



Terapi *Human Growth Hormone* (HGH) untuk Anak dengan *Non-Growth Hormone Deficiency* (Non-GHD)

Michelle Husin

PPDS-1 Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Growth hormone (GH) yang disekresikan oleh hipofisis anterior merupakan hormon yang berperan penting dalam pertumbuhan. Terapi GH mulai dikembangkan untuk anak non-GHD dan disetujui penggunaannya oleh FDA, EMA, dan FMDA. Tujuan terapi GH adalah agar dapat mencapai potensi tinggi dewasa dalam batas normal. Respons terhadap rhGH tergantung usia saat dimulainya terapi, *onset* pubertas, tinggi badan orang tua, usia tulang, dan nilai biokimia saat pemberian rhGH. Tantangan dalam pemberian rhGH adalah dosis, kepatuhan terhadap terapi, dan usia saat pemberian.

Kata kunci: *Growth hormone, non-growth hormone deficiency, recombinant human growth hormone*

ABSTRACT

Growth hormone secreted by anterior pituitary is an essential hormone for growth. GH therapy is now widely used for non-GHD children and approved by FDA, EMA, and FMDA. The aim of GH therapy is to achieve potential normal body height in adulthood. Response to rhGH depends on age of therapy initiation, puberty, paternal height, bone age, and biochemical level. The current challenges of GH therapy are dosage, adherence, and age at initiation. **Michelle Husin. Human Growth Hormone (HGH) Therapy for Children with Non-Growth Hormone Deficiency (Non-GHD)**

Keywords: *Growth hormone, non-growth hormone deficiency, recombinant human growth hormone*

Pendahuluan

Growth hormone (GH) atau dikenal sebagai *human growth hormone* (hGH) atau somatotropin merupakan hormon yang disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior. GH merupakan hormon yang vital untuk pertumbuhan fisik pada anak. Kadar GH meningkat progresif pada anak dan paling tinggi pada masa pubertas saat terjadi *growth spurt*. GH bekerja menstimulasi sintesis protein dan meningkatkan pemecahan lipid untuk pertumbuhan jaringan.¹

Terapi hGH mulai dikenal sejak tahun 1985 untuk *Growth Hormone Deficiency* (GHD).² Saat ini pemberian hGH juga pada kasus *non-Growth Hormone Deficiency* (non-GHD) seperti KMK, *Turner syndrome*, *Noonan syndrome*, *Prader-Willi syndrome*, dan *idiopathic short stature*.² Pada sekitar tahun 2003 mulai dikenal penggunaan hGH sebagai terapi pada anak. Penggunaan hGH makin meningkat karena memiliki efek menjanjikan dan berdampak langsung, yaitu meningkatkan pertumbuhan

pasien yang kekurangan GH.² Problematika penggunaan GH pada non-GHD adalah kontroversi terkait dosis dan saat memulai pemberian, kemungkinan efek samping jangka panjang yang diperkirakan dapat menyebabkan keganasan.^{3,4}

Mekanisme Kerja GH

Pada tingkat sel, mekanisme kerja GH tergantung pada interaksi dengan reseptor GH, diikuti dengan aktivasi janus kinase-2 transduser dan aktivasi kaskade transkripsi sinyal. Efek GH terjadi pada jaringan seperti hepar, tulang, otot, sel adiposit.³ Ekstraksi substansi GH dari lobus anterior berhasil pada tahun 1921 dan aplikasinya pada manusia dimulai tahun 1958. Sebagai pusat regulator endokrin post natal, GH mengkode 217 asam amino yang akan menyebabkan terjadinya pembelahan proteolitik dari sinyal peptida, menghasilkan rantai tunggal polipeptida 191 asam amino dengan berat molekul 22 kDa.^{3,5}

GH disintesis dan disekresi oleh somatotropin

pada kelenjar hipofisis anterior di bawah kontrol neuronal dan jalur protein kinase (Ras-MAP). GH dan insulin berada pada jalur sinyal yang sama. Selain efek langsung GH pada sel target, GH juga menstimulasi sekresi dari *insulin-like growth factor* (IGF-1). Selain berperan sebagai autokrin mediator dari GH, IGF-1 juga meregulasi sekresi GH melalui *feedback* negatif pada regulasi aksis hipotalamus-pituitari.³

Saat ini efek biologis GH banyak diteliti pada sel blastosit, kardiomyosit, epitel kolon, neuron, podosit sel glomerular, dan makrofag.¹ Jaringan-jaringan ini menunjukkan respons terhadap GH melalui aktivasi kaskade JAK-STAT.¹ GH memiliki potensi mengaktivasi makrofag, migrasi, dan modulasi diferensiasi sel adiposit dan resistensi terhadap insulin.¹ GH memberikan efek lokal terhadap tulang, yaitu sintesis IGF-1 skeletal, proliferasi prekondrosit, hipertrofi osteoblas, *remodelling* tulang, dan mineralisasi. GH menstimulasi pertumbuhan kartilago tulang.⁶ Studi farmakogenetik

Alamat Korespondensi email: agmichellehusin@gmail.com



rhGH menunjukkan bahwa reseptor GH yang kekurangan ekson-3 berhubungan dengan peningkatan respons pertumbuhan dibandingkan bentuk utuh.⁷

GH bekerja antagonis dengan kerja insulin. GH dapat bekerja secara langsung pada jaringan namun efeknya terutama dipengaruhi oleh stimulasi di hepar dan jaringan lain untuk menghasilkan pelepasan *insulin-like growth factor 1* (IGF-1). GH disebut sebagai mimik dari insulin karena mekanisme kerjanya menyerupai insulin, namun memiliki tujuan primer menstimulasi pertumbuhan.¹ Serum IGF-1 meningkat progresif seiring usia dan akselerasi pada saat pubertas. Setelah pubertas konsentrasi IGF-1 menurun begitu pula dengan GH.¹

Pada anak, GH disekresi secara pulsatil dan terutama pada malam hari. Sekresi GH sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor pada aksis hipotalamus-hipofisis, sehingga pengukuran GH pada satu waktu saja tidak bermakna untuk diagnosis GHD. Untuk diagnosis GHD lebih tepat digunakan pengukuran IGF-1.⁸

Terapi rhGH pada Anak Non-GHD

Setelah penggunaan *recombinant-human-Growth-Hormone* (rhGH) untuk GHD tahun 1985, terapi hGH sudah mulai disetujui untuk non-GHD.^{4,8}

1. Anak lahir Kecil Masa Kehamilan (KMK)

tanpa *catch-up growth*

Sebagian besar bayi lahir KMK dapat mencapai *catch-up growth* dalam 2 tahun kehidupan. Terapi untuk KMK tanpa *catch-up growth* telah disetujui oleh FDA dan EMA pada tahun 2001 dengan dosis sebesar 0,07 mg/kg/hari dan 0,03 mg/kg/hari.⁴

2. *Turner syndrome* (TS)

Pada TS terjadi insufisiensi haplo pada setiap gen SHOX pada kromosom X, sehingga tinggi badan menjadi lebih pendek. Penelitian saat dimulainya terapi rhGH pada TS masih dilakukan, pemberian saat ini dimulai pada usia menjelang pubertas.⁸ Dosis yang disetujui oleh FDA, EMA, dan PMDA secara berturut-turut adalah 0,33 mg/kg/minggu, 0,45 mg/kg/minggu, dan 0,35 mg/kg/minggu.⁴

3. *Noonan syndrome* (NS)

Pada tahun 2007 terapi hGH pada NS telah disetujui oleh FDA, namun belum disetujui di Jepang dan Eropa. NS sering disertai kelainan jantung sehingga perlu pemantauan. Selain itu, pada beberapa penelitian disebutkan terdapat risiko keganasan.⁸ Dosis yang disarankan oleh FDA adalah 0,46 mg/kg/minggu.⁴

4. *Prader-Willi syndrome* (PWS)

Penggunaan rhGH pada PWS telah

disetujui oleh FDA tahun 2000 dan diakui oleh EMA.⁴ Pada PWS karena sering disertai obesitas, harus dilakukan pemantauan agar tidak terjadi obstruksi saluran napas dan perhatian khusus terhadap gula darah.¹¹ Dosis yang disetujui oleh FDA, EMA, dan PMDA berturut-turut adalah 0,24 mg/kg/minggu, 0,35 mg/kg/minggu, dan 0,245 mg/kg/minggu.⁴

5. *Idiopathic short stature* (ISS)

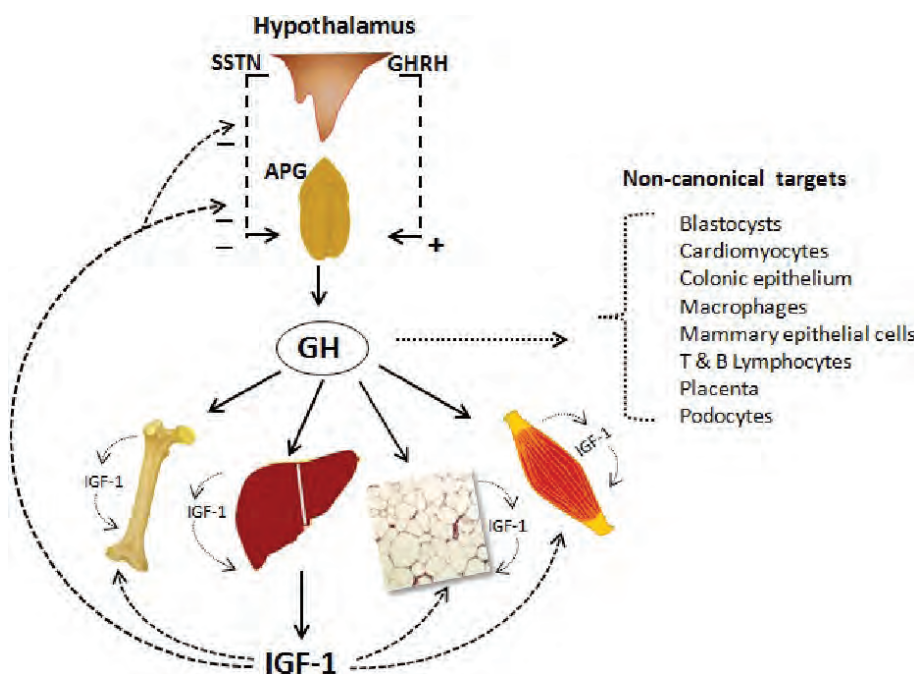
Pada tahun 2003 penggunaan rhGH telah disetujui di Amerika. Penggunaan rhGH pada ISS memiliki respons berbeda-beda pada peningkatan tinggi badan akibat etiologinya idiopatik, namun secara umum memiliki respons baik pada tahun pertama pemberian rhGH.⁸ Dosis yang disarankan oleh FDA adalah 0,3 mg/kg/minggu.⁴

Sebelum memulai terapi rhGH, sebagai *baseline* perlu antara lain pemeriksaan proporsi tubuh, panjang tungkai, tekanan darah, gula darah puasa, insulin puasa, biokimia profil tulang, HbA1c, fungsi tiroid, IGF-1, dan IGF-BP3. Pemeriksaan tambahan lain disesuaikan dengan kondisi medis individu.⁴

Respon dan Manfaat Pemberian hGH

Tujuan terapi GH adalah normalisasi tinggi badan pada masa anak dan remaja agar dapat mencapai potensi tinggi dewasa dalam batas normal dan sesuai target yang dapat dicapai. Respons terhadap rhGH tergantung usia dimulainya terapi, *onset* pubertas, tinggi badan orang tua, usia tulang, dan nilai biokimia pada saat pemberian rhGH.⁸ Masih banyak penelitian mengenai nilai biokimia kadar GH darah, sehingga terdapat perbedaan dosis rhGH.⁴ Studi farmakokinetik juga masih terus diperdalam.⁸

GH merupakan mitogen dan efek primernya adalah sebagai pemicu pertumbuhan longitudinal. GH tidak secara direk mempengaruhi pertumbuhan sel target melainkan sebagai sinyal *intermediate* yang dikenal sebagai somatomedin atau IGF-1. IGF-1 berada di sirkulasi dan menjadi *marker* sekresi IGF-1 karena lebih stabil dan tidak terpengaruh oleh variasi sekresi GH. Tujuan pemberian hGH antara lain menginduksi *catch-up growth*, menjaga velositas normal pertumbuhan, dan mencapai tinggi badan dewasa sesuai potensi genetik.^{4,9}



Gambar 1. Kaskade GH³



Efek Samping

Efek samping dapat berupa nyeri dan hematoma pada lokasi injeksi, eksantema, nyeri sendi dan otot, peningkatan ringan tekanan intrakranial, pergeseran epifisis femoral, terbentuknya antibodi terhadap hGH, dan peningkatan ringan gula darah dan insulin.^{8,12} Ada penelitian bahwa terapi GH meningkatkan risiko keganasan akibat cara kerjanya yang mempengaruhi mitogenesis.¹² Namun, beberapa penelitian lain menyatakan bahwa hal tersebut belum terbukti.^{4,5,9}

Tantangan Pemberian hGH pada Non-GHD

Terapi GH sudah mengalami banyak kemajuan dan makin banyak indikasi penyakit yang telah diakui untuk menggunakan GH. Masalah yang masih dihadapi adalah penggunaan dosis atau titrasi yang tepat untuk mencapai potensi tinggi badan yang maksimal, usia

pemberian rhGH, dan waktu pemberian apakah sebaiknya mengikuti waktu fisiologis tubuh untuk terjadinya pertumbuhan.⁹

Pemberian hGH membutuhkan kepatuhan pasien yang sering menjadi tantangan akibat durasi pemberian, biaya, ketersediaan obat, rute pemberian berupa injeksi, dan kemajuan terapi yang lambat. Keberhasilan terapi GH sangat dipengaruhi oleh respons tahun pertama.⁶ Saat ini dikembangkan *long acting growth hormone* (LAGH) dibandingkan pemberian hGH dengan injeksi harian.⁷

Dosis rhGH sesuai kondisi pasien menurut *guideline Food and Drug Administration* (FDA) Amerika, *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)* Jepang, dan *European Medicines Agency (EMA)* masih berbeda-beda karena kebijakan masing-masing

negara dan hasil penelitian yang digunakan sebagai acuan.⁴ Masih menjadi pertanyaan apakah pada fase *growth spurt* pada masa pubertas dosis hGH perlu disesuaikan atau ditingkatkan.⁸ Respons terhadap terapi bersifat individual yaitu tergantung pada *compliance* pasien dan sensitivitas reseptor.^{7,9} Hingga saat ini belum terdapat faktor prediktif untuk respons terhadap rhGH.^{6,10-12}

Ringkasan

hGH dapat digunakan untuk terapi anak non-GHD, yaitu pada KMK, *Turner syndrome*, *Noonan syndrome*, *Prader-Willi syndrome*, dan *idiopathic short stature*. Terdapat perbedaan dosis pemberian GH pada *guideline* FDA (Amerika), EMDA (Jepang), dan EMA (Eropa). Respons terhadap terapi GH tergantung kondisi penyakit dan kondisi individual.

DAFTAR PUSTAKA

1. Encyclopaedia Britannica. Growth hormone. Encyclopaedia Britannica, Inc. Cited 2019 Sept 17. Available from: URL: <https://www.britannica.com/science/growth-hormone>.
2. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescent: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr*. DOI:10.1159/000452150.
3. Kumar PK, Menon RK. New insight into growth hormone's actions on the macrophage: implications for non-growth-related actions of growth hormone. *OA Biochemistry* 2013;1(2):15.
4. Batubara JR. Controversy in Growth Hormone Treatment. In *Proc 6th Pediatric Endocrinology Update*; 2018 Apr 13-14; Bandung, Indonesia
5. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-Term Safety of Recombinant Human Growth Hormone in Children. *JCEM* 2010;95:167-177. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0178>.
6. Aydin BK, Aycan Z, Siklar Z, Berberoglu M, Ocal G, Cetinkaya S, et al. Adherence to growth hormone therapy: results of a multicenter study. *J Endocr Pract*. 2014;20(1):46-51. doi: 10.4158/EP13194.OR
7. Christiansen JS, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski MC, Casanueva FF, et al. Growth Hormone Research Society perspective on the development of long-acting growth hormone preparations. *Eur J Endocrinol*. 2016. doi: 10.1530/EJE-16-0111
8. Pfaffle R. Hormone replacement therapy in children: The use of growth hormone and IGF-I. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;1-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2015.04.009>
9. Richmond E, Rogol AD. Treatment of Growth Hormone Deficiency in Children, Adolescent, and at the Transitional Age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016. Doi: 10.1016/j.beem.2016.11.005
10. Pozzobon G, Partenope C, Mora S, Garbetta G, Weber G, Barera G. Growth hormone therapy in children: predictive factors and short-term and long term response criteria. *Springer Nature*. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02057-x>.
11. Yang A, Choi JH, Sohn YB, Eom Y, Lee J, Yoo HW, et al. Effects of recombinant human growth hormone treatment on growth, body composition, and safety in infants or toddlers with Prader-Willi syndrome: a randomized, active-controlled trial. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:216. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1195-1>.
12. Jensen RB, O'Connell SM, Kirk J, Donaldson M, Ivarsson SA, et al. A randomised controlled trial evaluating IGF-1 titration in contrast to current GH dosing strategies in children born small gestational age: the North European Small-for-Gestational-Age study. *Eur J Endocrinol* 2014;171:509-518. Doi: 10.1530/EJE-14-0419