

## Hasil Review Jurnal

### Peran Hormon Pertumbuhan dalam Percepatan Proses *Aging*

Filda Vionita Irene de Lima<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura  
Corresponding author email: [fildavid5@gmail.com](mailto:fildavid5@gmail.com)

#### Abstrak

Penuaan (*aging*) merupakan suatu proses yang pasti dialami oleh makhluk hidup, termasuk manusia yang menyebabkan penurunan fungsi tubuh. Berbagai teori penuaan memperlihatkan adanya intervensi sistem regulasi tubuh dari hulu hingga hilir. Salah satu sistem regulasi yang memengaruhi adalah regulasi hormonal yang diperankan oleh hormon pertumbuhan. Dari berbagai studi literatur diketahui bahwa hormon pertumbuhan menyebabkan percepatan proses penuaan. Mekanismenya terutama melibatkan fungsinya dalam menurunkan pembentukan antioksidan endogen akibat aktivitas *Insulin-like growth factor I* (IGF-1) dan penurunan aktivitas metabolisme yang diregulasi oleh *mammalian target of rapamycin* (mTOR).

**Kata Kunci:** Hormon pertumbuhan, penuaan, IGF-1, mTOR

#### Abstract

*Aging is a process that must be experienced by living things, including humans, which causes a decrease in bodily functions. Various theories of aging show the interference of the body's regulatory system from upstream to downstream. One of the regulations that influence is hormonal regulation which is played by growth hormone. Various literature studies show that growth hormone accelerates the aging process. The primary mechanism involves reducing the formation of endogenous antioxidants due to insulin-like growth factor I (IGF-1) activity and decreased metabolic activity regulated by mammalian target of rapamycin (mTOR).*

**Keywords:** Growth hormone, aging, IGF-1, mTOR

#### Pendahuluan

Beberapa dekade terakhir ketertarikan pada hubungan sekresi kelenjar endokrin dengan penuaan mulai meningkat seiring dengan peningkatan usia harapan hidup manusia. Pemahaman tentang hubungan hormon dan penuaan berawal dari pengertian bahwa perubahan genetik dari sinyal

hormonal pada cacing mikroskopis, *Caenorhabditis elegans*, dapat berdampak besar pada umurnya yang panjang.<sup>1,2</sup> Temuan menarik lainnya adalah bahwa gen *C. elegans* yang mengkode berbagai komponen jalur pensinyalan yang mengontrol penuaan homolog dengan gen mamalia yang mengontrol transmisi sinyal insulin dan sinyal

faktor pertumbuhan seperti insulin.<sup>3,4</sup> Penelitian lebih lanjut menemukan bahwa jalur pensinyalan seperti insulin/IGF mengontrol penuaan pada cacing, serangga, dan mamalia, serta homologi gen yang terlibat juga meluas ke ragi uniseluler.<sup>5</sup> Pada masing-masing organisme ini, penurunan regulasi genetik atau gangguan jalur pensinyalan dapat menyebabkan perpanjangan umur yang signifikan.

Holzenberger<sup>6</sup> mendapati adanya pertambahan usia pada hewan coba yang direkayasa sehingga tidak memiliki reseptor *insulin-like growth factor I* (IGF-1). Selain itu, perpanjangan usia juga dialami oleh tikus yang mengalami defisiensi reseptor *growth hormone*.<sup>13</sup> Pada beberapa penelitian, didapati pada tikus-tikus tersebut terdapat kesamaan karakteristik berupa penurunan insiden, onset kanker yang tertunda dan penundaan onset fenotip penuaan, bahkan berkurangnya insiden penyakit yang terkait usia.<sup>17-19</sup>

### ***Growth Hormone* dan Mekanisme Kerjanya**

Hormon pertumbuhan (*Growth Hormone*) atau disebut juga hormon somatotropik (STH) merupakan hormon peptida. Secara umum, *growth hormone* berperan dalam mengendalikan pertumbuhan seluruh sel tubuh.<sup>9</sup> Hormon pertumbuhan disintesis dan disekresikan di sel somatotrof pada area lateral hipofisis anterior dengan

adanya stimulasi dari *Growth Hormone Releasing Hormone* dari hipotalamus. *Growth hormone* merupakan polipeptida dengan 191 asam amino dan berat molekul sekitar 22.000 yang memiliki dua jembatan disulfida. Gen yang mengkode *growth hormone* berada pada kromosom 17. Selain berperan terutama untuk mempromosikan pertumbuhan tulang, *growth hormone* juga memiliki peran dalam meningkatkan katabolisme protein tubuh, katabolisme lemak dan menurunkan penggunaan karbohidrat.<sup>9,10</sup>

*Growth hormone* meningkatkan sintesis protein di semua sel tubuh, terutama sel otot. *Growth hormone* menstimulasi pertumbuhan kartilago dan aktivitas osteoblas. *Growth hormone* sangat penting untuk pertumbuhan tulang longitudinal dan untuk remodeling tulang yang terus-menerus berlangsung seumur hidup. Efek *growth hormone* terjadi dalam metabolisme energi di jaringan adiposa, jaringan otot, dan hati.

Efek *growth hormone* pada metabolisme energi yaitu memengaruhi ambilan dan oksidasi sumber energi di jaringan adiposit, otot, dan hepar, kemudian secara langsung meningkatkan ambilan asam lemak dan meningkatkan oksidasi lemak menjadi energi di otot. *Growth hormone* secara tidak langsung menurunkan oksidasi glukosa dan asam amino. Pada jaringan lemak, *growth hormone* meningkatkan

sensitivitas lipolisis dari kerja katekolamin, sehingga terjadi pelepasan asam lemak dan gliserol ke darah untuk dimetabolisme di hepar. Selain itu, *growth hormone* menurunkan sensitivitas lipogenesis dari kerja insulin (resistensi insulin). Efek lain *growth hormone* adalah menurunkan esterifikasi asam lemak sehingga menurunkan sintesis triasilgliserol, serta menurunkan *uptake* glukosa di adiposit dan sel otot. Pada sel otot, *growth hormone* meningkatkan lipolisis dan meningkatkan kadar asam lemak darah. Secara tidak langsung, *growth hormone* juga menurunkan *uptake* glukosa ke dalam sel karena peningkatan penggunaan asam lemak sebagai sumber energi, sehingga menurunkan glikolisis. *Growth hormone* meningkatkan transport asam amino ke dalam sel dan menyiapkan substrat pembentukan protein serta meningkatkan sintesis DNA dan RNA.<sup>9,10</sup>

Di jaringan hati, *growth hormone* meningkatkan oksidasi asam lemak menjadi asetil-CoA (pada kondisi puasa), meningkatkan asam lemak darah dan meningkatkan ketogenesis. Di hati, *growth hormone* meningkatkan glukoneogenesis dengan menggunakan gliserol darah, meningkatkan sintesis glikogen akibat peningkatan glukoneogenesis, dan menurunkan metabolisme glukosa dalam beberapa tahapan glikolisis.<sup>9,10</sup>

*Growth hormone* bekerja dengan cara mengikat secara spesifik suatu famili reseptor sitokin yang berlokasi di membran sel target seperti hepatosit, adiposit, sel otot, sel tulang, dan sel sistem imun. Setiap molekul *growth hormone* memiliki dua situs pengikatan di reseptor. Pengikatan *growth hormone* menyebabkan dimerisasi dari reseptor dan mengaktifkan protein Janus kinase (JAK) yang merupakan anggota dari protein tirosin kinase Janus. Aktivasi JAK menyebabkan fosforilasi tirosin baik pada JAK maupun reseptor *growth hormone*. Hal ini menginisiasi transduksi sinyal pada beberapa jalur dan secara umum termasuk sinyal yang melalui fosforilasi dari *Signal Transducers and Activators of Transcription* (STAT). STAT yang telah terfosforilasi akan berdisosiasi dari kompleks reseptor -JAK, kemudian bertranslokasi menuju nukleus dan mengikat promotor gen yang diregulasikan oleh *growth hormone*.<sup>11</sup>

Pada kerjanya di hepatosit, *growth hormone* merangsang IGF-1). IGF-1 merupakan peptida rantai tunggal dengan 70 asam amino.<sup>10</sup> Secara umum, pengikatan IGF-1 dan reseptor spesifik pada sel target diikuti dengan aktivasi tirosin kinase pada subunit  $\beta$ . Aktivasi reseptor IGF-1 pada gilirannya akan memfosforilasi substrat spesifik, yaitu *Insulin Receptor Substrate* (IRS). Fosforilasi residu tirosin dari IRs dikenali melalui berbagai signal yang mengandung domain *Src*

*Homology 2* (SH2), termasuk Grb-2 dan fosfatidilinositol -3-kinase (PI3K). Jalur ini juga merangsang kaskade MAP (*Mitogen-Activated Protein*) kinase atau kaskade PI 3-kinase, jalur pensinyalan terkenal, yang memediasi banyak tindakan signifikan dari faktor pertumbuhan.<sup>12,13</sup>

### **Aging (Penuaan)**

Penuaan (*Aging*) adalah suatu kondisi penurunan fungsi yang tergantung waktu pada suatu organisme. Walaupun memiliki efek biologis yang luas, penuaan pada dasarnya merupakan hasil perubahan struktur dan fungsi sel, biokimia, dan metabolisme. Penuaan bahkan juga penuaan sehat, meningkatkan kerentanan terhadap penyakit dan meningkatkan probabilitas kematian yang merupakan titik akhir dari penuaan. Dengan bertambahnya usia lanjut pada populasi, maka penting untuk mempelajari tentang hal ini.<sup>10</sup>

Teori penuaan dapat dibagi menjadi dua kategori umum, yaitu teori biologi dan teori kimia. Menurut teori biologi, penuaan merupakan suatu proses yang dikontrol secara genetik, yang ditentukan oleh ekspresi atau represi informasi genetik yang terprogram. Penuaan dan kematian dipandang sebagai fase akhir dari proses kelahiran, pertumbuhan, kematangan, dan reproduksi. Apoptosis dan involusi timus adalah contoh kejadian yang terprogram secara genetik pada tingkat sel dan organ. Kemudian penurunan sistem imun,

neuroendokrin, dan reproduksi dapat dilihat dalam konteks yang lebih luas sebagai bukti untuk kerja jam biologis yang mempengaruhi fungsi organisme yang terintegrasi. Teori ini menghubungkan perbedaan usia hidup dengan perbedaan genetik antar spesies. Perbedaan pada usia hidup diantara berbagai spesies juga berkorelasi kuat dengan efisiensi mekanisme perbaikan DNA. Spesies yang berusia panjang memiliki proses perbaikan DNA yang lebih efisien.<sup>10,15</sup>

Menurut teori kimia, penuaan merupakan suatu proses somatik akibat kerusakan kumulatif pada biomolekul. Secara ekstrim, teori ini mengajukan bahwa penuaan adalah hasil dari kesalahan kumulatif pada mekanisme replikasi, perbaikan, transkripsi, dan translasi informasi genetik. Kemungkinan besar kesalahan pada enzim penting, seperti DNA dan RNA polimerase atau enzim yang terlibat pada sintesis dan *turnover* protein, lambat laun akan memengaruhi ketepatan ekspresi informasi genetik dan menyebabkan akumulasi protein yang berubah. Propagasi kesalahan dan hasil akumulasi makromolekul yang disfungsi kemungkinan menyebabkan tidak berfungsinya suatu sistem. Konsisten dengan teori ini, peningkatan jumlah enzim yang terdeteksi secara imunologi tetapi terdenaturasi atau bermodifikasi, sehingga tidak aktif secara fungsional dan berakumulasi pada sel merupakan suatu fungsi penuaan. Teori kimia yang lebih umum

mendefinisikan penuaan sebagai hasil dari modifikasi kronik dan kumulatif (non-enzimatis), proses yang menginduksi kerusakan, atau kerusakan pada seluruh biomolekul. Seperti karat, korosi dan akumulasi kerusakan seiring dengan pertambahan usia lambat laun akan memengaruhi fungsi. Kerusakan ini paling banyak terlihat pada protein jaringan yang berusia panjang seperti kristalin lensa dan kolagen ekstra seluler, yang mengakumulasi berbagai jenis modifikasi kimia seiring dengan bertambahnya usia. Kedua teori ini menghubungkan penuaan dengan kegagalan sistem yang terintegrasi, seperti sistem imunologi, neurologi, endokrin, dan sirkulasi. Walaupun tidak tertuju pada suatu penyebab spesifik, kedua teori ini membenarkan adanya kontribusi baik genetik maupun lingkungan pada penuaan.<sup>10,16</sup>

Teori penuaan lainnya yaitu teori radikal bebas. Teori radikal bebas merupakan teori penuaan yang paling banyak diterima. Pada teori ini, penuaan adalah hasil kerusakan oksidatif kumulatif pada biomolekul seperti DNA, RNA, protein, lipid, dan glikokonjugat. Dari sudut pandang teori radikal bebas, organisme yang berusia lebih panjang memiliki laju produksi senyawa oksigen reaktif (ROS) yang lebih rendah. Pertahanan antioksidan yang lebih baik, dan proses perbaikan atau *turnover* yang lebih efisien. Walaupun merupakan teori kimia, teori

radikal bebas tidak mengakui pentingnya genetik dan biologi untuk membatasi produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) atau untuk peran antioksidan dan mekanisme perbaikan. Teori ini berhubungan dengan teori penuaan lain seperti teori *rate of living* (karena laju pembentukan terus merupakan fungsi dari laju keseluruhan dan atau tingkat konsumsi oksigen) dan teori *crosslinkage* (karena beberapa produk kerusakan ROS menyebabkan ikatan silang protein yang berkontribusi, misalnya, pada penurunan elastisitas vaskular yang berkaitan dengan usia). Yang terakhir sebagai hipotesis kimia, teori radikal bebas tidak mengecualikan kerusakan kimia kumulatif dan independen dari ROS, tetapi fokus pada ROS sebagai sumber primer kerusakan dan penyebab dasar penuaan. Teori ini didukung oleh korelasi terbalik antara laju metabolisme basal dan usia hidup maksimum dari mamalia dan oleh bukti kerusakan oksidatif protein yang meningkat yang berkaitan dengan usia.<sup>10,16,17</sup>

### **Pengaruh *Growth Hormone* terhadap *Aging***

*Growth Hormone* (GH) berperan sebagai salah satu faktor yang mempercepat terjadinya penuaan (*aging*). Awal pembuktian teori ini terutama diamati dalam penelitian *in vivo* menggunakan hewan coba dengan galur khusus. Galur hewan coba mencit *Ames dwarf* secara alami mengalami penurunan

sekresi beberapa hormon yang disekresikan oleh hipofisis, yaitu *thyroid releasing hormone*, prolactin, dan *growth hormone*. Hal ini terjadi akibat kerusakan pada hipotalamus. Pada hewan coba ini diamati fenotip khas akibat defisiensi hormon-hormon tersebut. Namun, didapati bahwa usia hewan coba ini lebih panjang dibandingkan dengan galur lainnya.<sup>18,19</sup>

Pada tingkat manusia diamati bahwa orang-orang yang mengalami penurunan *growth hormone* seperti pada kasus dwarfisme, memiliki usia yang lebih panjang dan memiliki ketahanan yang lebih tinggi terhadap stres dan memiliki angka kejadian penyakit degeneratif yang lebih rendah dibandingkan orang normal.<sup>18</sup> Mendukung hal tersebut, pada orang-orang dengan sekresi *growth hormone* yang berlebihan, seperti pada kasus akromegali memperlihatkan onset kejadian penyakit degeneratif yang lebih cepat, peningkatan kasus hipertensi, diabetes dan yang juga tidak kalah penting angka kejadian kanker pada penderita akromegali juga lebih tinggi. Berbagai hal tersebut akhirnya berkontribusi pemendekan usia bagi orang-orang dengan akromegali.<sup>20</sup>

Efek *pro-aging* yang ditimbulkan oleh *growth hormone* secara dominan diperantarai oleh mekanisme kerja IGF-1. Selain efek somatotrofik yang ditimbulkan oleh aksi kerjanya, peran IGF-1 sebagai *pro-aging*

terutama adalah dalam meningkatkan produksi ROS). Pengikatan IGF-1 dengan reseptornya pada membran sel mampu menginduksi transduksi sinyal untuk menurunkan produksi antioksidan tubuh terutama *superoxide dismutase* (SOD) oleh penginaktifan *forkhead box proteins of class O subgroup* FOXO.<sup>21</sup> Kompleks reseptor ligan yang dibentuk oleh IGF-1 dan reseptornya memicu pengaktifan PI3K (*Phosphoinositol Triphosphat Kinase*). PI3K memfosforilasi protein *Ak strain transforming* (AKT) atau yang disebut juga protein kinase B (PKB) dan selanjutnya dapat menginaktivasi protein faktor transkripsi FOXO.<sup>22</sup> FOXO terutama berfungsi sebagai faktor transkripsi SOD. Penurunan kadar *growth hormone* menghambat aktivasi PI3K dan AKT yang menyebabkan FOXO tidak terfosforilasi, sehingga tidak mampu menjalankan fungsinya sebagai faktor transkripsi gen yang mengkode SOD. Selain SOD, antioksidan lain yang dipengaruhi oleh kerja IGF-1 adalah katalase dan *Glutation Peroksidase* (GPx), tetapi mekanismenya belum diketahui. Beberapa penelitian yang menguji kadar stres oksidatif melalui biomakromolekul yang mengalami kerusakan akibat radikal bebas pada hewan coba yang diberikan *recombinant human growth hormone* (rhGH).<sup>21,23</sup> Hasil penelitian tersebut menunjukkan adanya peningkatan makromolekul yang rusak akibat serangan ROS misalkan malonaldehid (MDA), N-Tyr,

serta 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8OHdG). Pengukuran juga dilakukan untuk melihat kadar antioksidan pada tubuh dan didapati adanya penurunan SOD, katalase, maupun GSH pada hewan coba tersebut.<sup>24,25</sup>

Jalur lain yang diinduksi oleh IGF-1 dalam perannya sebagai *pro-aging* adalah melalui aktivasi *mammalian Target of Rapamycin* (mTOR). Masih dengan peran protein AKT, mTOR mengalami fosforilasi dengan bantuan protein AKT. Penurunan kadar *growth hormone* menurunkan aktivitas aktivasi mTOR sehingga memicu beberapa efek seperti terjadinya autofagi, transkripsi berbagai gen penting untuk mempertahankan sel dalam menghadapi stres, termasuk merangsang apoptosis untuk menghentikan replikasi dari sel yang rusak. penghambatan mTOR dapat dilakukan dengan pemberian rapamisin, dan restriksi kalori.<sup>21</sup>

Berdasarkan studi terhadap mencit *Ames dwarf* terdapat beberapa karakteristik yang diperlihatkan, yaitu peningkatan ketahanan terhadap stres, penurunan kerusakan oksidatif, peningkatan kapasitas metabolisme xenobiotik, peningkatan rasio sitokin antiinflamasi terhadap proinflamasi, peningkatan sinyal insulin (sensitivitas insulin) tanpa peningkatan kadar insulin, pengalihan penggunaan bahan bakar dalam bentuk lemak, dan lainnya. Berbagai hal tersebut terbukti secara signifikan memengaruhi perpanjangan usia hewan coba

dan secara umum mencegah terjadinya penyakit terkait usia.<sup>11</sup>

## Kesimpulan

Penuaan merupakan suatu proses yang akan dialami oleh seluruh manusia. *Growth hormone* berperan dalam mempercepat terjadinya onset penuaan melalui kerja IGF-1 terutama pada jalur mekanisme peningkatan stres oksidatif. Penurunan kadar *growth hormone* dan IGF-1 menyebabkan penundaan fenotip penuaan serta penyakit terkait penuaan. Hal ini dapat menjadi suatu target terapi baru pada penyakit-penyakit yang terkait dengan penuaan.

## Referensi

1. Johnson TE. Increased life-span of age-1 mutants in *Caenorhabditis elegans* and lower Gompertz rate of aging. *Science*. 1990;249:908–12.
2. Kenyon C, Chang J, Gensch E, Rudner A, Tabtiang R. A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature*. 1993;366:461–4.
3. Kimura KD, Tissenbaum HA, Liu Y, Ruvkun G. *daf-2*, an insulin receptor-like gene that regulates longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Science*. 1997;277:942–7.
4. Tissenbaum HA, Ruvkun G. An insulin-like signaling pathway affects both longevity and reproduction in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*. 1998;148:703–17.
5. Guarente L, Kenyon C. Genetic pathways that regulate ageing in model organisms. *Nature*. 2000;408:255–62.
6. Holzenberger M, Dupont J, Ducos B, Leneuve P, Geloën A, Even PC, et al. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature*. 2003;421:182.

7. Brown-Borg HM, Borg KE, Meliska CJ, Bartke A. Dwarf mice and the aging process. *Nature*. 1996;384:33.
8. Ikeno Y, Bronson RT, Hubbard GB, Lee S, Bartke A. Delayed occurrence of fatal neoplastic diseases in ames dwarf mice: correlation to extended longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58:291–6.
9. Lieberman M, Peet A. Marks' basic medical biochemistry: a clinical approach. 5th.ed. Philadelphia. Wolters Kluwe. 2018. p. 1588-93.
10. Baynes JW, Dominiczak MH. Biokimia Kedokteran. Ed 5. Wanandi SI, Jusman SWA, editor. Elsevier Singapore Pte Ltd. 2021.
11. Bartke A, Sun LY, Longo V. Somatotropic signal: trade-offs between growth, reproductive development, and longevity. *Physiol Rev*. 2013 Apr; 93(2): 571–98.
12. Wrigley S, Arafa D, Tropea D. Insulin-Like Growth Factor 1: At the Crossroads of Brain Development and Aging. *Front. Cell. Neurosci*. 2017.
13. Laron Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone. *Mol Pathol*. 2001;54(5): 311–6.
14. Westley RL, May FE. A twenty-first century cancer epidemic caused by obesity: the involvement of insulin, diabetes, and insulin-like growth factors. *International Journal of Endocrinology*. 2013.
15. Hakumo F, Takahashi SI. 40 years of IGF1: IGF1 receptor signaling pathways. *J Mol Endocrinol*. 2018;61(1):69-86.
16. Jin K. Modern biological theories of aging. *Aging Dis*. 2010;1(2):72–4.
17. Cabrera AJR. Theories of human aging of molecules to society. *MOJ Immunol*. 2015; 2(2):1-6.
18. Ziada AS, Smith MSR, Cote HCF. Updating the free radical theory of aging. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8: 575-645.
19. Bartke A, Darcy J. GH and ageing: pitfalls and new insights. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017;31(1):113–25.
20. Bartke A, List EO, Kopchick JJ. The somatotrophic axis and aging: benefits of endocrine defects. *Growth Horm IGF Res*. 2016;27:41–5.
21. Bartke A. Minireview: Role of the growth hormone/insulin-like growth factor system in mammalian aging. *Endocrinology*. 2005;146(9):3718-23.
22. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Dietary restriction, growth factor and aging : from yeast to human. *Science*. 2010; 328(5976):321–6.
23. Gong Y, Luo S, Zhu H, Li Yuling, Huang W. Growth hormone activates PI3K/Akt signaling and inhibits ROS accumulation and apoptosis in granulosa cells of patients with polycystic ovary syndrome. *ReprodBiol Endocrinol*. 2020;18:121.
24. Junnila RK, List EO, Berryman DE, Murrey JW, Kopchick. The GH/IGF axis in ageing and longevity. *Nat Rev Endocrinol*. 2013; 9(6):366–76.
25. Nishizawa H, Handayaningsih AE, Iguchi G, Cho Y, Takahashi M, Suda K, et al. Enhanced oxidative stress in GH-transgenic rat and acromegaly in humans. *Growth Horm. IGF Res*. 2012; 22(2):54-68.
26. Keane J, Tajouri L, Gray B. Recombinant human growth hormone and insulin-like growth factor-1 do not affect mitochondrial derived highly reactive oxygen species production in peripheral blood mononuclear cells under conditions of substrate saturation in-vitro. *Nutr Metab*. 2016;13:45.