

## ABSTRACT

**Background:** Limited data and late identification of male congenital adrenal hyperplasia (CAH) patients due to 21-hydroxylase deficiency (21OHD) pose a significant concern. Furthermore, male 21OHD patients' long-term complication was infertility mainly caused by testicular adrenal rest tumors (TART) that have not been reported in Indonesia, highlighting the importance of this study.

**Objective:** This study aims to find the prevalence, genotype, hormonal profile, and bone age advancement in Indonesian male patients with 21OHD.

**Methods:** A cross-sectional study was conducted on male patients with 21OHD aged 0–18 (n=20). Medical records data collection, physical examination, scrotal ultrasonography (US) examination, hormonal investigation (17-hydroxyprogesterone (17-OHP), androstenedione, testosterone, inhibin B, FSH, and LH concentrations, and calculated androstenedione and testosterone ratio (A/T Ratio)), and genetic analysis were conducted.

**Results:** Five out of twenty patients had TART (25%). Patients with TART were significantly older ( $p=0.040$ ) and mostly in puberty ( $p=0.014$ ). All patients were genetically confirmed with 21OHD and had pathogenic variants associated with 0% and 0-1% residual enzymatic activity. Significantly lower fludrocortisone dose ( $p=0.046$ ), elevated androstenedione concentration ( $p=0.029$ ), and higher bone age advancement ( $p=0.008$ ) were found in patients with TART than those without TART.

**Conclusion:** TART were found in 25% of male patients with 21OHD in Indonesia, with all patients having severe pathogenic variants. Older age, puberty, lower fludrocortisone dose, elevated androstenedione concentration, and bone age advancement are factors associated with TART.

**Keywords:** Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH), 21-Hydroxylase Deficiency (21OHD), Testicular Adrenal Rest Tumors (TART).

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Keterbatasan data dan keterlambatan identifikasi pasien hiperplasia adrenal kongenital (HAK) akibat defisiensi 21-hidroksilase (*21OHD*) pada laki-laki menimbulkan kekhawatiran yang signifikan. Selain itu, komplikasi jangka panjang yang dapat dialami pasien laki-laki dengan *21OHD* adalah infertilitas yang terutama disebabkan oleh *testicular adrenal rest tumors* (TART) yang belum pernah dilaporkan di Indonesia, sehingga menyoroti pentingnya penelitian ini.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi, genotipe, profil hormonal, dan kemajuan usia tulang pada pasien laki-laki di Indonesia dengan *21OHD*.

**Metode:** Penelitian *cross-sectional* dilakukan pada pasien laki-laki dengan *21OHD* berusia 0–18 tahun ( $n=20$ ). Pengumpulan data rekam medis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan ultrasonografi skrotal (*US*), pemeriksaan hormonal (17-hidroksiprogesteron (17-OHP), androstenedion, testosteron, inhibin B, FSH, dan LH, serta menghitung rasio androstenedion dan testosteron (A/T)), dan analisis genetik telah dilakukan.

**Hasil:** Lima dari dua puluh pasien menderita TART (25%). Pasien dengan TART secara signifikan berusia lebih tua ( $p=0,040$ ) dan sebagian besar berada pada masa pubertas ( $p=0,014$ ). Semua pasien telah terkonfirmasi secara genetik dengan *21OHD* dan memiliki varian patogenik yang berhubungan dengan aktivitas enzim 0% dan 0-1%. Dosis fludrokortison yang lebih rendah ( $p=0,046$ ), peningkatan konsentrasi androstenedion ( $p=0,029$ ), dan peningkatan usia tulang yang lebih tinggi ( $p=0,008$ ) secara signifikan ditemukan pada pasien dengan TART dibandingkan pasien tanpa TART.

**Kesimpulan:** TART ditemukan pada 25% pasien laki-laki dengan *21OHD* di Indonesia, dan seluruh pasien memiliki varian patogenik yang berat. Usia yang lebih tua, pubertas, dosis fludrokortison yang lebih rendah, peningkatan konsentrasi androstenedion, dan peningkatan usia tulang merupakan faktor yang berhubungan dengan TART.

**Kata Kunci:** Hiperplasia Adrenal Kongenital (HAK), Defisiensi 21-Hidroksilase (*21OHD*), *Testicular Adrenal Rest Tumors* (TART).