

# ELAGOLIX PADA ENDOMETRIOSIS

Abitmer Gultom<sup>1</sup> dan Erica Gilda Minawati Simanjuntak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Obstetri dan Ginekologi, <sup>2</sup>Departemen Anestesiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Indonesia, Jakarta-Indonesia

E-mail: abitmer.gultom@gmail.com

**ABSTRAK:** Endometriosis adalah suatu kondisi peradangan yang mempengaruhi 6-10% wanita usia reproduksi, dan 50% di antaranya disertai dengan nyeri panggul kronis. Di Indonesia, ditemukan 15-25 persen wanita infertil disebabkan oleh endometriosis. Meskipun pembedahan telah menjadi cara untuk mendiagnosis dan mengobati endometriosis, pengobatan semakin penting untuk membantu mengelola gejala kronisnya. Selain kontrasepsi oral, kelas obat lain yang digunakan untuk pengobatan endometriosis secara tradisional adalah agonis Gonadotropin releasing hormone (GnRH). Elagolix, antagonis GnRH generasi kedua, belakangan ini telah dikembangkan. Elagolix dapat menekan estrogen dalam bergantung pada dosis. Dengan struktur nonpeptida, Elagolix memungkinkan digunakan secara oral dan menjadi sebuah terobosan dalam penggunaan obat golongan agonis dan antagonis peptida GnRH. Tujuan penulisan karya ini untuk memberitahukan efikasi dari Elagolix terhadap pengobatan endometriosis. Metode yang digunakan adalah studi kepustakaan yang bersifat objektif, analitis, sistematis dengan pendekatan deskriptif eksploratif. Dapat disimpulkan bahwa Elagolix secara klinis berkhasiat pada nyeri terkait endometriosis dan siap menjadi revolusioner dalam tantangan manajemen nyeri terkait endometriosis.

Kata kunci: endometriosis, elagolix, antagonis GnRH generasi kedua, nyeri pelvis

**ABSTRACT:** Endometriosis is an inflammatory condition that affects 6-10% of women of reproductive age, and 50% of them are accompanied by chronic pelvic pain. In Indonesia, found 15-25 percent of infertile women are caused by endometriosis. Although surgery has become a way to diagnose and treat endometriosis, treatment is increasingly important to help manage its chronic symptoms. In addition to oral contraceptives, another class of drugs used for the treatment of endometriosis traditionally are Gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonists. Elagolix, the second generation GnRH antagonist, has recently been developed. Elagolix can suppress estrogen in a dose-dependent manner. With its nonpeptide structure, Elagolix allows it to be used orally and is a breakthrough in the use of GnRH peptide agonist and antagonist groups. The purpose of writing this work is to inform the efficacy of Elagolix for the treatment of endometriosis. This writing uses an objective, analytical, systematic literature study method with a descriptive exploratory approach. It can be concluded that Elagolix is clinically efficacious in endometriosis-related pain and is ready to be revolutionary in the challenge of pain management related to endometriosis.

Keywords: endometriosis, elagolix, second generation GnRH antagonist, pelvic pain

## PENDAHULUAN

Latar belakang penulisan ini bahwa endometriosis merupakan suatu kondisi peradangan yang mempengaruhi 6-10% wanita usia reproduksi, dan 50% di antaranya disertai dengan nyeri panggul kronis. Nyeri terkait endometriosis disebabkan oleh implantasi dan aktivasi endometrium ektopik di peritoneum viscera panggul dan abdomen. Di Indonesia, ditemukan 15-25 persen wanita infertil disebabkan oleh endometriosis (POGI). Endometriosis lebih sering ditemukan pada wanita yang tidak kawin pada umur muda, dan yang tidak memiliki banyak anak. Rupanya fungsi ovarium secara siklis yang terus menerus tanpa diselingi oleh kehamilan, memegang peranan dalam terjadinya endometriosis (Erna, 2012).

Meskipun pembedahan telah menjadi cara untuk mendiagnosis dan mengobati endo-metriosis, pengobatan semakin penting untuk membantu mengelola gejala kronisnya. Penanganan medis terhadap nyeri terkait endometriosis telah difokuskan

pada supresi siklus menstruasi dengan kontrasepsi oral kombinasi dan supresi mediator inflamasi dengan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID). Namun, obat-obatan ini gagal pada sekitar 50% pasien. Kelas obat lain yang digunakan untuk pengobatan endometriosis secara tradisional adalah agonis *Gonadotropin releasing hormone* (GnRH) yang mengurangi estrogen hingga mencapai kadar yang sama dengan pascamenopause. Upaya mendesain obat antagonis GnRH nonpeptida yang diberikan secara oral menjadi tujuan utama pengembangan obat untuk pengobatan nyeri terkait endo-metriosis (FK UNPAD. 2015) (Sarina. 2013).

Kesulitannya adalah menemukan obat poten yang memiliki efek hipoestrogenik minimal dan secara keseluruhan dapat ditoleransi dengan baik. Sebagai antagonis GnRH nonpeptida generasi pertama, NBI-42902 telah dikembangkan dan diperkenalkan pada tahun 2005, tetapi peneliti melakukan penelitian lanjut dan menemukan bahwa obat tersebut memiliki efek peng-hambatan enzim

hati P450. Elagolix, antagonis GnRH generasi kedua, kemudian dikembangkan. Evaluasi awal obat menunjukkan onset kerja obat yang cepat, tolerabilitas yang baik. Dalam referat ini, penulis akan membahas endometriosis secara keseluruhan dan fokus pada penggunaan elagolix sebagai terapi endometriosis (Sarina, 2013).

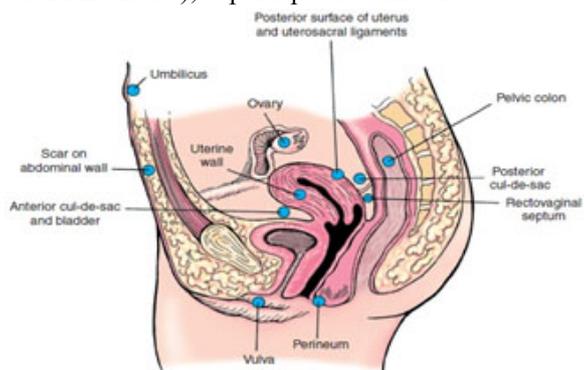
## METODOLOGI PENELITIAN

Metode yang digunakan adalah studi kepustakaan yang bersifat objektif, analitis, sistematis dengan pendekatan deskriptif eksploratif. Studi kepustakaan diambil dari berbagai jurnal dan buku yang ada terkait penulisan kata kunci.

## PEMBAHASAN

### Endometriosis

Endometriosis adalah suatu keadaan dimana jaringan endometrium yaitu kelenjar dan stroma berada di luar cavum uteri, terutama di rongga pelvis dan peritoneum. Jika jaringan endometrium berada di dalam miometrium disebut adenomiosis, sementara endometriosis eksterna terjadi diluar cavum uteri seperti pada ovarium, ligamen uterus, septum rectovaginalis, peritoneum pelvis, umbilikus, luka laparotomi, kantung hernia, apendiks, vagina, vulva, serviks, kelenjar limpha, kandung kencing, ureter, pleura dan paru-paru (POGI) (Erna. 2012) (FK UNPAD. 2015), seperti pada Gambar 1.



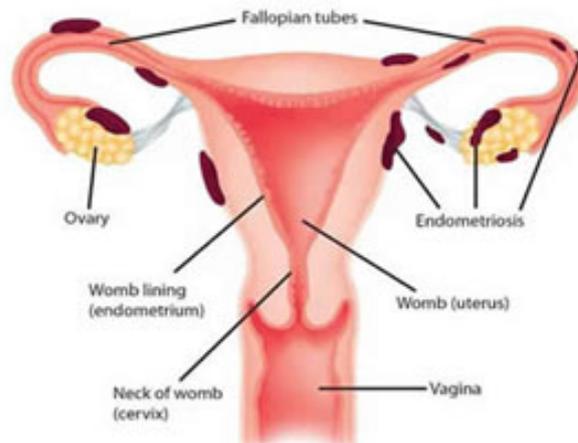
**Gambar 1. Lokasi Endometriosis Pada Pelvic**

Sumber: FK UNPAD. 2015

### Lokasi Endometriosis

Berdasarkan urutan tersering endometrium ditemukan ditempat-tempat sebagai berikut: Ovarium; Peritoneum dan ligamentum sakro-uterinum, kavum Douglasi, dinding belakang uterus, tuba Fallopi, plika vesiko uterina, ligamentum

rotundum, dan sigmoid; Septum rektovaginal; Kanalis inguinalis; Apendiks; Umbilikus; Serviks uteri, vagina, kandung kencing, vulva, perineum; Parut laparotomi; Kelenjar limfe; dan walaupun sangat jarang, endometriosis dapat ditemukan di lengan, paha, pleura, dan perikardium (POGI) (Sarina, 2013), seperti terlihat pada Gambar 2.



**Gambar 2. Lokasi Endometriosis Interna/ Adenomyosis**

Sumber: FK UNPAD. 2015

### Epidemiologi

Angka kejadian endometriosis biasanya terjadi pada usia reproduksi 25-29 tahun, tetapi dapat juga terjadi pada wanita yang telah menopause yang mendapatkan terapi hormonal. Penyakit ini juga dapat ditemukan pada seluruh etnis dan kelompok sosial manapun (FK UNPAD, 2015).

### Etiologi dan Patogenesis

Teori histogenesis dari endometriosis yang paling banyak penganutnya adalah teori Sampson. Endometriosis terjadi karena darah haid mengalir kembali (*regurgitasi*) melalui tuba ke dalam rongga pelvis. Sudah dibuktikan bahwa dalam darah haid didapati sel-sel endometrium yang masih hidup. Sel-sel endometrium yang masih hidup ini kemudian dapat mengadakan implatasi di pelvis. Teori lain menurut Robert Meyer bahwa endometriosis terjadi akibat rangsangan pada sel-sel epitel berasal dari selom yang dapat mempertahankan hidupnya di daerah pelvis. Rangsangan ini akan menyebabkan metaplasia dari sel-sel epitel itu sehingga terbentuk jaringan endometriom (Shawki, 2016).

Endometriosis merupakan *estrogen-dependent disease* dimana hingga saat ini terdapat 3 teori yang mengemukakan perjalanan penyakit tersebut, yaitu:

**1. Transplantasi Ektopik dari Jaringan Endometrium;** Menurut hipotesis Sampson pada tahun 1920, endometriosis terjadi karena adanya implantasi atau penempatan sel endometrial karena adanya obstruksi aliran menstruasi sehingga terjadi regurgitasi transtubal selama menstruasi. Endometriosis ovarium terjadi karena regurgitasi menstruasi atau karena aliran limfatik dari uterus ke ovarium (Sarina, 2013). Faktor resiko terjadinya endometriosis adalah pertumbuhan dan keberlangsungan implan endometriosis di bawah pengaruh steroid ovarium terkait dengan perubahan yang terjadi atas dasar perubahan hormonal, imunologi dan genetic individu. Hormon yang mempengaruhi terlalu panjangnya terpapar hormon endogen estrogen dapat disebabkan menache yang terlalu dini, menopause yang terlambat dan obesitas (Shawki, 2016).

**2. Coelomic Metaplasia;** Secara embriologi, epitel germinal dan peritoneum pelvis berasal dari epitel coelom. Dilanjutkan dengan adanya transformasi (metaplasia) dari epitel coelom menjadi jaringan endometrium namun teori ini belum didukung oleh hasil penelitian yang kuat (Shawki, 2016).

**3. Induction Theory;** Teori ini merupakan kelanjutan dari teori coelomic metaplasia. Terdapat faktor biokimia endogen yang dapat menginduksi sel-sel peritoneum yang tidak berdiferensiasi kemudian berkembang menjadi jaringan endometrium.

Selain dari 3 teori yang dikemukakan di atas, terdapat faktor yang mendukung terjadinya endometriosis seperti faktor genetik, faktor imunologis dan inflamasi. Pada beberapa penelitian terhadap suatu populasi didapatkan adanya resiko genetik antara ibu dan anak yang dapat mengalami endometriosis sekitar 7.2 persen. Adanya *aromatase cytochrome* protein P450 dan mRNA terdapat pada implan endometriotik tapi tidak ada pada endometrium normal, yang meyakinkan bahwa ektopik endometrium memproduksi estrogen yang berfungsi sebagai pertumbuhan jaringan yang berinteraksi dengan reseptor estrogen. Terdapatnya aromatase yang tidak seimbang pada lesi endometriosis distimulasi oleh PGE2 menyebabkan produksi lokal dari E2 yang menstimulasi produksi PGE, menghasilkan *positive feedback* antara inflamasi lokal dan pertumbuhan lokal ektopik endometrium (Shawki, 2016) (Chi KC. 2005;283).

**Tanda dan Gejala**

Gejala klasik dari endometriosis meliputi dysmenorea, dyspareunia, dyschezia dan atau infertilitas, seperti terlihat pada Tabel 1.

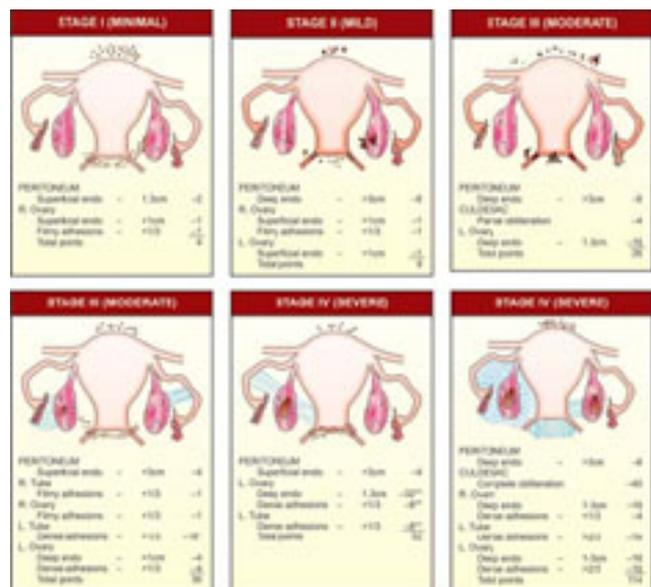
**Tabel 1. Gejala Klinis Pasien Endometriosis (POGI)**

Gejala	Persentase (%)
Nyeri haid	62
Nyeri pelvis kronis	57
Dispareunia	55
Keluhan intestinal siklik	48
Infertilitas	40

Sumber: Erna. 2012; FK UNPAD. 2015

**Klasifikasi**

Klasifikasi tingkat endometriosis didasarkan pada *Revised American Fertility Society* (AFS) yang diperbaharui. Pembagian ini berdasarkan permukaan, ukuran dan kedalaman implantasi ovarium dan peritoneum, seperti terlihat pada Gambar 3.



**Gambar 3. Stadium Endometriosis Pada Pelvic**

Sumber: Sarina. 2013

Selain itu terdapat klasifikasi menurut ENZIAN score untuk mengklasifikasikan endometriosis dengan infiltrasi dalam, difokuskan pada endometriosis bagian retroperitoneal berat (POGI) (Erna. 2012) (FK UNPAD. 2015) (Sarina. 2013) (Robert. 2012).

**Diagnosis**

Penegakkan diagnosis dapat dilakukan dengan anamnesis disertai pemeriksaan fisik yang di antaranya (POGI):

## 1. Pemeriksaan Fisik

Inspeksi pada vagina menggunakan spekulum, yang dilanjutkan dengan pemeriksaan bimanual dan palpasi rektovagina. Pemeriksaan bimanual dapat menilai ukuran, posisi dan mobilitas dari uterus. Pemeriksaan rektovagina diperlukan untuk memalpasi ligamentum sakrouterina dan septum rektovagina untuk mencari ada atau tidaknya nodul endometriosis. Selain itu dapat ditemukan dengan menarik serviks yang tertarik ke satu sisi akibat dorongan atau implan di cavum Douglas atau ligamnetum uterosakral.

## 2. Ultrasonografi (USG)

Hanya dapat digunakan untuk mendiagnosis endometriosis (kista endometriosis) > 1 cm, tidak dapat digunakan untuk melihat bintik-bintik endometriosis ataupun perleknetan.

## 3. Pemeriksaan Serum CA-125

Pada endometriosis terjadi peningkatan kadar CA125. Namun hasil peningkatan tidak menunjukkan diagnosis pasti karena CA 125 juga meningkat pada keadaan infeksi radang panggul, mioma dan trimester awal kehamilan.

## 4. Bedah Laparoscopi

Laparoscopi merupakan alat diagnostik yang merupakan *gold standard* untuk mendiagnosis endometriosis. Lesi aktif yang baru berwarna merah terang, sedangkan lesi aktif yang sudah lama berwarna merah kehitaman. Lesi non aktif terlihat berwarna putih dengan jaringan parut. Pada endometriosis yang tumbuh di ovarium dapat terbentuk kista yang disebut endometrioma.

## Tatalaksana

Endometriosis dianggap sebagai penyakit yang bergantung pada estrogen, sehingga salah satu pilihan pengobatan adalah dengan menekan hormon menggunakan obat-obatan untuk mengobatinya. Saat ini, pil kontrasepsi, progestin, GnRH agonis dan aromatase inhibitor adalah jenis obat-obatan yang sering dipakai dalam tatalaksana medikamentosa endometriosis. Dalam penelitian pengobatan endometriosis dengan hormon terutama estrogen mulai ditinggalkan karena dapat mengakibatkan hiperplasia endometrium yang dapat berkembang menjadi kanker endometrium (POGI) (FK UNPAD. 2015) (Sarina. 2013) (Robert. 2012).

## 1. Tatalaksana Medis

**a. Pengobatan Simtomatik;** dengan pemberian analgesik seperti parasetamol 500 mg 3 kali sehari atau ibuprofen 400 mg 3 kali sehari atau asam mefenamat 500 mg 3 kali sehari.

**b. Pil Kontrasepsi Kombinasi;** pemberian pil kontrasepsi dosis rendah yang mengandung 30-35 µg etinilestradiol yang berfungsi untuk menginduksi amenorea, dengan pemberian selama 6-12 bulan. Obat ini bekerja dengan cara menekan LH dan FSH dan juga akan mengurangi aliran menstruasi, desidualisasi implant endometriosis, dan meningkatkan apoptosis pada endometrium eutopik.

**c. Progestin;** menyebabkan desisualisasi pada jaringan endometrium diikuti dengan adanya atrofi, menghambat enzim aromatase dan ekspresi COX-2 dan produksi PGE2 selain itu dapat mengurangi rasa nyeri. Medroxyprogesterone Acetate (MPA) dimulai dengan dosis 30 mg per hari dan kemudian ditingkatkan sesuai dengan respon klinis dan pola perdarahan. Pilihan lain dengan menggunakan AKDR yang mengandung progesterone untuk pengobatan endometriosis. Atau dapat juga menggunakan didrogestron (20-30 mg per hari) atau lynesterol 10 mg per hari.

**d. Danazol;** keberhasilan pengobatan danazol disebabkan efek hormonal dan imunologi. Berfungsi untuk meningkatkan level androgen dalam jumlah tinggi dan estrogen dalam jumlah yang rendah sehingga menekan perkembangan endometriosis dengan menginduksi amenore. Dimulai dengan dosis 400-800 mg per hari, dimulai dengan memberikan 200 mg dua kali sehari selama 6 bulan.

**e. Gestrinon;** bekerja untuk meningkatkan kadar testosteron dan mengurangi kadar Sex Hormone Binding Globuline (SHBG), menurunkan nilai serum estradiol ke tingkat folikular awal, mengurangi kadar LH dan menghambat lonjakan LH. Diberikan dengan dosis 2,5-10 mg dua sampai tiga kali seminggu selama 6 bulan.

**f. Gonadotropin Releasing Hormon Agonist;** menyebabkan sekresi terus menerus FSH dan LH sehingga hipofisis mengalami disensitiasi dengan menurunnya sekresi FSH dan LH mencapai keadaan hipogonadotropik hipogonadisme, dimana ovarium tidak aktif sehingga tidak terjadi siklus haid.

**g. Gonadotropin Releasing Hormone Antagonist;** terapi GnRH antagonis contohnya dengan Elagolix yang merupakan terapi oral kerja singkat menghasilkan supresi pada pituitary dan hormon

ovarium. Terapi dengan Elagolix dapat mengurangi gejala dismenorea dan dispareunia dalam 12 minggu pertama pengobatan.

**h. Aromatase Inhibitor;** berfungsi untuk menghambat perubahan C19 androgen menjadi C18 estrogen.

**i. Anti prostaglandin;** beberapa penelitian menunjukkan peningkatan kadar prostaglandin di cairan peritoneum dan lesi endometriosis pada wanita dengan endometriosis. Sehingga obat anti inflamasi non steroid banyak digunakan dalam penatalaksanaan nyeri terkait endometriosis.

## 2. Pembedahan

**a. Pembedahan Konservatif;** bertujuan untuk mengangkat semua sarang endometriosis dan melepaskan perlengketan dan memperbaiki kembali struktur anatomi reproduksi. Sarang endometriosis dibersihkan dengan eksisi, ablasi kauter, ataupun laser.

**b. Pembedahan Radikal;** dilakukan dengan cara histerektomi dan bilateral salpingo-oovorektomi, selanjutnya diberikan terapi hormonal setelah oovorektomi dengan memberikan estrogen.

**c. Pembedahan Simtomatik;** dilakukan dengan cara pre-sacral neurectomy atau LUNA (Laser Uterosacral Nerve Ablation). Dengan pembedahan ini diharapkan terputusnya saraf sensoris sehingga nyeri akan berkurang. Sementara PSN akan melibatkan pemutusan jalur persarafan yang lebih banyak dibandingkan LUNA

**d. Peritoneal Endometriosis;** lesi dapat dibuang selama laparoskopi dengan eksisi dengan gunting, bipolar coagulation, dan metode laser (CO2 laser, potassium-titany-phosphate laser dan argon laser).

**e. Ovarian Endometriosis;** Endometrioma ovarium dengan ukuran < 3 cm dapat di aspirasi, irigasi dan di inspeksi dengan ovarian cystoscopy pada lesi intrakistik. Jika > 3 cm harus di aspirasi, diikuti oleh insisi dan membuang dinding kista dari korteks ovarium.

**f. Deep rectovaginal dan Rectosigmoidal Endometriosis;** jika pemeriksaan dan persiapan pre-operative terpenuhi, maka eksisi lengkap pada rectovaginal endometriosis dapat dilakukan. Reseksi segmental rectosigmoid dapat dilakukan dengan laparotomi, laparoskopi dengan intracorporeal suturing dan laparoskopi dengan teknik vaginal.

Pengobatan Terkini untuk Nyeri Terkait Endometriosis terlihat pada Tabel 2.

**Tabel 2. Pengobatan Terkini untuk Nyeri Terkait Endometriosis (POGI)**

Analgetik		Termasuk OAINS dan opiate -OAINS akan mengurangi dismenore -Efikasi analgetik tidak dinilai pada penelitian yang melibatkan hormon atau pembedahan
Hormon	Obat yang terbukti mengurangi nyeri	Progesterone -Rute pemberian oral, injeksi, IUD Agonis GnRH Antagonis GnRH Danazol Pil Kontrasepsi Kombinasi -Rute pemberian oral, transvaginal dan transkutan -Dosis: siklik dan kontinu Aromatase inhibitor -Hanya digunakan kombinasi dengan kontrasepsi oral Antiprogestin -Efektif pada penelitian kecil
Pembedahan	Efektif dalam jangka pendek Rekurensi yang Tinggi dengan disebabkan oleh Desain penelitian pembedahan yang sulit	-Remodelling SSP -Penggangkatan lesi yang tidak komplis karena keterampilan/tidak terdeteksinya lesi -Kebutuhan mengobati nyeri yang rekuren -Pengobatan analgetik, hormonal dan alternatif yang tidak dilaporkan -Penegakkan diagnosis tidak standar -Belum dipahami peran perlekatan akibat pembedahan terhadap rekurensi nyeri

Sumber: Erna. 2012; FK UNPAD. 2015; Sarina. 2013; Robert. 2012

GnRH diproduksi oleh sel-sel neurosekresi hipotalamus dan dilepaskan secara bertahap-tahap ke sirkulasi portal hipotalamus-hypophyseal, di mana hormon ini ditransportasi ke kelenjar hipofisis anterior. Setelah mengikat pada GnRH reseptor tipe I di hipofisis gonadotropin, hormon ini akan merangsang biosintesis dan sekresi LH dan FSH, yang dimana akan meregulasi process *gonadal steroidogenesis* dan *gametogenesis* pada kedua jenis kelamin, maupun laki-laki atau perempuan. Selain fungsi endokrinnya, GnRH juga memainkan peranan penting dalam regulasi

autokrin dan/atau regulator parakrin dalam beberapa kompartemen extrapituitary seperti ovarium, plasenta, rahim, dan sistem kekebalan tubuh (Chi KC. 2005;284) (Falk. 2016;691).

Gonadotropin yaitu *luteinizing hormone* (LH), *follicle stimulating hormone* (FSH) dan *chorionic gonadotropin* (CG), dengan struktur yang berhubungan komposisi glycoprotein dari dua ikatan subunit *non-covalently*: subunit  $\alpha$  dan subunit  $\beta$ . Mereka dihasilkan dalam kelenjar hipofisis anterior (LH dan FSH) dan dalam plasenta (CG) dan kerjanya dikoordinasi untuk mengatur pertumbuhan gonad, differensiasi, fungsi endokrin dan gametogenesis pada kedua jenis kelamin. Kelenjar hipofisis tidak dapat membentuk dan mengeluarkan hormon gonadotropin sendiri, tetapi harus dipengaruhi oleh hipotalamus (Falk. 2016;691) (David. 2014;252).

Menurut studi, pada umumnya dikatakan bahwa kebanyakan vertebrata memiliki minimal dua, atau tiga bentuk GnRH dengan urutan asam amino yang berbeda, lokalisasi dan asal embrio. Penelitian membuktikan bahwa fungsi biologi GnRH I dan GnRH II berbeda. GnRH I memainkan peran penting dalam regulasi reproduksi dengan merangsang hipofisis untuk pelepasan LH dan FSH. Bahkan, GnRH II berperan terutama dalam pengendalian pubertas, reproduksi, perilaku makan dan keseimbangan energi. Para peneliti juga telah membuktikan bahwa kedua GnRH I dan GnRH II berperan penting dalam regulator autokrin/parakrin pada beberapa kompartemen *extrapituitary* (Alan B. 2013;20)

GnRH merangsang sekresi hipofisis dari LH dan FSH dan sekaligus mengontrol fungsi hormonal dan reproduksi dari gonad. Hambatan dari efek GnRH kemungkinan diperlukan untuk berbagai alasan, seperti mencegah saat luteinisasi yang terlalu cepat selama reproduksi atau pada pengobatan kelainan *sex-hormonedependent*. Blokade selektif dari sekresi LH/FSH dan kastrasi kimiawi berikutnya telah dicapai sebelumnya melalui disensitasi hipofisis secara terus menerus yang dilaksanakan GnRH atau oleh pemberian *GnRH agonist long acting*. Semua indikasi untuk desensitasi GnRH-agonist terbukti menjadi indikasi untuk GnRH antagonist, termasuk endometriosis, leiomyoma, dan kanker payudara pada wanita, *benign prostratic hypertrophy* dan *carcinoma prostat* pada laki-laki dan pubertas precoc sentral pada anak-anak (Chi KC.2005;284).

GnRH tipe I merupakan faktor neuroendokrin reproduksi klasik. Disintesa dalam sitoplasma diencephalon otak dan dibungkus dalam granule pada Golgy apparatus kemudian ditransportasi oleh axon ke dalam ujung neuronal, dimana akan dilepaskan secara pulsasi ke dalam kapiler dari sirkulasi portal hipofisis. GnRH mRNA telah ditemukan dalam hipofisis dan jaringan diluar hipofisis, termasuk plasenta, ovarium, myometrium, endometrium, prostat dan sel darah mononuklear, diindikasikan berperan autokrin/parakrin. Gen untuk GnRH tipe I dan tipe II pada manusia terletak pada kromosom 8 (8p11.2-p21) dan kromosom 20 (20p13) (David. 2014;256) (Sherwood. 2016;244) (Diamond MP. 2014;363).

Kontrol primer dari reproduksi mamalia dan vertebrae lain menggunakan produksi spesifik dan mempengaruhi gonadotropin melepaskan peptida pada hipotalamus, dan aksi berikutnya di kelenjar hipofisis. Hormone ini dibentuk hormon pelepas hormon luteinizing (LHRH) atau hormon pelepas gonathropin (GnRH), yang disintesa oleh neuron hypothalamic khusus dan dibungkus dalam penyimpanan graanul selanjutnya dibawa oleh axonal transport ke zona eksternal dari eminens median. Pada mamalia, GnRH disekresi secara episode ke dalam kapiler sistem portal hypotalamohypophysial dan mencapai kelenjar hypofise anterior, dimana mengikat gonadotropin secara spesifik dan merangsang pelepasan LH dan FSH (Alan BC. 2013) (Taylor HS. 2017;28).

### **Mekanisme Kerja GnRH pada Reproduksi Perempuan**

Hipothalamus mengeluarkan GnRH dengan proses sekresinya setelah 90-120 menit melalui aliran portal hipotalamohipofisial. Setelah sampai di hipofise anterior, GnRH akan mengikat sel gonadotrop dan merangsang pengeluaran FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) dan LH (*Lutheinizng Hormone*) Waktu paruh LH kurang lebih 30 menit sedangkan FSH sekitar 3 jam (Sherwood. 2016) (Taylor HS. 2017;35).

Peran LH pada siklus pertengahan (*midcycle*) adalah ovulasi dan merangsang korpus luteum untuk menghasilkan progesteron. FSH berperan akan merangsang perbesaran folikel ovarium dan bersama-sama LH akan merangsang sekresi estrogen dan ovarium. Regulasi LH selama siklus menstruasi,

kadarnya akan meninggi di fase folikular dengan puncaknya pada midcycle, bertahan selama 1-3 hari, dan menurun pada fase luteal.

Proses sekresi basal gonadotropin ini dipengaruhi oleh beberapa macam proses (Diamond MP. 2014;369):

**1. Episode Sekresi (*Episodic secretadon*);** pada pria dan wanita, proses sekresi LH dan FSH bersifat periodik, dimana terjadinya secara bertahap dan pengeluarannya dikontrol oleh GnRH (Sherwood. 2016;49).

**2. Umpan balik positif (*Positive Feedback*);** Pada wanita selama siklus menstruasi estrogen memberikan umpan balik positif pada kadar GnRH untuk mensekresi LH dan FSH dan peningkatan kadar estrogen selama fase folikular merupakan stimulus dari LH dan FSH setelah pertengahan siklus, sehingga ovum menjadi matang dan terjadi ovulasi. Ovulasi terjadi hari ke 10-12 pada siklus ovulasi setelah puncak kadar LH dan 24-36 jam setelah puncak estradiol. Setelah hari ke-14 korpus luteum akan mengalami involusi karena disebabkan oleh penurunan estradiol dan progesteron sehingga terjadi proses menstruasi (David. 2014;256) (Diamond MP. 2014;370).

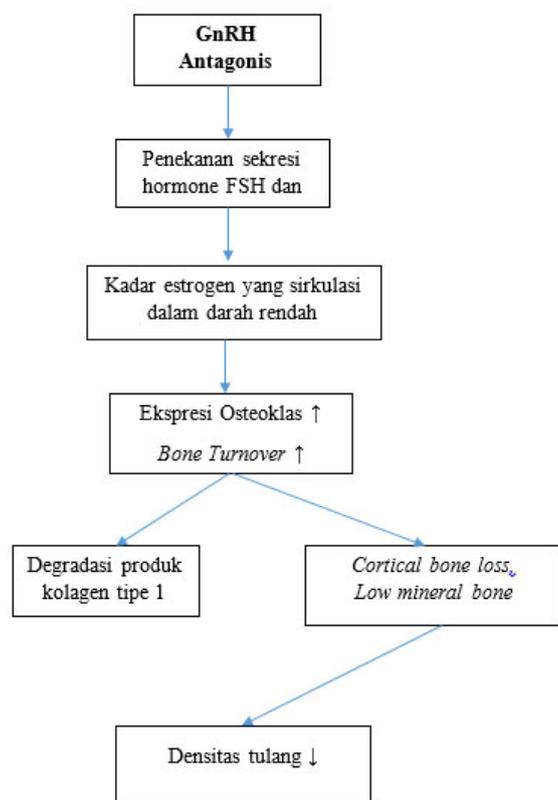
**3. Umpan Balik Negatif (*Negative Feedback*);** Proses umpan balik ini memberi dampak pada sekresi gonadotropin. Pada wanita terjadinya kegagalan pembentukan gonad primer dan proses menopause disebabkan karena peningkatan kadar LH dan FSH yang dapat ditekan oleh terapi estrogen dalam jangka waktu yang lama. Tujuan pemeriksaan FSH dan LH adalah untuk melihat fungsi sekresi hormon yang dikeluarkan oleh hipotalamus dan mekanisme fisiologis umpan balik dari organ target yaitu testis dan ovarium. Kadar FSH akan meningkat pada hipogonadism, pubertas prekoks, menopause, kegagalan diferensiasi testis, orchitis, seminoma, acromegall, sidroma Turner. Serta menurun pada keadaan insufisiensi hipotalamus, disfungsi gonad, anovulasi, insufisiensi hipofise, dan tumor ovarium. Faktor yang mempengaruhi kadarnya adalah obat-obatan seperti steroid, kontrasepsi oral, progesteron, estrogen, dan testoteron (Taylor HS. 2017;35) (Diamond MP. 2014;368).

### **Perkembangan Penelitian Elagolix pada Endometriosis**

Upaya mendesain obat antagonis GnRH nonpeptida yang diberikan secara oral menjadi tujuan

utama pengembangan obat untuk pengobatan nyeri terkait endometriosis. Kesulitannya adalah menemukan obat poten yang memiliki efek hipoestrogenik minimal dan secara keseluruhan dapat ditoleransi dengan baik. Sebagai antagonis GnRH nonpeptida generasi pertama, NBI-42902 telah dikembangkan dan diperkenalkan pada tahun 2005, tetapi peneliti melakukan penelitian lanjut dan menemukan bahwa obat tersebut memiliki efek penghambatan enzim hati P450. Elagolix, antagonis GnRH generasi kedua, kemudian dikembangkan. Evaluasi awal obat menunjukkan onset kerja obat yang cepat, tolerabilitas yang baik, dan tidak ada perubahan pada enzim hati. Selain itu, terapi dan efek hipoestrogenik dengan cepat membaik setelah penghentian obat. Penelitian lanjut dalam fase 2 percobaan klinis menunjukkan efektifitas klinis dan perbaikan dismenore terkait endometriosis, dispareunia, dan nyeri panggul nonmenstruasi yang memiliki efek *dose-dependent*. Efek samping penggunaan Elagolix pada dasarnya serupa dengan agonis dan antagonis GnRH lainnya, termasuk mual, nyeri kepala, dan *hot flushes*. Kepadatan densitas tulang (*Bone mineral density*, BMD) secara signifikan lebih rendah pada kelompok elagolix dibandingkan dengan plasebo. Namun, dalam uji coba elagolix versus depot medroksiprogesteron acetate, kedua pengobatan ini menginduksi perubahan yang minimal dari awal terhadap BMD setelah 24 minggu perawatan dan menunjukkan efek reversible pada 24 minggu pasca terapi (Alan BC. 2013;18) (Taylor HS. 2017;38)

Intinya, elagolix secara klinis berkhasiat pada dua dosis, memungkinkan obat untuk digunakan secara individual. Keuntungan lain dari elagolix termasuk inhibisi langsung gonadotrophs hipofisis, menghindari efek samping (*flare-up*) yang dialami 1-2 minggu pada awal penggunaan agonis GnRH dan dengan demikian memiliki efek terapeutik yang bersifat segera. Struktur obat nonpeptidanya memungkinkan penggunaan oral, sebuah kemajuan dari penggunaan obat agonis dan antagonis peptida GnRH melalui rute injeksi intramuskuler yang saat ini ada di pasaran; injeksi intramuskuler dapat menyebabkan rasa sakit, reaksi tempat injeksi. Gejala vasomotor digambarkan sebagai ringan sampai sedang dan tidak separah yang terlihat pada pengobatan agonis GnRH yang saat ini digunakan (Chi KC. 2005;285) (Falk. 2016;691).



**Gambar 4. Alur patogenesis penurunan BMD pada penggunaan antagonis GnRH**

Sumber: Alan BC. 2013; Taylor HS., 2017; Diamond MP., 2014

## PENUTUP

### Kesimpulan

Penanganan medis terhadap nyeri terkait endometriosis telah difokuskan pada supresi siklus menstruasi dengan kontrasepsi oral kombinasi dan supresi mediator inflamasi dengan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID). Namun, obat-obatan ini gagal pada sekitar 50% pasien. Kelas obat lain yang digunakan untuk pengobatan endometriosis secara tradisional adalah agonis *Gonadotropin releasing hormone* (GnRH) yang mengurangi estrogen hingga mencapai kadar yang sama dengan pascamenopause. Upaya mendesain obat antagonis GnRH nonpeptida yang diberikan secara oral menjadi tujuan utama pengembangan obat untuk pengobatan nyeri terkait endometriosis. Kesulitannya adalah menemukan obat poten yang memiliki efek hipoestrogenik minimal dan secara keseluruhan dapat ditoleransi dengan baik. Struktur obat nonpeptida elagolix memungkinkan penggunaan obat ini secara oral. Hal ini merupakan sebuah kemajuan dari penggunaan obat agonis dan antagonis peptida GnRH melalui rute injeksi

intramuskuler yang saat ini ada di pasaran.

### Saran-Saran

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan apakah terapi kombinasi dapat mengurangi efek samping hipoestrogenik ringan sampai sedang dan untuk menjelaskan risk-benefit antara penurunan BMD dan efek terapeutik elagolix jika obat ini digunakan untuk perawatan jangka panjang pada perempuan premenopause. Secara keseluruhan, elagolix siap menjadi revolusioner dalam tantangan manajemen medis mengenai nyeri terkait endometriosis yang tradisional.

### DAFTAR PUSTAKA

- Alan B Copperman dan Claudio Benadiva. *Optimal usage of the GnRH antagonists: a review of the literature*. Copperman and Benadiva Reproductive Biology and Endocrinology 2013.
- Chi Keung Cheng dan Peter C. K. Leung. *Molecular Biology of Gonadotropin-Releasing Hormone(GnRH)-I, GnRH-II, and Their Receptors in Humans*. Department of Obstetrics and Gynecology, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada V6H 3V5. The Endocrine Society. 2005.
- David L. Olive dan Steven F. Palter. *Reproductive Physiology*. Editors: Berek, Jonathan S. *Berek & Novak's Gynecology, 16th Edition*. Lippincott Williams & Wilkins. 2014.
- Diamond MP, Carr B, Dmowski WP, Koltun W, O'Brien C, Jiang P, Burke J, Jimenez R, Garner E, Chwalisz K. Elagolix treatment for endometriosis-associated pain: results from a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Reproductive sciences*. 2014.
- Erna Suparman . et al. Jurnal Biomedik. Dalam; *Penatalaksanaan Endometriosis* Vol. 4 No.2. 2012
- Falk Schneider, Wolfgang T dan Carsten G. *Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and its natural analogues: A review*. Department of Reproductive Biology, Research Institute for the Biology of Farm Animals, Wilhelm-Stahl-Allee 2, D-18196 Dummerstorf, Germany. 2016.
- Lauralee Sherwood. Bab 20: Sistem Reproduksi. *Buku Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. Edisi 9. 2016.
- Universitas Padjajaran. *Panduan praktik Obstetri dan Ginekologi*. Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran Bandung. Endometriosis. Dalam : Ginekologi. 2015.
- Robert N. Taylor, Lone Hummelshoj, Pamela Stratton, Paolo Vercellini. *Pain and endometriosis: Etiology, impact, and therapeutics*. 2012.
- Sarina Schrager, MD, MS; Julianne Falleroni, DO, MPH; and Jennifer Edgoose, MD, MPH. : *Evaluation and Treatment of Endometriosis*. University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin. 2013.
- Shawki M.K Sharouda, Emad Abdellatif Daoud, Abeer S.M Mohamed, Gehan G Ali, Abeer M. Elsayed, Soha El-Attar and Mohammed Taema. *Endometriosis in a cesarean section scar: A series of 12 patients*. 2016.
- Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, Abrao MS, Kotarski J, Archer DF, Diamond MP, Surrey E, Johnson NP, Watts NB, Gallagher JC. Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist. *New England Journal of Medicine*. 2017