

## **HORMON DALAM KONSEP ANTI AGING MEDICINE** **HORMONE ON ANTI AGING MEDICINE CONCEPT**

**Bambang Hadi Kartiko<sup>1\*</sup>, Ferbian Milas Siswanto<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Fakultas Ilmu Kesehatan, Sains dan Teknologi, Universitas Dhyana Pura

<sup>2</sup>Program Studi Magister Biomedik, Program Pascasarjana, Universitas Udayana

\*Email: [dr.bhkmb@gmail.com](mailto:dr.bhkmb@gmail.com) , Telp: 08123981012

### **Abstrak**

*Terdapat banyak penjelasan mengenai proses penuaan yang terjadi pada manusia. Hingga saat ini teori menurunnya kadar hormon seiring dengan bertambahnya usia sering dikaitkan dengan keluhan akibat penuaan. Penurunan hormon akan menimbulkan berbagai tanda dan keluhan. Beberapa hormon yang pasti menurun kadarnya seiring dengan bertambahnya usia adalah testosteron, estrogen dan progesteron, dehydroepiandrosterone (DHEA), melatonin, triiodothyronine (T3), human growth hormone (HGH) dan Insuline-like Growth Factor-1 (IGF-1). Menurunnya kadar hormon-hormon tersebut akan mengakibatkan gangguan fungsi fisiologis organ tubuh dan mengakibatkan menurunnya kualitas hidup berujung pada penuaan.*

**Kata Kunci : hormon, penuaan, anti aging medicine, teori penuaan.**

### **Abstract**

*There are a lot of theory regarding the aging process in humans. The theory of decreasing hormone levels following advancing age is often associated with age-related complaints. A decrease in the hormone will cause a variety of signs. Some hormones are certainly decreases with the advancing age including testosterone, estrogen and progesterone, dehydroepiandrosterone (DHEA), melatonin, triiodothyronine (T3), human growth hormone (HGH) and Insuline-like Growth Factor-1 (IGF-1). Decreasing of these hormones can cause distruption on organs physiology and lead to decreased quality of life leads to aging.*

**Keywords: hormones, aging, anti-aging medicine, theory of aging.**

### **Pendahuluan**

Penuaan merupakan suatu proses yang pasti dialami oleh setiap manusia. Penuaan merupakan penurunan fungsi biologik dari usia kronologik (Fowler, 2003) suatu proses menghilangnya kemampuan jaringan secara perlahan-lahan untuk memperbaiki atau mengganti diri dan mempertahankan struktur, serta fungsi normalnya. Akibatnya tubuh tidak dapat bertahan terhadap kerusakan atau memperbaiki kerusakan tersebut (Cunningham, 2003). Penuaan dapat ditandai dengan penurunan energi, massa otot, dan gangguan kognitif (Null, 2006). Saat ini, pandangan terhadap proses penuaan telah mengalami pergeseran. Proses penuaan dapat dicegah, diobati dan dikembalikan ke keadaan semula (Pangkahila, 2007). Penyakit dan disabilitas dahulu dianggap sebagai bagian yang tidak dapat dihindarkan dari satu proses tumbuh kembang, akan tetapi hal ini tidak lagi dianggap benar. Proses penuaan memang meningkatkan risiko untuk munculnya masalah-masalah kesehatan, tetapi banyak orang tua yang masih sehat dan aktif pada usia lanjut. Upaya-upaya untuk memperlambat proses penuaan tidak hanya bertujuan untuk meningkatkan usia

harapan hidup tetapi juga usia harapan hidup aktif, yaitu kondisi bebas penyakit meskipun di usia lanjut. Untuk mencapai kualitas hidup yang baik pada usia lanjut, maka kita perlu melakukan modifikasi gaya hidup, seperti mengatur pola hidup, makan, tidur, serta olahraga. Pola hidup sehat dapat meningkatkan kualitas hidup. Selain itu ada beberapa intervensi yang masih perlu diteliti lebih lanjut dapat memperlambat proses penuaan adalah konsumsi antioksidan, restriksi kalori dan suplementasi hormon (National Institutes of Health, 2011).

### **Teori Penuaan**

Terdapat banyak penjelasan mengenai proses penuaan yang terjadi pada manusia. Beberapa teori tersebut adalah teori “pakai dan rusak” (*wear and tear theory*), teori radikal bebas, teori kontrol genetika, dan teori hormon (neuroendokrin). Teori *wear and tear* menjelaskan bahwa tubuh dan selnya mengalami kerusakan karena penggunaan yang berlebihan dan di salah gunakan (*overuse and abuse*).

Fungsi organ tubuh seperti hati, lambung, ginjal, kulit dan lainnya, menurun karena toksin di dalam makanan dan lingkungan, konsumsi berlebihan lemak, gula, kafein, alkohol, dan nikotin, dan karena sinar ultraviolet, stres fisik dan emosional. Kerusakan ini terjadi pada organ dan di tingkat sel.

Teori radikal bebas menjelaskan bahwa suatu organisme dapat menjadi tua karena terjadi kerusakan oleh radikal bebas. Radikal bebas ialah molekul yang mempunyai satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan. Radikal bebas ini akan merusak molekul yang elektronnya ditarik oleh radikal bebas tersebut, sehingga menyebabkan kerusakan sel, gangguan fungsi sel, dan akhirnya kematian sel. Molekul di dalam tubuh yang dapat dirusak oleh radikal bebas ialah DNA, lemak, dan protein. Dengan bertambahnya usia, maka akumulasi kerusakan sel akibat radikal bebas semakin bertambah, sehingga mengganggu metabolisme sel, merangsang mutasi sel, yang pada akhirnya menyebabkan kanker dan kematian. Teori ini meyakinkan bahwa pemberian suplemen yang tepat dan pengobatan yang tidak terlambat dapat mengembalikan proses penuaan. Mekanismenya dengan merangsang kemampuan tubuh untuk melakukan perbaikan dan mempertahankan organ tubuh dan sel (Pangkahila, 2007).

Sedangkan teori kontrol genetik menyatakan terjadi penurunan kode genetik yang memprogram sandi sepanjang DNA yang menentukan umur harapan hidup dan kecepatan proses penuaan setiap individu. Pola hidup pada proses penuaan menentukan waktu jam biologis seseorang, dimana dengan terhentinya jam biologis menandakan proses penuaan (Goldman dan Klatz, 2003).

Teori neuroendokrin berdasarkan pada peranan berbagai hormon bagi fungsi organ tubuh. Dengan bertambahnya usia kemampuan tubuh untuk memproduksi hormon berkurang, yang pada akhirnya akan mengganggu berbagai sistem tubuh (Goldman dan

Klatz, 2003). Teori neuroendokrin diperkenalkan oleh Vladimair Dilman, Ph.D yang mengatakan *hypothalamic-pituitary axis* (HPA axis) dibentuk sebagai *neuroendocrine clock aging*. Seperti telomere yang mengontrol berapa kali suatu sel membelah diri, *neuroendocrine* mengatur waktu usia rata-rata sistem organ tubuh manusia. Pada saat muda, *feed back system* antara *hypothalamus*, *pituitary gland* dan kelenjar endokrin lain bekerja sangat baik. Mekanisme ini disebut *homeostasis*. Tetapi pada saat tua thermostat menjadi terganggu atau rusak, sehingga mengganggu *homeostasis* yang menyebabkan timbulnya proses *aging* pada sel dan sistem organ tubuh manusia. Secara garis besar, teori ini mempercayai bahwa dengan mengembalikan *homeostasis* seperti saat muda, dapat mengatur *aging*. Hal ini yang mendasari para *anti-aging physicians* bahwa *aging* dapat diobati (Goldmann and Klatz, 2003; Pangkahila, 2011). Beberapa hormon akan menurun seiring dengan bertambahnya usia. Penurunan ini akan menimbulkan berbagai tanda dan keluhan. Beberapa hormon yang pasti menurun kadarnya seiring dengan bertambahnya usia adalah testosteron, estrogen dan progesteron, dehydroepiandrosterone (DHEA), melatonin, triiodothyronine (T3), *human growth hormone* (HGH) dan *Insuline-like Growth Factor-1* (IGF-1) (Goldmann and Klatz, 2003; Pangkahila, 2011).

### **Testosteron**

Testosteron adalah salah satu hormon steroid yang diproduksi di testis sekitar 4-10 mg/hari (>95%) pada pria dewasa dan pada wanita dihasilkan di ovarium dan kelenjar adrenal sekitar 0.5 mg/hari (Borst and Mulligan, 2007). Pada prinsipnya testosteron adalah hormon seks laki-laki dan steroid anabolik. Namun pada wanita testosteron juga mempengaruhi seksualitasnya. Pada laki-laki testosteron menentukan perkembangan alat reproduksi, baik primer (testis dan prostat) maupun sekunder (perkembangan otot, tulang dan rambut/bulu tubuh) dan pencegahan osteoporosis.

Secara umum efek testosteron ada 2 macam yaitu anabolik (pertumbuhan) dan androgenik (pematangan organ seksual). Efek testosteron sudah dimulai sejak bayi ada di dalam kandungan (prenatal), sesudah lahir, masa pre-peripubertas, masa pubertas dan masa dewasa. Pada masa prenatal (4-6 bulan di dalam kandungan) mulai terjadi pembentukan *sex center*, dimana testosteron berperan dalam pembentukan karakter maskulin (*masculinization*), sedangkan estradiol berperan dalam pembentukan karakter feminin (*feminization*). Masa pre-peripubertas terjadi peningkatan androgen baik pada laki-laki maupun perempuan, sehingga terjadi perubahan pada kulit, rambut, bulu badan, bulu ketiak, pertumbuhan dan bau badan. Pada masa pubertas testosteron mulai menunjukkan fungsi anabolik antara lain: pertumbuhan massa otot, peningkatan kepadatan tulang, pematangan tulang dan stimulasi pertumbuhan linear. Efek androgenik meliputi: pematangan organ seks, terutama penis dan pembentukan skrotum, pendalaman suara,

pertumbuhan janggut dan ketiak rambut. Secara umum testosteron banyak berperan dalam pembentukan karakteristik seks sekunder laki-laki (Bhasin *et al.*, 2001).

Kekurangan testosteron pada pria yang mengalami penuaan sering dikaitkan dengan hilangnya libido, disfungsi ereksi, depresi, penurunan kemampuan kognitif, lesu, osteoporosis, dan hilangnya massa otot dan kekuatan. Gejala-gejala ini secara kolektif dikenal sebagai masa andropause, atau ADAM (*androgen deficiency of the aging male*), dan PADAM (*partial androgen deficiency in the aging male*) sindrom ini cenderung menjadi lebih parah semakin bertambahnya usia (Rajfer, 2003).

Seiring dengan bertambahnya usia, terjadi perubahan degeneratif pada hipotalamus dan testis, yang memberikan kontribusi terhadap terjadinya hipogonadisme pada pria. Respon regulasi meningkatnya kadar LH yang akan diikuti dengan menurunnya kadar testosteron menjadi kurang sensitive dengan bertambahnya usia (Korenman *et al.*, 1990; Veldhuis *et al.*, 2001). Hal ini mungkin karena kegagalan hipotalamus untuk menghasilkan jumlah sekresi GnRH yang kurang (Veldhuis *et al.*, 1994; Mulligan *et al.*, 1999). Mekanisme yang lebih spesifik mungkin karena meningkatnya sensitivitas *feedback* negatif testosteron pada *hypothalamic-pituitary axis* seiring meningkatnya usia (Winters *et al.*, 1984). Pada pria yang lebih tua, penurunan sirkulasi testosteron juga berkorelasi dengan perubahan dalam testis, khususnya penurunan jumlah sel Leydig (Neaves *et al.* 1984), pembentukan pembuluh darah dan lipofuscin dalam sel Leydig, dan penurunan sekresi testosteron dalam menanggapi stimulasi *human chorionic gonadotropin* (Harman dan Tsitouras 1980). Penelitian menunjukkan bahwa penurunan dapat menyebabkan berbagai perubahan fisik dan mental yang berhubungan dengan proses penuaan. Sebagai contoh penurunan patologis kadar androgen dapat menyebabkan perubahan besar dalam kepadatan tulang, komposisi tubuh, serta fungsi seksual dan kognitif. *Testosteron replacement therapy* telah terbukti menghasilkan perbaikan (Raynor *et al.*, 2007).

Penurunan kadar testosteron yang sering diasosiasikan dengan ADAM dan PADAM memerlukan terapi testosteron. Terapi ini bertujuan untuk mempertahankan kadar testosteron dalam kisaran fisiologis dan harus menghindari kadar suprafisiologis (Pangkahila, 2011). Secara garis besar, terapi testosteron dapat dibagi menjadi 2 tujuan utama, yaitu memulihkan gejala klinis dan mengembalikan keadaan patologis menjadi fisiologis. Memulihkan gejala klinis meliputi peningkatan fungsi psikoseksual, aktivitas fisik, kualitas hidup, dan suasana hati secara keseluruhan. Pemulihan sistem organ yang telah menderita efek kerusakan karena keadaan hipogonadisme meliputi peningkatan kepadatan mineral tulang, komposisi tubuh, kekuatan, dan fungsi kognitif (Brawer, 2004).

## Estrogen

Estrogen mempunyai peranan penting dalam pembentukan tubuh wanita dan mempersiapkan fungsi wanita secara khusus seperti terjadinya kehamilan, juga pertumbuhan payudara dan panggul. Vagina, uterus dan organ wanita lainnya sangat bergantung pada keberadaan estrogen sampai usia dewasa. Estrogen merupakan hormon steroid dengan 10 atom C dan dibentuk terutama dari 17-ketosteroid androstendion. Estrogen alamiah yang terpenting adalah estradiol (E2), estron (E1), dan estriol (E3). Secara biologis, estradiol adalah yang paling aktif. Perbandingan khasiat biologis dari ketiga hormon tersebut E2:E1:E3=10:5:1. Potensi estradiol 12 kali potensi estron dan 8 kali estriol sehingga estradiol dianggap sebagai estrogen utama (Speroff *et al.*, 2005).

Selain di ovarium, estrogen juga di sintesis di adrenal, plasenta, testis, jaringan lemak dan susunan saraf pusat dalam jumlah kecil. Hal ini menyebabkan wanita mempunyai kadar estrogen yang rendah setelah menopause. Karena sel lemak juga dapat mensintesis estrogen dalam jumlah sedikit, wanita gemuk yang memasuki fase menopause, mungkin akan mengalami beberapa keluhan seperti *hot flashes* dan osteoporosis, kedua keluhan ini berhubungan dengan penurunan estrogen (Baziad, 2003; Speroff *et al.*, 2005). Keuntungan penting yang lain dari estrogen adalah merangsang pertumbuhan tulang dan membantu mempertahankan kesehatan tulang, juga melindungi jantung dan pembuluh darah dengan meningkatkan kolesterol baik (*HDL*), serta menurunkan kolesterol jahat (*LDL*).

Fungsi secara umum estrogen adalah sebagai perangsang sintesis *DNA* melalui *RNA*, pembentuk utusan *RNA* (*messenger RNA*), sehingga terjadi peningkatan sintesis protein (Sherwood, 2001; Speroff *et al.*, 2005). Namun secara khusus estrogen memicu proliferasi endometrium dan memperkuat kontraksi otot uterus. Estrogen juga memicu sintesis reseptor *FSH* di dalam sel-sel granula, juga reseptor *LH* di sel-sel teka. Adanya khasiat estrogen pada sistem reproduksi wanita dapat dengan mudah dilihat, tanpa memerlukan pemeriksaan hormon serum atau urin.

Pada wanita dengan siklus haid yang normal, estrogen terbesar adalah estradiol yang berasal dari ovarium. Di samping estradiol terdapat pula estron yang berasal dari konversi androstenedion di jaringan perifer. Selama siklus haid pada masa reproduksi, kadar estradiol di dalam darah bervariasi. Pada awal fase folikuler kadar estradiol berkisar 40-80 pg/ml, pada pertengahan fase folikuler berkisar 60-100 pg/ml, pada akhir fase folikuler berkisar 100-400 pg/ml dan pada fase luteal berkisar 100-200 pg/ml. Kadar rata-rata estradiol selama siklus haid normal 80 pg/ml sedangkan kadar estron berkisar antara 40-400 pg/ml (Speroff *et al.*, 2005).

Memasuki masa perimenopause aktivitas folikel dalam ovarium mulai berkurang. Ketika ovarium tidak menghasilkan ovum dan berhenti memproduksi estradiol, kelenjar hipofise berusaha merangsang ovarium untuk menghasilkan estrogen, sehingga terjadi

peningkatan produksi FSH. Meskipun perubahan ini mulai terjadi 3 tahun sebelum menopause, penurunan produksi estrogen oleh ovarium baru tampak sekitar 6 bulan sebelum menopause. Terdapat pula penurunan kadar hormon androgen seperti androstenedion dan testosteron yang sulit dideteksi pada masa perimenopause. Pada pascamenopause kadar LH dan FSH akan meningkat, FSH biasanya akan lebih tinggi dari LH sehingga rasio FSH/ LH menjadi lebih besar dari satu. Hal ini disebabkan oleh hilangnya mekanisme umpan balik negatif dari steroid ovarium dan inhibin terhadap pelepasan gonadotropin. Diagnosis menopause dapat ditegakkan bila kadar FSH lebih dari 30 mIU/ml (Speroff *et al.*, 2005).

Kadar estradiol pada wanita pasca menopause lebih rendah dibandingkan dengan wanita usia reproduksi pada setiap fase dari siklus haidnya. Pada wanita pasca menopause estradiol dan estron berasal dari konversi androgen adrenal di hati, ginjal, otak, kelenjar adrenal dan jaringan adipose. Proses aromatisasi yang terjadi di perifer berhubungan dengan berat badan wanita. Wanita yang gemuk mempunyai kadar estrogen yang lebih tinggi dibandingkan wanita yang kurus karena meningkatnya aromatisasi di perifer. Pada wanita pascamenopause kadar estradiol menjadi 13-18 pg/ml dan kadar estron 30-35 pg/ml (Speroff *et al.*, 2005).

### **Progesteron**

Penuaan adalah hal yang tidak dapat dihindari, tetapi pencegahan penuaan dini adalah hal yang bisa dilakukan dan merupakan tujuan hidup hampir seluruh manusia di dunia. Progesteron telah banyak diteliti sebagai salah satu faktor yang dapat memperlambat penuaan. Pada wanita, progesteron dan estrogen diproduksi terutama oleh ovarium selama siklus menstruasi normal. Progesteron mempertahankan endometrium dan, dalam proses ovum saat dibuahi, diperlukan untuk kelangsungan hidup embrio dan perkembangan janin selama kehamilan. Progesteron juga merupakan prekursor penting dalam biosintesis kortikosteroid (Szmulowicz *et al.*, 2006) dan semua hormon seks (Whitehead *et al.*, 1980; Patte-Mensah *et al.*, 2005), yang menjadikan hormon ini memiliki banyak fungsi fisiologis yang sangat penting. Kekurangan hormon ini dapat menyebabkan gejala yang sering dikaitkan dengan penuaan.

Oleh karena itu progesteron alami adalah salah satu hormon yang paling penting dan memiliki manfaat jauh melampaui fungsinya pada siklus menstruasi dan kehamilan wanita. Pada saat menjelang masa menopause, jumlah folikel pada ovarium dan kadar progesteron menurun (Prior, 1998; Edwards and Li, 2000). Dan pada saat menopause, tingkat progesteron mendekati nol, sedangkan beberapa estrogen terus disintesis dalam sel lemak dan otot. Rendahnya kadar progesteron pra dan pasca menopause dapat dikorelasikan tidak hanya dengan osteoporosis (Seifert-Klauss and Prior, 2010), tetapi dengan banyak

perubahan tubuh seperti penuaan otak (Morrison *et al.*, 2006), dan penuaan kulit (Holzer *et al.*, 2005). Pemberian progesteron alami dapat mencegah, bahkan mengembalikan efek penuaan. Kesehatan yang baik setelah menopause bukan merupakan hal yang mustahil. Dalam hal ini, progesteron alami memiliki peran kunci.

## **Melatonin**

Melatonin adalah hormon golongan indole dengan nama kimia N-asetil-5-methoxytryptamine. Melatonin merupakan turunan serotonin (Miles and Philbrick, 1998). Sintesis melatonin bergantung pada fungsi reseptor beta-adrenergik yang baik (Romijn, 1978), Salah satu mekanisme *feedback* regulasi melatonin adalah hormon norepinefrin yang berperan dalam mengaktifkan N-asetiltransferase dan *beta-reseptor blocker* yang akan menekan sekresi melatonin (Rosenthal, 1988). Enzim yang berperan dalam sintesis melatonin diaktifkan pada saat lingkungan gelap, dan ditekan pada saat lingkungan terang. Pelepasan melatonin mengikuti irama sirkadian yang dihasilkan oleh *suprachiasmatic nucleus* dalam menanggapi perubahan siang/malam hari (Malhotra *et al.*, 2004). Melalui sekresi melatonin, kelenjar pineal mempertahankan irama sirkadian internal tubuh yang mengatur ritme alami fungsi tubuh.

Melatonin melakukan banyak fungsi fisiologisnya dengan bekerja pada reseptor membran dan nukleus. Namun, banyak dari fungsi tersebut yang tidak tergantung pada reseptor, seperti perlawanan terhadap radikal bebas, dan berinteraksi dengan protein sitosol misalnya *calmodulin*. Melatonin memiliki dua reseptor yaitu MT1 dan MT2 yang merupakan reseptor – reseptor membran yang memiliki tujuh domain membran dan termasuk dalam keluarga besar dari reseptor – reseptor *G protein-coupled*. Aktivasi dari reseptor ini akan menginduksi berbagai respon yang dimediasi oleh *pertussis-sensitive* dan *insensitive G proteins*. Sementara di dalam sitosol, melatonin berinteraksi dengan *calmodulin*. *Nuclear binding receptors* telah diidentifikasi di dalam limfosit dan monosit manusia (Srinivasan *et al.*, 2005).

Sekresi melatonin mengikuti irama sirkadian dan dapat dipengaruhi oleh siklus terang-gelap, dimana pada kondisi gelap *pinealocytes* akan mensekresi melatonin. Sekresi melatonin dimulai pada pukul 22.00-23.00 dan memuncak pada 03.00-04.00. Konsentrasi terendah melatonin didapatkan pada pukul 07.00-09.00 pagi. Konsentrasi melatonin sangat bergantung pada umur. Bayi yang berumur kurang dari 3 bulan mensekresi melatonin dalam jumlah yang sangat kecil dan menjadi teratur setelah 3 bulan kelahiran. Sekresi melatonin pada bayi berumur kurang dari 3 bulan belum optimal. Sekresi ini menjadi semakin teratur setelah usia 3 bulan yang kemudian meningkat mengikuti irama sirkadian pada usia 5-6 bulan. Sekresi melatonin tertinggi (rata-rata 250 pg/ml) adalah pada umur 1-3 tahun. Mendekati usia pubertas, sekresi melatonin akan mulai berkurang. Pada orang dewasa

muda normal, rerata sekresi melatonin pada siang hari berkisar pada 10 pg/ml dan 60 pg/ml pada malam harinya. Siklus harian melatonin sebanding dengan siklus pagi hingga malam dan bertahan pada subjek normal jika menetap di suasana gelap (Buscemi *et al.*, 2004).

Melatonin dikenal luas karena kegunaannya sebagai zat aktif untuk membantu gangguan tidur. Melatonin banyak digunakan pada kasus *jet lag* dan *delayed sleep phase syndrome*. Sebelumnya, telah diketahui bersama efek melatonin pada gangguan tidur dan dampak gangguan tidur pada kesehatan dan percepatan penuaan (Goldman dan Klatz, 2003). Selain itu melatonin juga dapat menghambat penuaan karena melatonin merupakan sebuah antioksidan yang sangat poten. Bahkan dalam dosis kecil, melatonin mampu menetralkan radikal bebas dan menghambat terjadinya stres oksidatif. Efek antioksidan melatonin dilakukan oleh melatonin itu sendiri dan melalui metabolit-metabolitnya (Tan *et al.*, 2007). Melatonin juga digunakan sebagai pencegah bahaya radiasi ionisasi di Jepang (Reiter *et al.*, 2001).

### **Triiodothyronine (T3)**

Pertumbuhan dan fungsi dari kelenjar tiroid paling sedikit dikendalikan empat mekanisme: yaitu sumbu hipotalamus-hipofisis-tiroid klasik, di mana hormon pelepas-tirotropin hipotalamus (TRH) merangsang sintesis dan pelepasan dari hormon perangsang-tiroid hipofisis anterior (TSH), yang kemudian pada gilirannya merangsang sekresi hormon dan pertumbuhan oleh kelenjar tiroid; kemudian deiodinase hipofisis dan perifer, yang memodifikasi efek dari T<sub>4</sub> dan T<sub>3</sub>; autoregulasi dari sintesis hormon oleh kelenjar tiroid sendiri dalam hubungannya dengan suplai iodinya; dan stimulasi atau inhibisi dari fungsi tiroid oleh autoantibodi reseptor TSH (Guyton and Hall, 2012).

Hormon tiroid mengatur ekspresi gen, diferensiasi jaringan dan perkembangan umum. Kelenjar tiroid menghasilkan 2 hormon asam iodoamino, yaitu 3,5,3'-triiodothyronin (T<sub>3</sub>) dan 3,5,3',5'-tetraiodothyronin (tiroksin, T<sub>4</sub>), yang telah lama diketahui kepentingannya dalam pengaturan metabolisme umum, perkembangan dan diferensiasi jaringan. (Granner, 2003). Hormon tiroid mencetuskan termogenesis, air, dan transpor ion, metabolisme asam amino dan lemak, serta meningkatkan proses *turn over*. Hormon tiroid juga memperkuat kerja katekolamin, hal ini tampak pada pertumbuhan dan berbagai macam jaringan seperti otak dan tulang. Hormon tiroid juga ditransport ke dalam sel dan memulai aksinya dengan jalan mengikatkan reseptor pada intinya. Hormon triiodothyronin berikatan dengan reseptor hormon tiroid 10 kali lebih kuat dibandingkan T<sub>4</sub>.

Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa terjadi penurunan kadar T<sub>3</sub> dan T<sub>4</sub> seiring dengan bertambahnya usia (Ravaglia *et al.*, 2000; Feart *et al.*, 2005). Secara fisiologis, penurunan kadar hormon tiroid serum akan merangsang sekresi TSH dan mengakibatkan peningkatan kadar TSH serum. Hal ini didukung oleh beberapa laporan

penelitian bahwa terjadi peningkatan TSH pada tikus dan manusia yang mengalami penuaan (Pekary *et al.*, 1983; Console *et al.*, 1995; Ravaglia *et al.*, 2000; Hollowell *et al.*, 2002; Feart *et al.*, 2005), serum TSH memberikan respon terhadap fluktuasi kadar T3 dan T4. Jadi perubahan kadar TSH, meskipun dalam rentang nilai laboratorium normal, mungkin menunjukkan bahwa kadar T3 dan T4 telah berubah.

Namun dalam penelitian lain (Klug & Adelman, 1979; Greeley *et al.*, 1983; Donda & Lemarchand-Béraud, 1989; da Costa & Rosenthal, 1996), tidak terjadi respon umpan balik dan serum TSH tetap tidak berubah pada hewan tua meskipun terjadi penurunan kadar T3 dan T4 pada serum. Hal ini kemungkinan terjadi karena kelenjar tiroid yang sudah menua tidak dapat merespon secara baik terhadap stimulus penurunan kadar T3 dan T4, baik secara langsung maupun melalui jalur TRH (da Costa *et al.*, 2001). Samuels (1998) dan Andersen *et al.* (2003) melaporkan bahwa banyak pasien yang lebih tua memiliki kadar TSH yang abnormal tanpa perubahan pada kadar hormon tiroid serum, kondisi ini disebut hipotiroidisme subklinis. Status kadar TSH yang tinggi, kadang-kadang juga disebut hipotiroidisme kompensasi (Benediktsson and Toft, 1998). Konsentrasi TSH yang meningkat dapat dijadikan sebagai marker disfungsi regulasi produksi hormon tiroid yang terjadi seiring dengan bertambahnya usia. Selain itu, hipotiroidisme sering dikaitkan dengan tingginya kadar kolesterol dan trigliserida (Duntas, 2002). Hipotiroidisme subklinis juga dikaitkan dengan konsentrasi yang lebih tinggi dari trigliserida (Kvetny *et al.*, 2004). Tingginya total kolesterol seiring bertambahnya usia dapat dikaitkan dengan rendahnya status tiroid pada orang tua mengingat regulasi metabolisme kolesterol tergantung pada T3 (Gullberg *et al.*, 2000; Macchia *et al.*, 2001). Didukung oleh hasil penelitian Efstathiadou *et al.* (2001) yang melaporkan bahwa komposisi dan transportasi lipoprotein terganggu pada penyakit tiroid.

### **Human Growth Hormone (HGH)**

Peran dari hormon pertumbuhan sangat penting di dalam kehidupan manusia mulai dari masa anak-anak sampai manusia menjadi tua, sehingga perlu mendapatkan perhatian, karena apabila terjadi gangguan sekresi atau produksinya akan menyebabkan beberapa penyakit yang dapat mengganggu proses perkembangan jasmani dan mental. Salah satu contoh terjadinya gangguan fungsi atau sekresi hormon pertumbuhan adalah akibat dari pelatihan yang berlebihan (*overtraining*). Pada *overtraining* akan terjadi hambatan sekresi hormon pertumbuhan (*growth hormone*), faktor pertumbuhan (*growth factor*), testosteron, kortisol, ACTH, dan katekolamin sehingga terjadi penurunan kadarnya dalam plasma (Urhausen and Kindermann, 2002).

*Growth hormone* (GH) dan *growth factor* adalah substansi yang secara alamiah terdapat dalam tubuh manusia dan hewan, dan berguna untuk merangsang pertumbuhan sel baik proliferasi maupun diferensiasi. Selain itu kedua senyawa ini juga berperan dalam

menarik dan memberi sinyal kepada *stem cell* untuk memperbaiki sel yang rusak atau mati. Biasanya *growth hormone* dan *growth factor* merupakan senyawa turunan protein atau steroid. Kedua senyawa ini sangat penting dalam regulasi proses seluler, dan berperan sebagai sinyal antar sel. Sebagai contoh dari *growth hormone* dan *growth factor* ini adalah sitokin dan hormon yang menempel pada reseptor dari sel target. Mereka berperan dalam diferensiasi dan maturasi sel yang bervariasi untuk setiap *growth factor*. Misalnya, *bone morphogenic proteins* menstimulasi diferensiasi sel tulang, VEGF menstimulasi diferensiasi pembuluh darah pada proses angiogenesis, *growth factor* akan menstimulasi siklus sel dari fase G0 menjadi fase G1. Dalam dunia kedokteran selama kurang lebih 20 tahun belakangan, penggunaan *growth factor* pada penanganan kelainan darah, kanker dan kardiovaskuler sangat meningkat antara lain : neutropenia, sindrom myelodisplastik, leukemia, anemia aplastik, transplantasi sumsum tulang, angiogenesis untuk terapi penyakit kardiovaskuler serta penyembuhan luka (Sampson, 2008).

Penurunan kadar hormon pertumbuhan pada manusia dapat berimplikasi kepada beberapa hal. Salah satu dampaknya adalah terjadi penurunan efek aktivasi terbentuknya *protease inhibitor* (Sliva *et al*, 1994). Hal lain yang juga dipengaruhi oleh penurunan hormon pertumbuhan adalah terjadinya penurunan pengangkutan asam amino melalui membran sel ke bagian dalam sel, sehingga konsentrasi asam amino di dalam sel menurun (Pacitti *et al*, 1992; Inoue *et al*, 1994). Penurunan GH dapat menurunkan proses transkripsi DNA nukleus, penurunan translasi mRNA, yang kemudian berimplikasi pada penurunan sintesis protein dan menurunkan pembentukan energi, asam amino, vitamin dan bahan-bahan lain yang dibutuhkan untuk pertumbuhan (Cohen and Foulkes, 2012).

Pengaruh dari penurunan kadar hormon pertumbuhan yang pada umumnya menyebabkan terganggunya sintesa protein, hal ini akan mengakibatkan kurangnya kadar protein di dalam sel sehingga akan terjadi hambatan pertumbuhannya bahkan akan terjadi kematian sel (*apoptosis*). Penurunan kadar hormon pertumbuhan akibat *overtraining* akan menurunkan aktivasi *protease inhibitor*, sehingga mengakibatkan kerja enzim protease (*destructive enzyme*) menjadi meningkat dan menyebabkan banyak protein yang rusak dan terjadi *aging cell* yang mengakibatkan kematian sel (*apoptosis*).

*Growth hormone* merupakan salah satu faktor yang mengatur produksi dari *serine protease inhibitor* (Yoon, 1987; Sliva *et al*, 1994). Penelitian menyebutkan bahwa pemberian *growth hormone* secara cepat dapat mengaktifkan kaskade transkripsi dari gen *serine protease inhibitor 2.1* pada tikus melalui jalur sinyal Stat1, Stat3, Stat4 dan Stat5 (Bergad *et al*, 1995; Thomas *et al*, 1995). Penelitian lain juga menyebutkan bahwa induksi transkripsi gen *serine protease inhibitor 2.1* oleh *growth hormone* melalui jalur yang diperantarai protein *Janus kinase* (JAK2) (LeCam *et al*, 1998).

Rendahnya kadar *growth hormone* yang berujung pada rendahnya *protease inhibitor* dapat mengakibatkan kerja enzim protease (*destructive enzyme*) menjadi meningkat (Owers, 1980) dan menyebabkan banyak protein yang rusak dan menginduksi kematian sel (*apoptosis*). Hal ini didukung dengan hasil penelitian yang menyebutkan bahwa *growth hormone dependent serine protease inhibitor* (Spi 2.1) dapat menghambat aktivitas protease melalui peningkatan *insulin-like growth factor-I* (IGF-I) (Maake *et al.*, 1997).

Selain itu *Growth hormone* dapat meregulasi proses apoptosis melalui jalur transduksi sinyal PI3K/Akt. Jalur ini dapat diaktifkan oleh berbagai sinyal, termasuk hormon, faktor pertumbuhan dan komponen matriks ekstraseluler (ECM). Jalur ini dirangsang oleh pengikatan ligan ekstraseluler pada reseptor tirosin kinase / *receptor tyrosine kinase* (RTK) di membran plasma, menyebabkan dimerisasi dan fosforilasi silang pada residu tirosin dalam domain intraseluler. Hal ini akan menyebabkan aktivasi Ras yang kemudian mengaktifkan PI3K. PI3K yang telah aktif kemudian mengikat Akt dan mengaktifkan Akt. Akt merupakan regulator negatif dari protein *pro-apoptosis* melalui mekanisme fosforilasi, misalnya fosforilasi protein Bad (Poli, 2009).

*Growth hormone* merupakan faktor yang memediasi pertumbuhan dan *survival activity* dari sel melalui aktivasi faktor transkripsi NF-kappaB dan menjaga kadar protein *antiapoptosis* Bcl-2 and Bag-1 (Jeay *et al.*, 2000). Pada embrio, GH bertindak sebagai *survival factor* dan menurunkan *apoptosis* dengan mengubah rasio kadar bax/bcl-2 selama proses embriogenesis (Kolle *et al.*, 2002). Hal ini yang menyebabkan rendahnya kadar GH akan berakibat pada induksi *apoptosis* sel.

Hormon pertumbuhan ditemukan sejak tahun 1920 dan baru digunakan pertama kali pada tahun 1958 oleh Maurice Raben seorang ahli endokrin di *New England Medical Center* Boston pada seorang anak yang terhambat pertumbuhan badannya. Ternyata berhasil meningkatkan pertumbuhan anak tersebut. Sejak itu terapi hormon pertumbuhan mulai berkembang digunakan untuk anak yang mengalami kekurangan hormon pertumbuhan (Wintrobe *et al.*, 1974). Kemajuan di bidang genetik dan bioteknologi menemukan humatrope, suatu protein yang terdiri dari 191 asam amino yang identik dengan hormon pertumbuhan. Obat ini hanya digunakan pada anak yang terhambat pertumbuhannya, belum digunakan untuk sisi lain dari siklus kehidupan manusia (Powder, 2013).

Rudman (1985) melakukan percobaan pada 21 laki-laki usia antara 31– 80 tahun. Kelompok I, 12 orang diberi suntikan hormon pertumbuhan 3 kali setiap minggu sedang kelompok ke II, 9 orang sebagai kontrol (pembeding). Setelah 6 bulan terjadi perbedaan antara kedua kelompok. Pada kelompok I, terjadi peningkatan rata-rata 8,8 % pada massa otot, penurunan 14 % lemak tubuh tanpa diet atau olahraga, kulit menjadi lebih halus dan kencang, peningkatan ketebalan pada spina tulang belakang (Lumbal). Perubahan ini sama

dengan lebih muda 10-20 tahun dibanding kelompok II. Penelitian lain *dilakuakn* pada 333 pasien *pituitary insufficiency* antara tahun 1956 sampai dengan 1987. Semua pasien telah diberi terapi hormon pituitary yaitu: hormon kortison, hormon thyroid dan hormon sex, kecuali *growth hormone*. Hasil penelitiannya menunjukkan terjadinya kematian prematur, yaitu 107 kematian dibanding 57 pada populasi usia dan sex yang sama. Kematian karena penyakit kardiovaskular meningkat 2 kali dibanding populasi umum. Ini mengindikasikan bahwa kekurangan hormon pertumbuhan berhubungan dengan atherosklerosis. Kelainan lain yang dijumpai adalah, penumpukan lemak di perut, penurunan massa otot, penurunan kandungan mineral pada tulang, rata-rata 2 kali lebih mudah patah tulang, kesulitan dalam berpikir dan pelupa, kualitas hidup yang rendah (lemah, asosial, tidak bersemangat) dan kelainan psychologic yang disebut "*zombie effect*". Pada pasien tersebut setelah dilakukan suntikan *growth hormone*, tanpa menunggu lama terjadi "*lazarus effect*". Semua pasien mulai berubah seperti bangun dari tidur yang lama, mulai aktif dan bersemangat hidup seperti orang normal (Bengtsson *et al.*, 1993).

Dilaporkan bahwa dari hasil penelitian tidak dijumpai efek samping yang membahayakan pada pasien dengan pemberian hormon pertumbuhan, efek samping yang terjadi hanya rasa nyeri di sendi jari, retensi cairan, yang akan hilang pada bulan pertama atau kedua (Reed *et al.*, 2013). Ini menunjukkan amannya penggunaan hormon pertumbuhan sebagai anti penuaan. Pada tahun 1996, FDA mengizinkan hormon pertumbuhan digunakan untuk terapi jangka panjang pada orang dewasa dengan defisiensi hormon pertumbuhan. Berarti setiap dokter boleh memberikan resep/obat/suntikan untuk orang dengan tanda-tanda Somatotropin (*Growth Hormone*) *Deficiency Syndrome* seperti penurunan *physical mobility*, cepat lelah, ri siko tinggi penyakit kardiovaskuler.

Dari beberapa penelitian diatas dan lebih dari 28.000 penelitian klinis di seluruh dunia membuktikan besarnya manfaat hormon pertumbuhan sebagai *anti-aging* dan akan merubah paradigma lama tentang harapan hidup manusia antara 70 – 100 tahun menjadi 100 – 120 bahkan lebih.

## Daftar Pustaka

- Andersen S, Bruun NH, Pedersen KM & Laurberg P. 2003. Biologic variation is important for interpretation of thyroid function tests. *Thyroid*. 13: 1069–1078.
- Baziad, A. 2003. Endokrinologi Ginekologi. Edisi kedua. Media Aesculapius Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Hal 82-84.
- Benediktsson R & Toft AD. 1998. Management of the unexpected result: compensated hypothyroidism. *Postgraduate Medical Journal*. 74: 729–732.
- Bergad PL, Shih HM, Towle HC, Schwarzenberg SJ, Berry SA. 1995. Growth hormone induction of hepatic serine protease inhibitor 2.1 transcription is mediated by a Stat5-related factor binding synergistically to two gamma-activated sites. *J Biol Chem*. 270(42):24903-10.
- Borst SE, Mulligan T. 2007. Testosterone replacement therapy for older men. *Clinical Interventions in Aging*.;2(4):561-566.

- Brawer MK. Testosterone Replacement in Men with Andropause: An Overview. *Reviews in Urology*. 2004;6(Suppl 6):S9-S15.
- Buscemi, N., Vandermeer, B., Pandya, R., Hooton, N., Tjosvold, L., Hartling, L., Baker, G., Vohra, S., and Klassen, T., 2004. *Melatonin for Treatment Sleep Disorders : Summary of Evidence Report/Technology Assessment*. Agency for Healthcare Research and Quality. Number 108.
- Cohen P, and Foulkes JG. 2012. The hormonal control of gene transcription: Molecular Aspects of Cellular Regulation. Elsevier Science Publisher. Amesterdam. p. 255-374
- Cónsole GM, Gómez Dumm CLA & Goya RG. 1995. Immunohistochemical and radioimmunological assessment of thyrotrophs in the pituitary of ageing rats. *Acta Anatomica* 152: 28–32.
- Cunningham, W. 2003. Aging and photo-aging. in: Baran R, Maibach HI, (eds). *Textbook of Cosmetic Dermatology*, 2<sup>nd</sup> edn. London: Martin dunitz, pp. 455-67.
- da Costa VM & Rosenthal D 1996 Effect of ageing on thyroidal and pituitary T4 5\_ deiodinase activity in female rats. *Life Sciences* 59: 1515–1520.
- da Costa VM, Moreira DG, Rosenthal D. 2001. Thyroid function and aging: gender-related differences. *J Endocrinol*. 171(1):193-8.
- Donda A & Lemarchand-Béraud T 1989 Ageing alters the activity of 5\_ deiodinase in the adenohypophysis, thyroid gland and liver of male rats. *Endocrinology* 124: 1305–1309.
- Duntas LH. 2002. Thyroid disease and lipids. *Thyroid*. 12: 287–293
- Edwards BJ, Li J. 2000. Endocrinology of menopause. *Periodontol* 61(1):177-94.
- Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, Kukuvtis A, Bairaktari ET, Elisaf MS & Tsatsoulis A. 2001. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial?. *European Journal of Endocrinology*. 145: 705–710.
- Feart C, Pallet V, Boucheron C, Higuere D, Alfos S, Letenneur L, Dartigues JF and Higuere P. 2005. Aging affects the retinoic acid and the triiodothyronine nuclear receptor mRNA expression in human peripheral blood mononuclear cells. *Eur J Endocrinol*. 152: 449-458.
- Fowler, B. 2003. *Functional and Biological Markers of Aging*. Chicago: the A4M Publications, p : 43.
- Goldmann, R., and Klatz, R. 2003. *The New Anti-Aging Revolution*. Theories of Aging: 19-32
- Greeley GH, Lipton MA Jr & Kizer JS 1983 Serum thyroxine, triiodothyronine, TSH levels and TSH release after TRH in ageing male and female rats. *Endocrine Research Communications* 9: 169–177.
- Gullberg H, Rudling M, Forrest D, Angelin B & Vennstrom B. 2000. Thyroid hormone receptor beta-deficient mice show complete loss of the normal cholesterol 7alpha-hydroxylase (CYP7A) response to thyroid hormone but display enhanced resistance to dietary cholesterol. *Molecular Endocrinology*. 14: 1739–1749.
- Guyton, A.C., and Hall, J.E. 2012. *Pocket Companion to Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. US : Saunders Elsevier
- Harman SM, Tsitouras PD. Reproductive hormones in aging men. I. Measurement of sex steroids, basal luteinizing hormone, and Leydig cell response to human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980;51:35–40.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA & Braverman LE. 2002. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 87: 489–499.
- Holzer, Gregor, et al. 2005. Effects and side-effects of 2% progesterone cream on the skin of peri- and postmenopausal women: results from a double-blind, vehicle-controlled, randomized study. *British Journal of Dermatology* 153(3): 626-634.
- Inoue Y, Copeland EM, Souba WW. 1994. Growth hormone enhances amino acid uptake by the human small intestine. *Annals of Surgery*. 219(6):715-724.
- Klug TL & Adelman RC 1979 Altered hypothalamic-pituitary regulation of thyrotropin in male rats during ageing. *Endocrinology* 104: 1136–1142.
- Korenman SG, Morley JE, Mooradian AD, et al. Secondary hypogonadism in older men: its relation to impotence. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980;71:963–9
- Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM & Gram J. 2004. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clinical Endocrinology*. 61: 232–238.
- LeCam A, Paul C, and Thissen JP. 1998. Growth hormone-mediated transcriptional activation of the rat serine protease inhibitor 2.1 gene involves both interleukin-1 beta-sensitive and -insensitive pathways. *Biochem Biophys Res Commun*. 253(2): 311-4.

- Macchia PE, Takeuchi Y, Kawai T, Cua K, Gauthier K, Chassande O, Seo H, Hayashi Y, Samarut J, Murata Y, Weiss RE & Refetoff S. 2001. Increased sensitivity to thyroid hormone in mice with complete deficiency of thyroid hormone receptor alpha. *PNAS*. 98: 349–354.
- Maake C, Yamamoto H, and Murphy LJ. 1997. The growth hormone dependent serine protease inhibitor, Spi 2.1 inhibits the des (1-3) insulin-like growth factor-I generating protease. *Endocrinology*. 138(12): 5630-6.
- Malhotra S, Sawhney G, Pandhi P. 2004. The Therapeutic Potential of Melatonin: A Review of the Science. *Medscape General Medicine*. 6(2):46.
- Miles A, Philbrick DRS. 1998. Melatonin and psychiatry. *Biol Psychiatry*. 23: 405-425.
- Morrison, JH., et al. 2006. Estrogen, menopause, and the aging brain: how basic neuroscience can inform hormone therapy in women. *The Journal of Neuroscience* 26(41): 10332-10348.
- Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract*. 2006;60:762–9
- National Institutes of Health. 2011. *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report*. *Obes Res*. 6 Suppl 2:51S–209S.
- Neaves WB, Johnson L, Porter JC, et al. Leydig cell number, daily sperm production, and serum gonadotropin levels in aging men. *J Clinical Endocrinol Metab*. 1984;59:756–63
- Null, G. 2006. *Power Aging : The Revolutionary program to control the symptoms of aging naturally*. Stamford, CT. USA : Bottom Line's.
- Owers NO. 1980. Acid-proteinase activity of rat cartilage dependent on growth hormone. *Am J Anat*. 158(3):387-90.
- Pacitti AJ, Inoue Y, Plumley DA, Copeland EM, Souba WW. Growth hormone regulates amino acid transport in human and rat liver. *Annals of Surgery*. 1992;216(3):353-362.
- Pangkahila, W. 2007. Memperlambat Penuaan Meningkatkan Kualitas Hidup. *Anti-Aging Medicine*. Cetakan ke-1. Jakarta. Penerbit Buku Kompas.
- Pangkahila, W. 2011. *Anti-Aging: Tetap Muda dan Sehat*. PT Kompas Media Nusantara. Jakarta.
- Patte-Mensah, Christine, Kibaly C, and Ayikoe G. 2005. Mensah-Nyagan. Substance P inhibits progesterone conversion to neuroactive metabolites in spinal sensory circuit: a potential component of nociception. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102(2): 9044-9049.
- Pekary AE, Hershman JM, Sugawara M, Gieschen KI, Sogol PB, Reed AW, Partridge WM & Walfish PG 1983 Preferential release of triiodothyronine an intrathyroidal adaptation to reduced serum thyroxine in ageing rats. *Journal of Gerontology* 38: 653–659.
- Poliana J, and MacCabe AP. 2007. *Industrial Enzymes; Structure, Function, and Applications*. Dordrecht: Springer. p. 174.
- Powder SL. 2013. *Humatrope: Product Monograph*. Eli Lilly Canada Inc. Toronto. p. 3-58
- Prior JC. 1998. Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocrine Reviews*. 19(4):397–428.
- Rajfer J. 2003. Decreased Testosterone in the Aging Male. *Rev Urol*. 5(Suppl 1): S1–S2.
- Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Nesi B, Pratelli L, Savarino L, Cucinotta D & Cavalli G. 2000. Blood micronutrient and thyroid hormone concentrations in the oldest-old. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 85: 2260–2265.
- Raynor MC, Carson CC, Pearson MD, Nix JW. 2007. Androgen deficiency in the aging male: a guide to diagnosis and testosterone replacement therapy. *Can J Urol*. 14 Suppl 1:63-8.
- Reiter, R., Tan, D., Korkmaz, A. and Manchester, L. 2011 The disaster in Japan: utility of melatonin in providing protection against ionizing radiation. *Journal of Pineal Research*, 50: 357–358.
- Romijn HJ. 1978. The pineal: a tranquilizing organ? *Life Sci*. 23: 2257-2274.
- Rosenthal NE, Jacobsen FM, Sack DA, et al. 1988. Atenolol in seasonal affective disorder: a test of the melatonin hypothesis. *Am J Psychiatry*. 145: 52-56
- Rudman D. 1985. Growth hormone, body composition, and aging. *J Am Geriatr Soc*. 33(11):800-7.
- Samuels MH. 1998. Subclinical thyroid disease in the elderly. *Thyroid*. 8: 803–813.
- Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. 2008. Platelet rich plasma injection graft for musculoskeletal injuries. *Curr Rev Musculoskeletal Med*. 1:165-74
- Seifert-Klauss V, Prior JC. 2010. Progesterone and Bone: Actions Promoting Bone Health in Women. *Journal of Osteoporosis*. 845180.
- Sherwood, L. 2001. *Human Physiology: From cells to Systems*. 2th. ed. Division of International Thomson Publishing Inc. p.725-728.
- Sliva D, Wood TJJ, Schindler C, Lobie PE, and Norstedt. 1994. Growth hormone specifically regulates serine protease inhibitor gene transcription via gamma-activated sequence-like DNA elements. *J.Bio.Chem*. 269(42): 26208-26214

- Speroff, L., Glass, R.H., Kase, N.G. 2005. Menopause and Perimenopausal Transition. In : *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Lippincott Williams and Wilkins. 7th. Ed. Philadelphia. p. 643-707
- Srinivasan, V., Maestroni, G., Cardinali, D., Esquifino, A., and Miller, S., 2005. Melatonin, Immune Function, Aging. *Pubmed Central*. Immun Ageing. 2005; 2: 17. Published online 2005 November 29. doi: 10.1186/1742-4933-2-17.
- Szmulowicz ED, Adler GK, Williams JS, Green DE, Yao TM, Hopkins PN, and Seely EW. 2006. Relationship between Aldosterone and Progesterone in the Human Menstrual Cycle. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91(10): 3981-3987
- Tan, D.X., Manchester LC, Terron MP, Flores LJ, Reiter RJ. 2007. One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and reactive-nitrogen species? *Journal of Pineal Research*, 42:28–42
- Thomas MJ, Gronowski AM, Berry SA, Bergad PL, and Rotwein P. 1995. Growth hormone rapidly activates rat serine protease inhibitor 2.1 gene transcription and induces a DNA-binding activity distinct from those of Stat1, -3, and -4. *Mol Cell Biol*. 15(1): 12–18.
- Urhausen A, and Kindermann, W. 2002. Diagnosis of overtraining: what tools do we have?. *Sports Med*. 32(2): 95-102.
- Veldhuis JD, Swart A, Mulligan T, et al. Muting of androgen negative feedback unveils impoverished gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone secretory reactivity in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:529–35.
- Veldhuis JD, Urban RJ, Dufau ML. Differential responses of biologically active luteinizing hormone secretion in older versus young men to interruption of androgen negative feedback. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:1763–70.
- Whitehead, M. I., et al. 1980. Absorption and metabolism of oral progesterone. *BMJ* 280.6217 (1980): 825-827.
- Winters SJ, Sherins RJ, Troen P. The gonadotropin-suppressive activity of androgen is increased in elderly men. *Metabolism*. 1984;33:1052–9.
- Wintrobe, Thorn, Adams, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf. 1974. *Harrison's "Principles of Internal Medicine"*. McGraw-Hill, Inc. Section 3 Hormonal disorders. 444,447,465.
- Yoon JB, Towle HC, Seelig S. 1987. Growth hormone induces two mRNA species of the serine protease inhibitor gene family in rat liver. *J Biol Chem*. 262(9):4284-9.