari 2013. Diunduh dari: <http://www.cdc.gov/physicalactivity/everyone/guidelines/children.html>.
 14. Australian Government Department of Health and Ageing. National recommendations for physical activities in children. Diakses pada tanggal 17 Februari 2013. Diunduh dari: http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/health-pubhlth-strateg-phys-act-guidelines#rec_0_18.
 15. Widodo AD. Karakteristik densitas tulang anak dengan hiperplasia adrenal kongenital yang mendapat terapi glukokortikoid, tesis. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2010.
 16. Manoli I, Gantenbein K, Voutetakis A, Christidi MM, Voutetakis D. Early growth, pubertal development, body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: factors influencing the outcome. *Clin Endocrinol* 2002;57:669-76.
 17. Khalid JM, Oerton JM, Dezateux C, Hindmarsh PC, Kelnar CJ, Knowles RL. Incidence and clinical features of congenital adrenal hyperplasia in Great Britain. *Arch Dis Child*. 2012;97:101-6.
 18. Carel JC, Leger J. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008;358-2366-77.
 19. Eugster EA, Dimeglio LA, Wright JC, Freidenber GR, Seshadri R, Pescovitz OH. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. *J Pediatr* 2001;138:26-32.
 20. Ngunyen ATT, Brown JJ, Warne GL. Growth in congenital adrenal hyperplasia. *Indian J Pediatr* 2006;73:89-93.
 21. Charmandari E, Weise M, Bornstein SR, Eisenhofer G, Keil MF, Chrousos GP, dkk. Children with classic congenital adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potential clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2114-20.
 22. Mooij CF, Kroese JM, Claahsen-van der Grinten H, Tack CJ, Hermus ARMM. Unfavourable trends in cardiovascular and metabolic risk in paediatric and adult patients with congenital adrenal hyperplasia?. *Clin Endocrinol* 2010;73:137-46.
 23. Joint LWPES/ESPE CAH Working Group 2002. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Pediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4048-53.
 24. Claahsen-van der Grinten HL, Stikkelbroeck NMML, Otten BJ, Hermus ARMM. Congenital adrenal hyperplasia-pharmacologic interventions from the prenatal phase to adulthood. *Pharmacol Ther* 2011;132:1-14.
 25. Depkes RI. Riset kesehatan dasar 2010. Diakses pada tanggal 5 Januari 2013. Diunduh dari: http://www.litbang.depkes.go.id/sites/download/buku_laporan/lapnas_risikesdas2010/Laporan_risikesdas_2010.pdf.
 26. Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N, Nishitani M, Ryzin CV, Hill SC, dkk. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1-10.
 27. Goncalves EM, de Lemos-Marini SHV, de Mello MP, Baptista MT, D'Souza-Li LF, Baldin AD, dkk. Impairment in anthropometric parameters and body composition in females with classical 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22:519-29.
 28. Knorr D, de Lienau H. Persistent obesity and short final height after corticoid overtreatment for congenital adrenal hyperplasia (CAH) in infancy. *Acta Paediatr Japon* 1988;30:89-92.
 29. Williams RM, Deeb A, Ongt KK, Bich W, Murgatroyd

- PR, Hughes IA, dkk. Insulin sensitivity and body composition in children with classical and nonclassical congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol* 2010;72:155-60.
30. Volkl TMK, Simm D, Komer A, Kiess W, Kratzsch J, Dorr HG. Adiponectin levels are high in children with classic congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr* 2009;98:885-91.
31. Hui JZ, Jun Y, Man NZ, Chang QL, Min X, Xue JL, dkk. Metabolic disorders in newly diagnosed young adult female patients with simple virilizing 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine* 2010;38:260-5.
32. Ekelund U, Sardinha LB, Anderssen SA, Harro M, Franks PW, Brage S, dkk. Associations between objectively assessed physical activity and indicators of body fatness in 9-to 10-y-old European children: a population-based study from 4 distinct regions in Europe (the European Youth Heart Study). *Am J Clin Nutr* 2004;80:584-90.