

GNRH AGONIS

DALAM PRAKTIK TEKNOLOGI REPRODUKSI BERBANTU SEHARI-HARI

TIM PENULIS

Dr. dr. Binarwan Halim, M.Ked(OG), M.KM, SpOG, Subsp. FER, FICS

dr. Hilma Putri Lubis, M.Ked(OG), SpOG, Subsp. FER

dr. Yudha Sudewo, M.Ked(OG), SpOG, Subsp. FER

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat karunia-Nya sehingga masih diberikan kesehatan untuk menyelesaikan pembuatan buku dengan judul “GnRH Agonis dalam Praktek Teknologi Reproduksi Berbantu Sehari-hari”.

GnRH agonis adalah hormon yang diproduksi di hipotalamus, sebuah bagian dari otak, dan berperan dalam mengatur pelepasan hormon-hormon reproduksi seperti LH (*luteinizing hormone*) dan FSH (*follicle-stimulating hormone*) dari kelenjar pituitari.

GnRH agonis saat ini telah digunakan dalam bidang reproduksi yaitu sebagai stimulasi ovarium terkendali, trigger (pemicu ovulasi), pendukung fase luteal, preservasi fertilitas, dan penyakit terkait hormon (mioma uteri, adenomyosis, endometriosis dan menopause).

Buku ini merupakan rangkuman dari penggunaan GnRH agonis pada teknologi reproduksi berbantu sehari-hari yaitu penggunaan GnRH agonis pada *long-protocol* stimulasi ovarium, flare-up protocol, protokol Stop GnRH-Agonis/Antagonis IVF, pemicu ovulasi (trigger), double dan dual trigger, protocol down regulation artificial cycle pada frozen embryo cycle, dan penyokong fase luteal.

Tidak lupa kami sampaikan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan buku ini yang tidak dapat kami sampaikan satu per satu. Kami menyadari bahwa buku ini masih jauh dari kesempurnaan sehingga saran yang membangun sangat diharapkan.

Akhir kata kami ucapkan puji syukur serta kami berharap buku ini dapat bermanfaat bagi semua pembaca.

Medan, April 2024

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR SINGKATAN	xi
BAB I. Pengenalan dan Farmakologi GnRH agonis	1
1. Pendahuluan	1
1.1 Definisi	1
1.2 Sejarah & Pengembangan	3
2. Susunan Kimiawi	6
2.1 Triptorelin	6
2.2 Leuprorelin	7
2.3 Buserelin	9
2.4 Nafarelin	10
2.5 Histrelin	11
2.6 Goserelin	12
2.7 Modifikasi Struktural GnRH Agonis	13
3. Farmakologi	14
3.1 Indikasi	16
3.2 Kontraindikasi	17
3.3 Posologi	18
3.3.1 Central Precocious Puberty	19
3.3.2 Mioma Uteri	20
3.3.3 Endometriosis	21
3.3.4 Adenomyosis	23

3.3.5 Kanker Prostat	25
3.3.6 Kanker Payudara	26
3.4 Follow Up	26
3.5 Farmakodinamik	27
3.6 Mekanisme Kerja	29
3.7 Farmakokinetik	32
3.8 Interaksi Obat	37
3.9 Peringatan dan Pencegahan	40
4. Efek Samping	41
5. Kesimpulan	50

BAB II. Penggunaan GnRh Agonis Sebagai Uji

Diagnostik 64

2.1 GAST	67
2.2 Gonadotropin-dependent Precocious Puberty	68
2.3 Gonadotropin-independent Precocious Puberty .	71
2.4 Pubertal variants in patients with isolated signs of puberty without underlying pathology	71
2.5 Keterbatasan GnRH	72
2.6 Kesimpulan	73

BAB III. Penggunaan GnRh Agonist Untuk Long

Protocol Stimulasi Ovarium 77

3.1 GnRH Analog	78
3.2 Perbandingan Protokol GnRH agonist dengan antagonis	80
3.3 Penggunaan Protokol GnRH agonist pada kelompok pasien	82
3.4 Mekanisme Kerja	85
3.5 Berbagai Sediaan GnRH Agonis	86

3.6 Berbagai Jenis Cara Pemberian GnRH agonist	87
3.7 Keuntungan dan Kerugian	90
BAB IV. Penggunaan GnRH Agonis Untuk Protokol Flare Up	99
4.1 Protokol Standard-dose Flare-up.....	100
4.2 Protokol Micro-dose flare up	100
4.3 Protokol Ultrashort Flare GnRH-agonis.....	103
4.4 Protokol Modified Flare-up	106
BAB V. Protokol Stop GnRH-Agonis/Antagonis IVF	111
5.1 Latar Belakang	111
5.2 Protokol Stop GnRH agonis/GnRH antagonis	111
5.3 Kesimpulan	116
BAB VI. Penggunaan GnRH Agonis Untuk Pematangan (Triggering).....	121
6.1 GnRH Agonis sebagai pemicu	122
6.2 Lonjakan GnRH vs Lonjakan LH alami	124
6.3 Manfaat GnRH Agonis sebagai Pemicu	124
6.4 Peran GnRH Agonis sebagai pemicu	126
6.5 Evidence Penggunaan GnRH Sebagai Pemicu	128
BAB VII. Penggunaan GnRH Agonis Pada Dual Trigger	136
7.1 <i>Dual Trigger</i> pada <i>Normal Responder</i>	138
7.2 <i>Dual Trigger</i> pada <i>Poor Ovarium Response</i>	140
7.3 <i>Dual Trigger</i> pada <i>Poor Responder</i>	141
7.4 <i>Dual Trigger</i> pada <i>High Responder</i>	143

BAB VIII. Penggunaan GnRH Agonis Pada <i>Double Trigger</i>	149
8.1 <i>Double Trigger</i> pada Riwayat dengan Proporsi jumlah oosit yang rendah	149
8.2 <i>Double Trigger</i> pada <i>Poor Responder</i>	151
BAB IX. Penggunaan GnRH Agonis Untuk Protokol Down Regulation Artificial Cycle Pada Pasien Frozen Embryo Cycle	155
9.1 Embryo Transfer	155
9.2 Frozen Embryo Transfer	156
9.3 Protokol Artificial Cycle pada Pasien Frozen Embryo Cycle	158
Bab X. Penggunaan GnRH Agonis Dalam Penyokong Fase Luteal	169
10.1 Latar Belakang	169
10.2 Indikasi	171
10.3 Pemilihan Pasien yang Tepat	172
10.4 Protokol Penggunaan GnRH Agonis	174
10.5 Efikasi dan Keamanan GnRH Agonis	178
10.6 Perbandingan dengan Terapi Alternatif	182
10.7 Kesimpulan	186

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Ikhtisar GnRH analog dalam aplikasi klinis untuk reproduksi dan Penyakit terkait hormon.....	2
Gambar 2. Struktur kimia triptorelin.....	6
Gambar 3. Struktur kimia leuprorelin	7
Gambar 4. Struktur kimia buserelin	9
Gambar 5. Struktur kimia nafarelin.....	10
Gambar 6. Struktur kimia histrelin.....	11
Gambar 7. Struktur kimia goserelin	12
Gambar 8. Modifikasi structural GnRH yang mengarah pada GnRH agonis.....	14
Gambar 9. Potensi relatif dihitung berdasarkan nilai C50 yang diukur dalam sel yang mengekspresikan reseptor GnRH manusia..	23
Gambar 10. Tingkat rata-rata LH selama & setelah pengobatan dengan 2 rejimen triptorelin.....	24
Gambar 11. Kadar rata-rata FSH selama dan setelah pengobatan dengan 2 rejimen triptorelin.....	24
Gambar 12. Tingkat rata-rata E2 selama dan setelah pengobatan dengan 2 rejimen triptorelin.....	25
Gambar 13. Aksi mekanisme GnRH Agonis	29
Gambar 14. Berbagai Protokol GnRH Agonist	88
Gambar 15. GnRH Agonist downregulation protocol	89
Gambar 16. Short flare GnRH Agonist protocol	89
Gambar 17. OCP-micro-dose- flare protocol	101
Gambar 18. Skema Protokol Mirodose Flare	102
Gambar 19. Protokol Ultrashort flare GnRH agonist	105
Gambar 20. Protokol Stop GnRH-agonist	112

Gambar 21. Berbagai Pilihan untuk memicu pematangan oosti	121
Gambar 22. Perbandingan Pemicu Ovulasi	123
Gambar 23. Mempertimbangkan penggunaan GnRH-A untuk mencegah OHSS	128
Gambar 24. Skema Dual Trigger	139
Gambar 25. Pemicu ovulasi dengan GnRH agonis dan hCG pada pasien tanpa risiko OHSS berat.	151
Gambar 26. Skema Pemicu ovulasi dengan GnRH agonis dan hCG (Double Trigger)	152
Gambar 27. Skema Panduan HFC untuk Dual Trigger dan Double trigger.....	153
Gambar 28. Ilustrasi Non Down Regulation Siklus Artifisial Transfer Embryo	160
Gambar 29. Down Regulation Siklus Artifisial	162
Gambar 30. Ilustrasi Down Regulation Siklus Artifisial Transfer Embryo with Ultra Long GnRH Agonis	164
Gambar 31. Skema regimen penyuntikan GnRH agonis baik dosis tunggal dan dosis multipel sebagai penyokong fase luteal.....	177

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Jenis GnRH agonis & penggunaannya	15
Tabel 2.	GnRH agonis	19
Tabel 3.	GnRH, Potensi Relatif GnRH agonis, Rute Pemberian, dan Regimen Dosis mioma uteri	20
Tabel 4.	Percobaan acak prospektif terpilih yang mengevaluasi GnRH _a sebagai terapi untuk endometriosis bergejala	21
Tabel 5.	Urutan asam amino GnRH agonis vs GnRH alami	23
Tabel 6.	Frekuensi dosis obat GnRH agonis untuk kanker prostat.....	25
Tabel 7.	Administrasi GnRH Agonis untuk Kanker Payudara	26
Tabel 8.	Absorpsi GnRH Agonis (DrugBank)	32
Tabel 9.	Volume Distribusi GnRH Agonis	33
Tabel 10.	Pengikatan protein GnRH Agonis	33
Tabel 11.	Metabolisme GnRH Agonis.....	34
Tabel 12.	Rute eliminasi GnRH Agonis	34
Tabel 13.	Waktu paruh Agonis	35
Tabel 14.	Klirens GnRH Agonis	35
Tabel 15.	Toksitas GnRH Agonis	36
Tabel 16.	Peringatan dan Pencegahan untuk GnRH Agonis.....	40
Tabel 17.	Beberapa contoh GnRH analog	79
Tabel 18.	Detail GnRH agonis sebagai pemicu (trigger).....	125

Tabel 19. Indikasi peralihan protokol embryo transfer menjadi siklus beku	156
Tabel 20. Protokol persiapan endometrium untuk transfer embrio beku (FET)	157

DAFTAR SINGKATAN

2PN	: oosit <i>two pronuclei</i>
ABT	: add-back therapy
ADT	: androgen deprivation therapy
BMI-SDS	: Body <i>mass index</i> standard deviation score
CAH	: hiperplasia adrenal kongenital
CCP	: Central precocious puberty
CL	: corpus luteum
CVD	: cardiovascular disease
DOR	: <i>diminished ovarian reserve</i>
GAST	: <i>Gonadotrophin agonist stimulation test</i>
GnRH	: <i>Gonadotrophin-releasing hormone</i>
LBR	: <i>live birth rate</i>
LH	: <i>Luteinizing Hormone</i>
EFS	: <i>empty follicle syndrome</i>
FAH	: <i>Final Adult Height</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
FSH	: <i>Follicle-Stimulating Hormone</i>
hCG	: human chorionic gonadotropin
ICSI	: <i>Intra Cytoplasmic Sperm Injection</i>
IMT	: Indeks Massa Tubuh
IVF	: in vitro fertilisasi
MIMS	: metadon, moksifloksasin, antipsikotik
PCa	: Prostate cancer
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
PMDD	: gangguan disforik pramenstruasi
PMN	: Peripheral blood mononuclear cells
PMS	: Sindrom pramenstruasi
POR	: <i>Poor Ovarian Response</i>

OHSS	: <i>ovarian hyperstimulation syndrome</i>
SAS	: short agonist stop
SOPK	: penderita sindroma ovarium polikistik
SSRI	: Penghambat Reuptake Serotonin Selektif
TQE	: <i>Top-Quality Embryo</i>
VOT	: tumor ovarium virilisasi

BAB I

PENGENALAN DAN FARMAKOLOGI

GnRH AGONIS

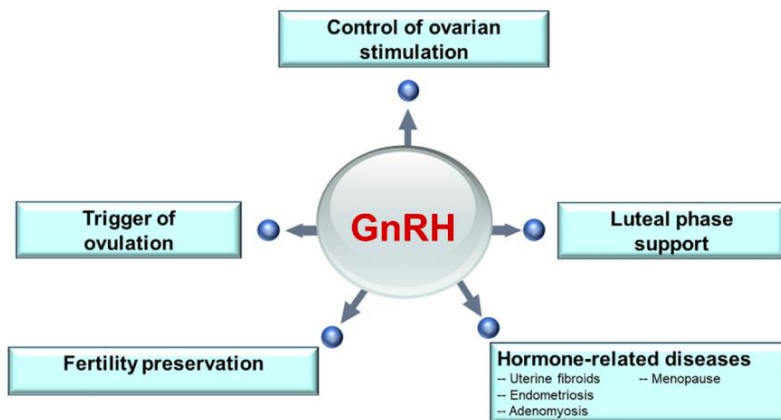
1. Pendahuluan

1.1. Definisi

Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) adalah hormon yang diproduksi di hipotalamus, sebuah bagian dari otak, dan berperan dalam mengatur pelepasan hormon-hormon reproduksi seperti LH (*Luteinizing Hormone*) dan FSH (*Follicle-Stimulating Hormone*) dari kelenjar pituitari. Beberapa dari agen ini juga digunakan untuk mengobati kondisi jinak yang responsif terhadap penghambatan hormonal seperti endometriosis, fibroid rahim, pubertas dini, dan infertilitas.^{1,2}

GnRH agonis berasal dari GnRH asli dengan substitusi asam amino yang menghasilkan agonis tahan terhadap degradasi dan meningkatkan waktu tempuhnya. Peran GnRH analog dalam penyakit terkait hormon menyangkut kontrol simulasi ovarium, pemicu ovulasi, dukungan fase luteal, pelestarian kesuburan, penyakit berkaitan dengan hormone seperti fibroid rahim, endometriosis, adenomiosis, menopause. Analog GnRH bekerja dengan cara menonaktifkan indung telur untuk sementara waktu, ovarium dapat dinonaktifkan untuk terapi dan uji coba terapi pada berbagai kondisi, tetapi tidak terbatas pada subfertilitas, endometriosis, adenomiosis, leiomioma uterus, pubertas sebelum waktunya, gangguan disforia pramenstruasi, nyeri panggul kronik, atau pencegahan perdarahan menstruasi pada situasi klinis khusus.

Farmakologi adalah ilmu tentang obat-obatan dan pengobatan, termasuk komposisi, farmakokinetik, penggunaan terapeutik, dan toksikologi. Lebih khusus lagi, tentang interaksi yang terjadi antara organisme hidup dan bahan kimia yang mempengaruhi fungsi biokimia normal atau abnormal. Farmakologi GnRH agonis mengacu pada studi tentang cara kerja dan dampak obat-obatan dalam kelas GnRH agonis terhadap sistem reproduksi manusia. Obat-obatan dalam kelas GnRH agonis meniru aksi hormon ini dan digunakan untuk mengatur fungsi reproduksi dalam berbagai kondisi medis. Hal ini penting untuk dipahami oleh para profesional kesehatan yang meresepkan atau merawat pasien yang menerima obat ini. Pemahaman yang baik tentang cara kerja obat membantu dalam pemilihan dan pemantauan pengobatan yang efektif serta mengelola efek samping yang mungkin timbul.



Gambar 1. Ikhtisar GnRH analog dalam aplikasi klinis untuk reproduksi dan penyakit terkait hormon¹

1.2. Sejarah & Pengembangan

Deskripsi pertama tentang struktur hormon pelepas gonadotropin (GnRH) diidentifikasi oleh dr. Andrew Schally dan dr. Roger Guillemin pada tahun 1971, yang kemudian dianugerahi hadiah Nobel pada tahun 1977 untuk penelitian mereka. Penemuan ini merupakan langkah pertama dalam memahami pengaturan hipotalamus-pituitari-gonad. Sekarang diketahui bahwa GnRH hanya terdiri dari 10 asam amino, namun berfungsi sebagai konduktor sistem reproduksi, yang bertanggung jawab atas semua tindakannya dan, boleh dikatakan, untuk kehidupan itu sendiri. Kemudian Seeburg dan Adelman mengkloning gen pengkode untuk pertama kalinya pada tahun 1984³.

Langkah dari penemuan asli molekul hingga sintesis agonis dan antagonisnya bergerak relatif cepat, mungkin karena sudah jelas bahwa modulasi aksi GnRH akan memiliki efek potensial yang mendalam pada semua aspek reproduksi. Aktivasi hormon pelepas gonadotropin pada reseptornya tidak biasa karena stimulasi harus berdenyut; stimulasi terus menerus menghasilkan penekanan daripada peningkatan bagian gonadotropin⁴.

Upaya awal untuk mengubah struktur asli GnRH berfokus pada substitusi asam amino yang tidak mengubah tempat pengikatan reseptor tetapi hanya memperpanjang waktu paruhnya dengan mencegah degradasi yang cepat. Ini adalah bagaimana GnRH agonis menjadi yang pertama diproduksi dan diuji. GnRH agonis pertama kali digunakan secara klinis pada tahun 1980-an, dimulai dengan penggunaan dalam pengobatan gangguan reproduksi seperti endometriosis. GnRH agonis terbukti sangat berguna (meskipun dalam peran antagonis secara

fisiologis) dan masih digunakan secara klinis secara umum. Di Amerika Serikat, leuprolide asetat terus digunakan untuk endometriosis, fibroid, fertilisasi in vitro, dan pubertas prekoks sentral.

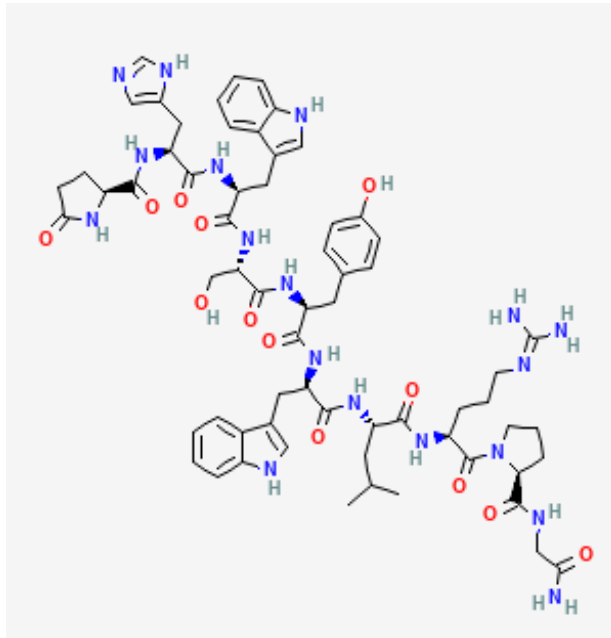
GnRH antagonis yang aktif secara oral kini telah disintesis dan diuji dengan sukses. Molekul nonpeptida ini mampu memblokir reseptor GnRH, sehingga melawan aksi GnRH, namun dapat dikonsumsi secara oral. Potensi obat-obatan ini belum sepenuhnya disadari (Paulson, 2019). Obat-obat ini berpotensi untuk menggantikan semua bentuk kontrasepsi lainnya, selain sebagai alternatif yang sangat baik untuk antagonis dan agonis yang dapat disuntikkan. Pengetahuan mendasar tentang struktur GnRH, yang dijelaskan 50 tahun yang lalu, telah digunakan untuk mengelola berbagai kondisi. Pada tahun 1979⁵ pasien kanker prostat pertama diobati dengan GnRH agonis di Pusat Medis Universitas Laval di Kota Quebec, Kanada, sehingga dengan cepat mengarah pada penggantian pengebirian bedah dan estrogen dosis tinggi di seluruh dunia. Penemuan pengebirian medis dengan GnRH agonis segera diikuti oleh perubahan mendasar dalam terapi endokrin kanker prostat. Yang paling penting, toleransi yang sangat baik yang menyertai pengobatan dengan agonis telah GnRH menjadi faktor kunci yang memungkinkan serangkaian penelitian yang menunjukkan penurunan besar dalam tingkat kematian akibat kanker prostat mulai dari 31-87% pada masa follow-up 5 tahun pada pasien dengan kanker prostat terlokalisasi atau kanker prostat stadium lanjut.

Penggunaan GnRH agonis dalam pengobatan kanker payudara pertama kali dieksplorasi pada tahun 1980-an. Meskipun lebih sering dikaitkan dengan pengobatan kanker

yang sensitif terhadap hormon seperti kanker prostat, ada penelitian yang menyelidiki potensi penggunaannya pada kanker payudara. Penelitian Boccardo dkk⁶ menyelidiki efek dari ablasi ovarium menggunakan leuprorelin asetat (GnRH agonis) pada wanita dengan kanker payudara stadium lanjut. Hasilnya menegaskan bahwa ooforektomi atau iradiasi ovarium merupakan alat yang aman, rendah toksik, dan aktif untuk paliatif kanker payudara metastasis pada proporsi yang relevan dari wanita premenopause. Hasil yang sebanding mungkin dapat dicapai dengan penggunaan GnRH agonis dan tamoxifen secara bersamaan, walaupun dengan efek samping yang lebih banyak. Dalam hal ini termasuk endometriosis, perdarahan menstruasi yang berat akibat fibroid, sindrom ovarium polikistik, dan kanker tertentu, juga merupakan bagian integral dari perawatan infertilitas. Secara keseluruhan, dampaknya terhadap kualitas hidup jutaan pasien tidak dapat ditaksir terlalu tinggi.

2. Susunan Kimiawi

2.1. Triptorelin



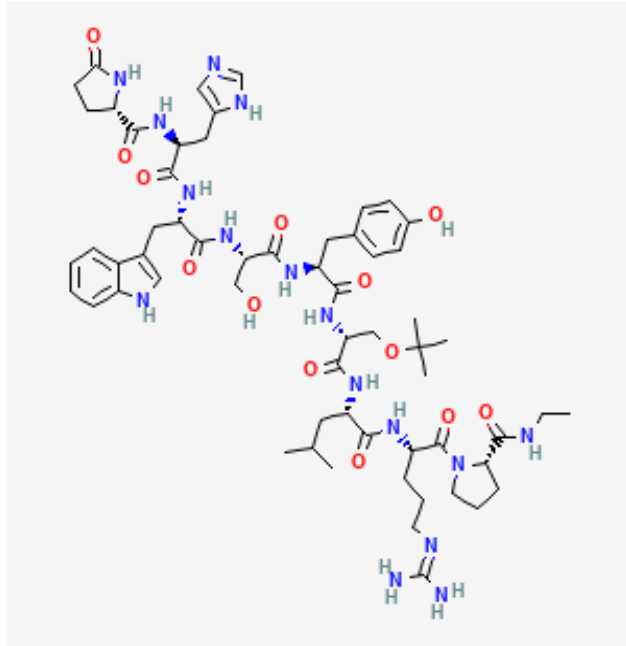
Gambar 2. Struktur kimia triptorelin⁷

Formula molekular	<u>C₆₄H₈₂N₁₈O₁₃</u>
IUPAC Condensed	H-Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH ₂
Sequence	XHWSYWLRPG
HELM	PEPTIDE1 {[Glp].H.W.S.Y.[dW].L.R.P.G.[am]}\$\$\$\$
IUPAC	L-pyrroglutamyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl-glycinamide

Formula molekular	<u>C₅₉H₈₄N₁₆O₁₂</u>
IUPAC Condensed	H-Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NHEt
Sequence	XHWSYLLRP
IUPAC	L-pyroglutamyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-leucyl-L-leucyl-L-arginyl-L-proline ethylamide

Leuprorelin atau sering disebut dengan leuprolide adalah analog peptida 9-residu sintesis dari hormon pelepas gonadotropin (GnRH). Berbeda dengan GnRH decapeptida endogen, leuprolide mengandung residu asam D-amino (D-leusil) tunggal, yang membantu meningkatkan waktu paruh yang bersirkulasi dari tiga hingga empat menit menjadi sekitar tiga jam. Sebagai peniru GnRH, leuprolide mampu mengikat reseptor GnRH (GnRHR) dan menginduksi modulasi hilir hormon gonadotropin dan kadar steroid seks. Aktivasi GnRHR yang berkepanjangan menghasilkan penurunan regulasi kadar steroid seks yang signifikan, yang terutama bertanggung jawab atas kemanjuran klinis leuprolide dalam berbagai kondisi, termasuk kanker prostat stadium lanjut, endometriosis, dan pubertas prekoks (CPP). dapat diberi dosis setiap enam bulan sekali. Leuprolide tetap menjadi terapi lini depan dalam semua kondisi yang diindikasikan untuk digunakan.

2.3. Buserelin



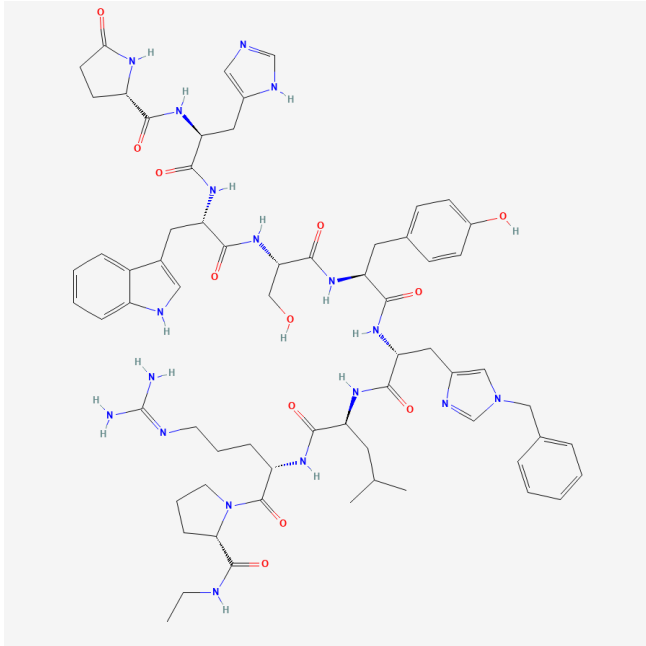
Gambar 4. Struktur kimia buserelin⁹

Formula molekular	$C_{60}H_{86}N_{16}O_{13}$
IUPAC Condensed	H-Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(tBu)-Leu-Arg-Pro-NHEt
Sequence	XHWSYXLRP
IUPAC	L-pyroglutamyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-O-tert-butyl-D-seryl-L-leucyl-L-arginyl-L-proline ethylamide

Buserelin adalah analog sintetis dari hormon pelepas gonadotropin (GnRH). Buserelin mengikat dan mengaktifkan reseptor hormon pelepas gonadotropin hipofisis (GnRH). Pemberian buserelin yang berkepanjangan menghasilkan

penghambatan produksi gonadotropin yang berkelanjutan, penekanan steroidogenesis testis dan ovarium, serta penurunan kadar gonadotropin dan steroid gonad yang bersirkulasi.

2.4. Nafarelin

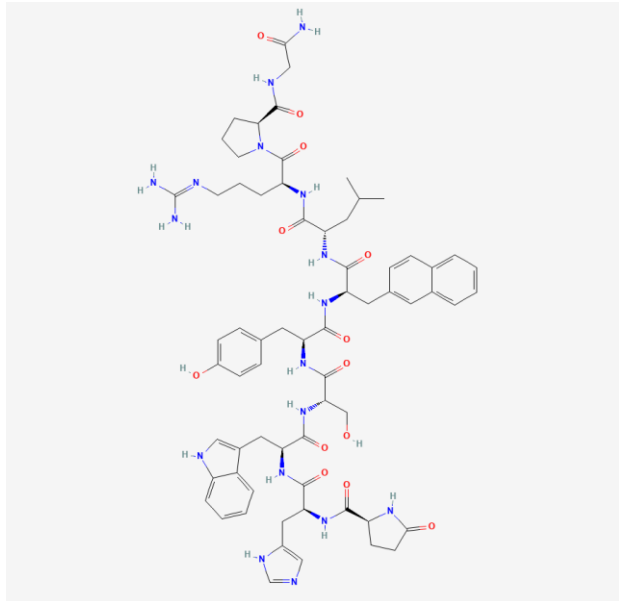


Gambar 5. Struktur kimia nafarelin¹⁰

Formula molekular	$C_{66}H_{83}N_{17}O_{13}$
IUPAC Condensed	H-Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-2Nal-Leu-Arg-Pro-Gly-NH ₂
Sequence	XHWSYXLRPG
IUPAC	L-pyrroglutamyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-3-(2-naphthyl)-D-alanyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl-glycinamide

Nafarelin adalah agonis sintetik yang kuat dari hormon pelepas gonadotropin dengan substitusi 3-(2-naftil)-D-alanin pada residu 6. Nafarelin telah digunakan dalam pengobatan pubertas prekoks sentral dan endometriosis.

2.5. Histrelin

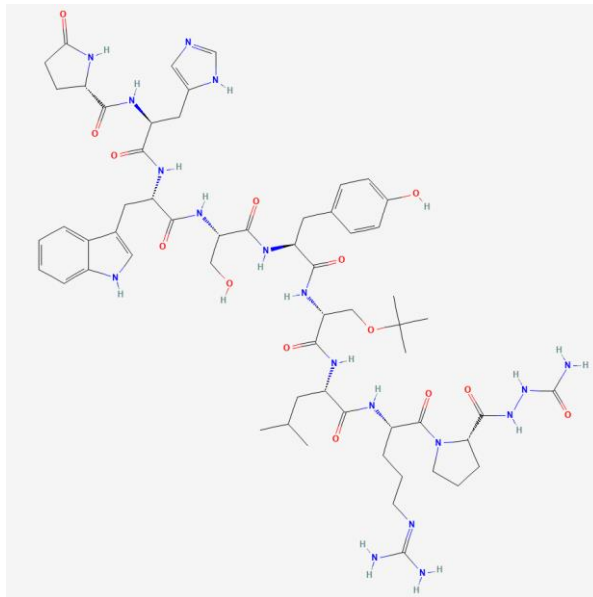


Gambar 6. Struktur kimia histrelin¹¹

Formula molekular	$C_{66}H_{86}N_{18}O_{12}$
IUPAC Condensed	H-Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-His(1-Bn)-Leu-Arg-Pro-NHEt
Sequence	XHWSYXLRP
IUPAC	L-pyroglutamyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-1-benzyl-D-histidyl-L-leucyl-L-arginyl-L-proline ethylamide

Histrelin adalah analog nonapeptida sintetis jangka panjang dari hormon pelepas gonadotropin (GnRH) dengan potensi aktivitas anti tumor. Setelah pemberian, histrelin mengikat dan mengaktifkan reseptor GnRH; pemberian jangka panjang menyebabkan desensitisasi reseptor GnRH hipofisis dan penghambatan sekresi hormon perangsang folikel (FSH) dan *hormon luteinizing* (LH), yang menyebabkan penurunan produksi testosteron secara signifikan pada pria dan dapat menghambat perkembangan tumor positif reseptor androgen; pada wanita, pemberian jangka panjang menyebabkan penurunan produksi estradiol.

2.6. Goserelin



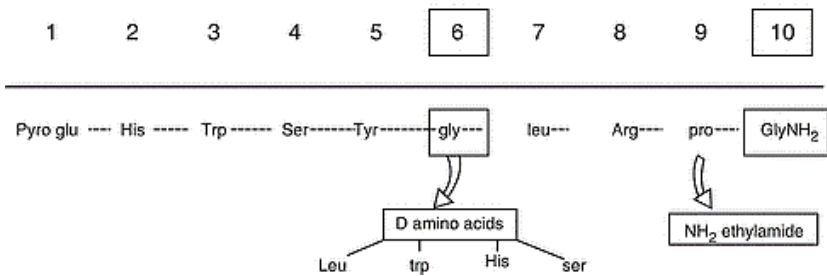
Gambar 7. Struktur kimia goserelin¹²

Formula molekular	$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$
IUPAC Condensed	H-Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(tBu)-Leu-Arg-Pro-NHNHCONH ₂
Sequence	XHWSYXLRP
IUPAC	L-pyroglutamyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-O-tert-butyl-D-seryl-L-leucyl-L-arginyl-N'-carbamoyl-L-prolinehydrazide

Goserelin adalah analog dekapeptida sintetis dari hormon pelepas hormon luteinizing (LHRH) dengan aktivitas antineoplastik. Goserelin mengikat dan mengaktifkan reseptor hormon pelepas gonadotropin hipofisis (GnRH). Pemberian goserelin dalam waktu lama menghambat sekresi gonadotropin hipofisis, sehingga menurunkan kadar testosteron (pada pria) dan estradiol (pada wanita). Pemberian agen ini dalam formulasi depot dapat menyebabkan regresi tumor yang peka terhadap hormon seks dan pengurangan ukuran serta fungsi organ seks.

2.7. Modifikasi Struktural GnRH Agonis

GnRH asli memiliki waktu paruh yang pendek karena pembelahan ikatan yang cepat antara asam amino 5-6, 6-7, 9-10. Dengan mengubah asam amino pada posisi ini, analog GnRH dapat disintesis dengan sifat yang berbeda



Gambar 8. Modifikasi structural GnRH yang mengarah pada GnRH agonis¹⁴

Substitusi asam amino glisin pada posisi 10 pada ujung 'c' adalah modifikasi besar pertama. Ini untuk meningkatkan potensi. Tetapi 90% aktivitas biologisnya hilang dengan pemisahan glisin pada posisi 10. Itu dipulihkan dengan menempelkan NH₂-etilamida ke prolin pada posisi 9. Penggantian glisin pada posisi 6 oleh asam amino D menurunkan degradasi enzimatik. Oleh karena itu, ini membuat lebih banyak stabilitas. Modifikasi ini juga memiliki afinitas pengikatan reseptor yang lebih tinggi. Pengenalan asam amino D yang lebih besar, hidrofobik, dan lebih lipofilik pada posisi 6 dapat meningkatkan afinitas lebih lanjut. Peningkatan lipofilisitas dikaitkan dengan waktu paruh yang lebih lama

3. Farmakologi

GnRH Agonis digunakan untuk berbagai indikasi termasuk dalam pengobatan kesuburan dan untuk menurunkan kadar hormon seks dalam pengobatan kanker yang sensitif terhadap hormon seperti kanker prostat dan kanker payudara, gangguan ginekologi tertentu seperti menstruasi yang banyak dan endometriosis, kadar testosteron yang tinggi pada wanita,

pubertas dini pada anak-anak, sebagai bagian dari terapi hormon transgender, dan untuk menunda pubertas pada remaja transgender di antara penggunaan lainnya. Obat ini juga digunakan untuk menekan ovulasi spontan sebagai bagian dari hiperstimulasi ovarium terkontrol, sebuah komponen penting dalam program bayi tabung. GnRH agonis diberikan melalui suntikan ke dalam lemak, sebagai implan yang ditempatkan ke dalam lemak, dan sebagai semprotan hidung¹⁵

Farmakologi GnRH agonis yang dibahas kali ini akan berkaitan dengan indikasi, kontraindikasi, farmakodinamik, mekanisme kerja, farmakokinetik (absorpsi, volume distribusi, pengikatan protein, metabolisme, rute eliminasi, waktu paruh, klirens, toksisitas) dan interaksi obatnya.

Jenis-jenis GnRH Agonis

GnRH Agonis	Jalur	Aplikasi klinis
Leuprorelin	Injeksi	Kanker prostat, kanker payudara, endometriosis, kista rahim, CPP, fertilisasi in vitro
Goserelin	Implan	Kanker prostat, kanker payudara, endometriosis, fibroid uterus, reproduksi berbantu, penipisan endometrium, CPP
Buserelin	Semprotan hidung; Injeksi; Implan	Kanker prostat, endometriosis, fibroid rahim, reproduksi berbantu

Histerelin	Implan	Kanker prostat, kista rahim, CPP
Nafarelin	Semprotan hidung	Endometriosis, kista rahim, CPP, fertilisasi in vitro
Triptorelin	injeksi	Kanker prostat, kanker payudara, endometriosis, kista rahim, reproduksi berbantu, penipisan endometrium, CPP

Tabel 1. Jenis GnRH agonis & penggunaannya¹⁶

3.1. Indikasi

Obat ini digunakan untuk berbagai indikasi. Indikasi utama penggunaannya meliputi²:

- Kanker Prostat: Digunakan sebagai bagian dari terapi penekanan hormon untuk mengurangi tingkat testosteron, yang dapat merangsang pertumbuhan sel kanker prostat.
- Endometriosis: Penggunaan GnRH agonis membantu mengurangi nyeri dan ukuran lesi endometriosis dengan menekan produksi estrogen.
- Fibroid Uterus: Membantu mengecilkan fibroid dengan menekan produksi estrogen, yang dapat mengurangi gejala seperti perdarahan berlebihan dan nyeri
- Pubertas Prekoks: Digunakan untuk menunda perkembangan seksual pada anak-anak yang mengalami pubertas lebih awal dari biasanya, memberikan waktu lebih untuk pertumbuhan fisik.