



TINJAUAN PUSTAKA

Secara umum, periode pertumbuhan dan perkembangan dapat dibedakan menjadi dua, yaitu periode prenatal atau sebelum lahir dan periode postnatal atau sesudah lahir. Pertumbuhan dan perkembangan prenatal dibagi menjadi tiga periode, berupa proses yang berkesinambungan, yaitu periode ovum, embrio, dan fetus. Pertumbuhan postnatal dapat dibagi menjadi pertumbuhan prapubertas, pascapubertas, dan dewasa (Veldhuis *et al.* 2005). Selama periode pertumbuhan dan perkembangan akan mengalami tiga proses utama. Proses pertama adalah pertumbuhan selular meliputi hiperplasia (perbanyak sel atau produksi sel-sel baru) dan hipertrofi (pembesaran sel dan akresi material struktural nonseluler). Mula-mula sel tumbuh secara hiperplasia, kemudian dilanjutkan secara hipertrofi sampai mencapai ukuran karakteristik jaringan. Proses kedua adalah diferensiasi sel-sel induk di dalam embrio menjadi ektoderm, mesoderm, dan endoderm yang akan menghasilkan sel-sel khusus. Proses ketiga adalah kontrol terhadap pertumbuhan dan diferensiasi yang melibatkan banyak proses (Woodhouse *et al.* 2006).

Kejadian selama proses pertumbuhan dan perkembangan pada gilirannya akan berpengaruh pada perubahan ukuran yang meliputi perubahan bobot hidup, bentuk, dimensi linear, dan komposisi tubuh. Adapun perubahan yang terjadi pada komposisi tubuh berlangsung pada komponen-komponen tubuh seperti otot, lemak, tulang, dan organ serta komponen-komponen kimia tubuh terutama air, lemak, protein, dan mineral. Kejadian ini berlangsung pada komponen tubuh yang berbeda-beda dengan laju pertumbuhan yang berbeda pula sehingga perubahan ukuran komponen tubuh menghasilkan diferensiasi atau perbedaan karakteristik individual sel dan organ (Veldhuis *et al.* 2005). Komponen tubuh secara kumulatif akan mengalami penambahan bobot sampai mencapai kedewasaan. Selama proses ini akan mempengaruhi distribusi bobot dan komposisi kimia komponen-komponen tubuh yang merupakan komponen utama menyusun tubuh (Burrin *et al.* 1992; Davis *et al.* 2000).

Pertumbuhan yang dicerminkan dengan terjadinya perubahan dan peningkatan bobot badan tidak terlepas kaitannya dengan pakan yang dikonsumsi.

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

- a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
- b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB.

2. Dilarang mengumunkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB.



Hewan memerlukan pakan untuk memenuhi berbagai kebutuhan hidupnya. Kebutuhan akan zat-zat makanan dimulai sejak awal terjadinya kehidupan di dalam tubuh induk. Anak hewan dan hewan yang belum dewasa memerlukan pakan untuk dapat bertumbuh terus dan untuk pemeliharaan jaringan-jaringan yang masih mengalami perubahan bentuk maupun ukuran (Burrin *et al.* 1992; Davis *et al.* 2000; Veldhuis *et al.* 2005). Untuk hewan dewasa, di samping untuk keperluan pembaruan atau penggantian sel-sel serta jaringan yang mati atau rusak, pakan dipergunakan juga sebagai sumber energi dan produksi (Gallagher *et al.* 1998; Even *et al.* 2001).

Untuk mengetahui terjadinya pertumbuhan pada hewan, umumnya dilakukan pengukuran pertumbuhan yang didasarkan pada peningkatan bobot badan per satuan waktu tertentu, yang dinyatakan sebagai penambahan bobot badan. Adapun rumus yang digunakan untuk menentukan penambahan bobot badan adalah pengurangan bobot badan akhir dengan bobot badan awal dibagi lama waktu pengamatan. Pengukuran pertumbuhan dengan cara ini mudah dilaksanakan dan menghasilkan nilai pertumbuhan yang mantap (Tulloh 1978; Edey 1983). Disamping penambahan bobot badan sebagai ukuran terjadinya pertumbuhan, dapat pula diukur laju pertumbuhan relatifnya, yaitu dengan membagi penambahan bobot badan yang dihasilkan dengan bobot badan pada waktu itu. Hasil pengukuran laju pertumbuhan relatif mencerminkan seberapa besar kecepatan pertumbuhan yang terjadi pada hewan tersebut. Laju pertumbuhan postnatal, mula-mula terjadi sangat lambat, kemudian cepat, selanjutnya berangsur-angsur menurun atau melambat dan berhenti setelah mencapai kedewasaan. Kecepatan laju pertumbuhan mengalami akselerasi dari konsepsi sampai pubertas, kemudian mengalami deselerasi hingga menjadi nol bila bobot dewasa telah tercapai (Edey 1983; Veldhuis *et al.* 2005).

Selanjutnya untuk mengetahui sejauh mana pakan yang dikonsumsi digunakan untuk pertumbuhan (efisiensi penggunaan pakan), dapat diukur dengan membandingkan penambahan bobot badan yang terjadi dengan pakan yang dikonsumsi oleh hewan tersebut. Besar atau kecil nilai yang dihasilkan dari perbandingan ini mencerminkan keefisienan hewan dalam memanfaatkan pakan untuk pertumbuhan (Azain *et al.* 1995).

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB.
2. Dilarang mengumunkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB.



Selain dengan mengukur kenaikan bobot badan, kuantitas dan kualitas pertumbuhan hewan dapat pula diukur dari bobot dan kandungan kimiawi karkas yang dihasilkan. Bobot karkas seekor hewan adalah bobot bagian tubuh dikurangi kulit, kepala, kaki depan dan belakang, ekor, dan organ dalam (Soeparno 1992; Husni 1993). Adapun kandungan kimiawi karkas seperti protein, lemak, mineral, dan glikogen. Bobot dan kandungan kimiawi karkas yang dihasilkan mencerminkan aktivitas proses metabolisme yang terjadi selama pertumbuhan.

Disamping terjadi perubahan dan peningkatan bobot badan, selama pertumbuhan terjadi pula pertumbuhan organ. Organ-organ tumbuh sesuai dengan fungsinya, organ dalam yang berhubungan dengan pencernaan dan metabolisme menunjukkan perubahan bobot yang sesuai dengan status nutrisi dan fisiologis hewan. Kecepatan laju pertumbuhan relatif beberapa komponen karkas hampir sama dengan kadar laju pertumbuhan, misalnya abomasum dan usus besar pertumbuhannya hampir bersamaan dengan tubuh. Usus kecil tumbuh lebih cepat daripada usus besar dan abomasum. Adapun bobot rumen, retikulum, dan omasum meningkat dengan cepat pada awal kehidupan pascalahir (Donovan *et al.* 2004).

Seperti telah dikemukakan di atas, selama periode pertumbuhan pascalahir terjadi perubahan komponen tubuh, salah satunya adalah tulang kerangka. Tulang tumbuh lebih awal dibandingkan dengan pertumbuhan otot dan lemak. Pertumbuhan kerangka akan mengalami percepatan sampai pubertas, kemudian mengalami penurunan hingga dewasa (Riggs *et al.* 2002). Tulang tumbuh secara kontinu dengan kecepatan laju pertumbuhan yang relatif lambat. Berdasarkan laporan berbagai penelitian, pada hewan yang baru lahir, kerangka berkembang relatif lebih baik daripada otot yang menyusun bagian terbesar dari proporsi bobot hewan dewasa. Konsekuensinya, kehidupan hewan yang baru lahir dikarakterisasikan dengan laju pertumbuhan yang relatif lebih tinggi pada kepala dan kaki belakang. Secara rinci, perubahan pertumbuhan pada ternak disebabkan oleh gelombang pertumbuhan dari tengkorak menuju ke bagian wajah lalu menuju ke belakang ke bagian pinggang. Gelombang pertumbuhan kedua mulai dari kaki bagian bawah (*metakarpal* dan *metatarsal*) ke bagian kuku kemudian naik menyusuri kaki sampai ke pinggang, yang merupakan bagian tubuh terakhir yang

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

- a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
- b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB.

2. Dilarang memungut dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB.



mencapai pertumbuhan maksimumnya dan konsekuensinya merupakan bagian tubuh hewan yang paling terakhir mencapai kedewasaan (Husni 1993). Variasi pola pertumbuhan tulang selain dipengaruhi oleh status gizi, juga dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti genotipe dan status fisiologis (Veldhuis *et al.* 2005).

Terjadinya proses pertumbuhan tulang akibat dari perkembangan sel-sel tulang. Terdapat 4 jenis sel tulang, yaitu jenis pertama sel osteoprogenitor yang merupakan populasi sel induk, yang berkembang dari mesenkim yang memiliki daya mitotik dan kemampuan untuk berkembang menjadi sel tulang dewasa. Ada dua tipe sel osteoprogenitor, yaitu preosteoblas yang menghasilkan osteoblas, dan preosteoklas yang menghasilkan osteoklas. Jenis kedua adalah osteoblas yang berhubungan dengan pembentukan tulang yang ditemukan pada permukaan tulang, yaitu tempat matriks tulang ditambahkan. Jenis ketiga adalah osteosit atau sel tulang adalah osteoblas yang terpendam dalam matriks tulang. Jenis keempat adalah osteoklas, yaitu sel raksasa berinti banyak dan jumlah anak intinya sangat bervariasi yang terdapat dekat pada permukaan tulang (Leeson *et al.* 1996; Manolagas 2000).

Memperhatikan lokasinya, jaringan pembentuk tulang mengandung osteoblas yang dilepaskan oleh jaringan osteoid yang akan mengalami kalsifikasi di bawah pengaruh enzim fosfatase dan dinamakan pusat osifikasi. Lingkungan tempat tulang terbentuk menentukan tipe osifikasinya. Pembentukan tulang yang terjadi pada waktu fetus kebanyakan dikembangkan dengan tipe osifikasi endokondral dan pada saat itu kartilago mengalami mineralisasi, kemudian digantikan perlahan-lahan dengan jaringan tulang. Tulang panjang dapat melanjutkan pertumbuhannya jika kartilago antara epifisis dan diafisis melanjutkan pertumbuhannya. Jika semua kartilago ini telah berubah menjadi tulang, pertumbuhan panjangnya tidak mungkin terjadi. Tulang panjang bertambah diameternya dengan memproduksi tulang baru dari periosteum sekitar korteks tulang, sebagai tulang yang baru dilepaskan bagian tulang yang terdalam dirangsang untuk menambah ukuran rongga sumsum (Hunziker 1994; Abad *et al.* 2002).

Seperti diketahui, tulang adalah jaringan hidup dengan matriks protein kolagen yang telah diresapi oleh garam-garam mineral, khususnya fosfat dan

- Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB.
 2. Dilarang memurnikan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB.



kalsium. Protein dalam serabut-serabut kolagen yang membentuk matriks tulang sangat kompleks. Jumlah protein dan mineral harus tersedia dalam jumlah yang memadai untuk mempertahankan struktur tulang yang normal. Selama hidup, mineral di dalam kerangka secara aktif dipertukarkan, dan tulang secara konstan diresorpsi dan dibentuk kembali. Di dalam tulang hewan yang sedang tumbuh, material anorganik secara normal lebih rendah daripada material organik sedangkan kandungan airnya lebih besar. Adapun komposisi proksimat dari tulang adalah air, mineral, protein, dan lemak secara berturut-turut sebesar 45%, 25%, 20%, dan 10%. Mineral tulang mammalia diperkirakan terdiri atas kalsium, fosfor, magnesium secara berturut-turut 36%, 17%, dan 0.8%; dan sejumlah kecil mineral lainnya. Tulang mempunyai suatu kondisi metabolisme yang sangat aktif dalam hubungannya dengan fase penggantian mineral. Beberapa hasil perhitungan menunjukkan bahwa kira-kira 99% Ca dan 80% P pada tubuh sebagian besar terdapat di dalam tulang dan proporsi yang kecil ada di dalam gigi. Perbandingan Ca dengan P di dalam mineral tulang adalah sekitar 2 : 1 (Yakar dan Rosen 2003; Rosen 2003).

Menyinggung peranan faktor hormon, aktivitasnya di dalam pertumbuhan bergantung pada beberapa faktor yang melibatkan suplai makanan, potensi genetik, dan lingkungan. Secara langsung maupun tidak langsung hormon-hormon tersebut dapat mengubah reaksi biokimia yang berkaitan dengan proses pertumbuhan dan perkembangan komponen tubuh. Hormon diproduksi oleh suatu kelenjar tertentu di dalam tubuh dan berpengaruh pada bagian tubuh lainnya secara terkoordinir. Penyebaran hormon dari tempat produksi sampai ke bagian anggota tubuh berlangsung tanpa melalui saluran khusus, tapi melalui aliran darah (Hartman 2000).

Hormon yang mempengaruhi pertumbuhan dapat dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok anabolik antara lain somatotropin, testosteron, dan proksin dan kelompok katabolik antara lain estrogen. Hormon yang berpengaruh secara langsung pada pertumbuhan, antara lain adalah somatotropin, tiroksin, androgen, estrogen, dan glukokortikoid. Hormon-hormon tersebut mempengaruhi pertumbuhan, termasuk pertumbuhan tulang dan metabolisme nitrogen (Robson et al. 2002; Leung et al. 2004).

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB.



Pada prinsipnya kerja hormon tidak berdiri sendiri-sendiri dan hormon yang terkenal dengan aktivitas pertumbuhan dikenal dengan nama somatotropin (*growth hormone*). Somatotropin merupakan hormon yang disekresikan oleh pituitari anterior dengan kontrol hipotalamus (Coschigano *et al.* 2002). Hormon ini disintesis oleh sel-sel somatotrof, berupa polipeptida tunggal dengan massa molekul 22 kDa. Secara umum target utama somatotropin adalah hati dan pengaruh utamanya adalah pada laju metabolisme, komposisi tubuh, serta sekresi IGF-I (Tollet-Egnell *et al.* 2001; Rieusset *et al.* 2004). Somatotropin mengatur dan mengubah reaksi biokimia yang berkaitan dengan proses pertumbuhan dan perkembangan komponen tubuh dan bekerja pada sel-sel target melalui ikatan reseptor somatotropin yang spesifik yang berada dalam permukaan sel seperti hati, otot, tulang, dan jaringan adiposa (Hartman 2000). Somatotropin yang dihasilkan oleh pituitari sebelumnya telah dianggap atau diduga hanya mempunyai aktivitas pemacu pertumbuhan secara umum, sebagaimana tercermin dari namanya yang umum dikenal sebagai somatotropin. Somatotropin memainkan peranan fisiologis dalam pengaturan metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak. Akan tetapi, pengaruh hormon tersebut sangat rumit dan sangat bervariasi dengan keadaan empat percobaan dilakukan dan sampai ke keadaan tertentu, dengan spesies yang digunakan (Manalu 1994).

Somatotropin yang disekresikan berada di bawah kontrol dua hormon hipotalamus, yaitu *growth hormone-releasing factor* (GHRF) atau dikenal juga dengan somatokrinin dan *somatotropin releasing-inhibitory factor* (SRIF) atau somatostatin. Fungsi GHRF adalah merangsang sekresi somatotropin, sedangkan somatostatin menghambat pelepasan somatotropin dari kelenjar pituitari. Kedua hormon ini disekresikan oleh neuron sekretoris dalam hipotalamus ke dalam pembuluh darah portal pituitari (Hartman 2000; Drake *et al.* 2001).

Neurotransmitter dan neuropeptida mengontrol sekresi somatotropin secara langsung pada somatotrof atau secara tidak langsung melalui jalur hipotalamik. Neurotransmitter ini meliputi *adenylate cyclase activating polypeptide* (PACAP), *galanin*, *pituitary-specific transcription factor-1* (Pit-1), *prophet of Pit-1* (PROP-1), *HESX-1*, *serotonin*, *histamine*, *norepinephrine*, *dopamine*, *acetylcholine*, *gamma-aminobutyric acid*, *thyrotropin-releasing hormone* (TRH), *vasoactive*

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB.
2. Dilarang memurnikan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB.



intestinal peptide, gastrin, neurotensin, substance P, calcitonin, neuropeptide Y, vasopressin, dan corticotropin-releasing hormone (Franklin dan Ferry 2006).

Telah diketahui paling tidak ada tiga macam bentuk somatotropin yang dikenal selama ini. Bentuk yang pertama mempunyai 191 asam amino dengan bobot molekul 22 kDa dan bentuk ini yang paling banyak ditemukan dalam kelenjar pituitari. Bentuk ini mengandung dua jembatan disulfida dalam molekul somatotropin, yang satu menghubungkan asam amino (asam amino 53 dan 165 pada manusia) yang membentuk suatu lengkung besar dan yang lain dekat terminal atau ujung karboksil dari peptida (asam amino 182 dan 189) membentuk suatu lengkung yang kecil. Bentuk hormon yang kedua mempunyai urutan asam amino yang sama seperti asam amino yang pertama kecuali hilangnya 15 asam amino (nomor 32-46) dari terminus asam molekul tersebut. Bentuk ini mempunyai bobot molekul 20 kDa dan menempati sekitar 10-15% dari hormon yang ada di pituitari. Bentuk yang ketiga dibentuk dari dimerisasi 2 bentuk peptida 22 kDa yang dihubungkan dengan ikatan disulfida antarrantai dan mempunyai bobot molekul 45 kDa dan banyaknya sekitar 1% dari jumlah hormon pituitari. Perbedaan bentuk struktur somatotropin ini menyebabkan perbedaan dalam fungsi biologis. Somatotropin dengan bentuk 20 kDa mempunyai ikatan yang kurang efektif dibandingkan dengan bentuk 22 kDa terhadap reseptor hati dan kelenjar mammae meskipun kedua bentuk somatotropin ini merangsang pertumbuhan (Sodhi dan Rajput 2001).

Somatotropin bekerja di permukaan membran sel karena merupakan molekul peptida dengan reseptornya yang disebut *growth hormone receptor* (GHR). Ada dua macam reseptor somatotropin yang berafinitas tinggi dan rendah, namun yang berafinitas tinggi sangat penting karena dikaitkan dengan pertumbuhan. Reseptor somatotropin adalah suatu glikoprotein berantai tunggal yang mempunyai 620 asam amino dengan domain ekstraseluler yang luas (246 residu asam amino), domain transmembran tunggal (24 residu) dan domain sitoplasmik yang panjang (350 residu). Bagian ekstraseluler terdiri atas *hormone binding site*, yaitu suatu daerah yang penting untuk dimerisasi reseptor (Sodhi dan Rajput 2001).

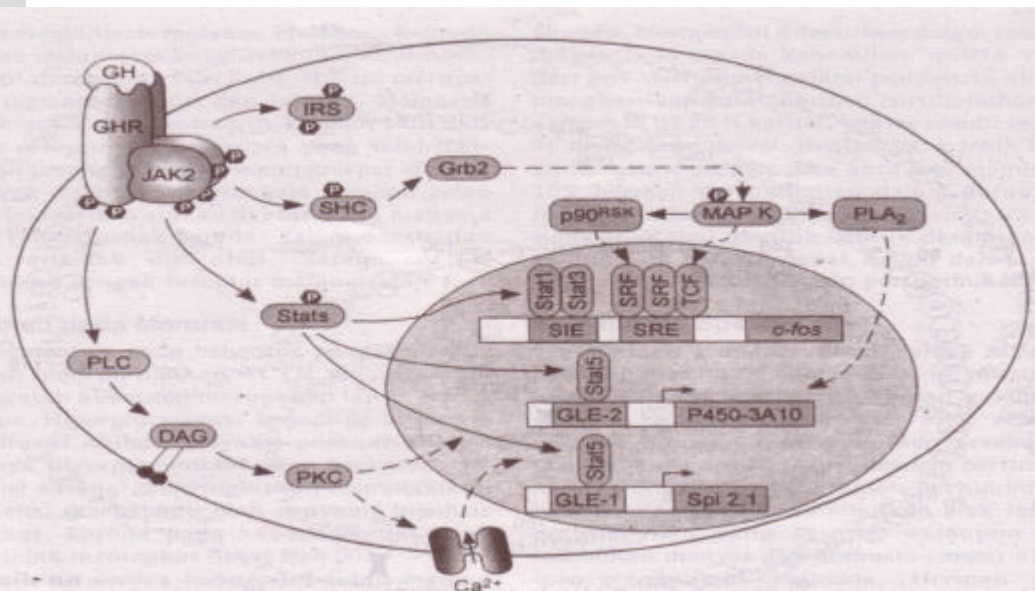
Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

- a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
- b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB.

2. Dilarang mengumunkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB.

Oleh karena somatotropin adalah hormon peptida, reseptornya ada di permukaan sel yang merupakan superfamili dari reseptor sitokinin. Pada prinsipnya, ikatan antara somatotropin dengan reseptornya mengakibatkan aktivasi enzim seperti fosforilasi yang dilakukan oleh enzim kinase dengan cara memindahkan atau menambahkan gugus fosfat. Hal ini mengakibatkan timbulnya reaksi intrasel sehingga berpengaruh pada metabolisme dan fungsi sel (Granner 2003). Pengikatan hormon somatotropin akan menyebabkan dimerisasi dua buah reseptor somatotropin. Akibat pengikatan ini terjadi aktivasi enzim tirosin kinase JAK₂ (*janus-family tyrosine kinase 2*) yang berikatan dengan reseptor somatotropin sehingga terjadi fosforilasi reseptor dengan JAK₂ pada residu tirosil. Kejadian ini akan menimbulkan aktivasi sejumlah lintasan pembentukan sinyal yang mencakup: fosforilasi protein STAT (*signal transducer and activator of transcription*) dan transkripsi gen, aktivasi lintasan MAP kinase (*mitogen-activated protein kinase*) yang berkaitan dengan SHC/Grb₂, fosforilasi IRS (*insulin receptor substrate*) dengan aktivasi PI-3 kinase (phosphatidylinositol-3-kinase) serta aktivasi PLC (*phospholipase C*) dengan memproduksi DAG (diacylglycerol) serta aktivasi protein kinase C. Untuk lebih jelas dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Lintasan transduksi sinyal yang diaktifkan oleh somatotropin (Granner 2003)

Somatotropin yang beredar pada aliran darah diikat oleh suatu *growth hormone binding protein* (GHBP). Fungsi GHBP ini masih belum jelas tapi ada

- Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB.
 2. Dilarang memurnikan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB.

yang berpendapat bahwa GHBP meningkatkan waktu paruh somatotropin, memodifikasi distribusinya, mengurangi efek biologis somatotropin pada preadiposit dan mengurangi efek biologis dari pulsatil sekresi somatotropin dengan mengurangi somatotropin bebas selama pulsa sekretori.

Selain somatotropin, ada istilah somatomedin yang ditujukan untuk mencerminkan kemampuan suatu unsur untuk memperantarai pengaruh somatotropin. Somatomedin terdiri atas beberapa sub tipe, salah satunya adalah somatomedin C. Setelah dikenalkan dengan istilah somatomedin, kemudian berganti dan didalilkan menjadi IGF-I (*insulin-like growth factor-I*) dan IGF-II (*insulin-like growth factor-II*). Kedua unsur tersebut dimasukkan ke dalam golongan seperti insulin karena kemampuannya untuk merangsang pengambilan glukosa ke dalam otot dan sel lemak. Di dalam serum, sebagian besar IGF adalah kompleks molekul berbobot 150 kDa yang mencakup IGFBP-3 (*insulin-like growth factor binding protein-3*) dan ALS (*acid labile subunit*) (Yakar *et al.* 2002). Pada awalnya IGF ditemukan sebagai tiga aktivitas biologis terpisah dalam serum, yaitu *sulfation factor activity* (SFA) oleh Salmon dan Daughaday pada tahun 1957, *non-suppressible insulin-like activity* (NSILA) oleh Froesch *et al.* pada tahun 1963, dan *multiplication stimulating activity* (MSA) oleh Pierson dan Temin pada tahun 1972. Somatomedin C dan IGF-1 adalah dua penamaan untuk peptida yang sama sedangkan somatomedin A adalah IGF-II. Penggantian istilah somatomedin menjadi IGF menyusul purifikasi dua polipeptida yang sama untuk somatomedin A dan C dengan NSILA dan aktivitasnya yang mempromosikan pertumbuhan dari serum manusia (Kamil *et al.* 2001).

Aktivitas biologis IGF bergantung pada reseptor IGF yang spesifik yang ada pada sel target. Ada dua jenis reseptor IGF, reseptor tipe I merupakan suatu glikoprotein dengan bobot molekul antara 300 - 350 kDa. Reseptor ini terdiri atas dua subunit ekstrasellular dengan bobot molekul 130 kDa dan dua subunit B transmembran dengan bobot molekul 95 kDa. Reseptor IGF ini baik dalam struktur atau fungsinya sejenis dengan reseptor insulin. Sekalipun mempunyai persamaan dalam afinitas ikatan, keterikatannya berbeda, afinitas reseptor IGF-I kurang lebih 1 nM atau 2010 kali lebih rendah untuk IGF-II dan 100-500 kali lebih rendah untuk insulin. Kapasitas dan afinitas reseptor IGF-I berubah selama

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB.
2. Dilarang memurnikan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB.



dan yang menjadi regulator utama proses sintesis protein adalah proses inisiasi. Sebagian besar studi menunjukkan bahwa translasi inisiasi meregulasi dua langkah penting, yaitu pertama pengikatan met-tRNAi (*initiator methionyl tRNA*) pada 40 subunit ribosom yang dimediasi oleh *eukaryotic initiation factor* (eIF)2 sehingga membentuk formasi 43 subunit ribosom preinisiasi kompleks. Pengikatan met-tRNAi pada 40 subunit ribosom yang dimediasi oleh (eIF)2 sebelumnya merupakan modulasi aktivitas eIF2B dengan melibatkan pertukaran GDP (*Guanosine diphosphate*) menjadi GTP (*Guanosine triphosphate*) dalam eIF2. Yang kedua adalah pengikatan met-tRNAi pada 43 subunit ribosom prainisiasi kompleks yang melibatkan kumpulan kompleks protein *eukaryotic initiation factor* (eIF) 4E (Davis *et al.* 2004).

Selanjutnya regulasi eIF4E akan berasosiasi dengan 4E-BP1 (4E-Binding protein 1) suatu represor protein, yang berkompeten dengan eIF4G untuk pengikatan fosforilasi kompleks 4E-BP1. Hasilnya akan menurunkan afinitas eIF4E terhadap 4E-BP1 dan kemudian melepaskan eIF4E ke dalam kompleks aktif eIF4E-eIF4G. Regulasi kejadian ini mungkin melalui jalan *phosphatidylinositol 3 kinase* (PI-3-kinase) atau S6K1 (ribosomal protein S6 kinase 1) (Gingras *et al.* 2001; Davis *et al.* 2004).

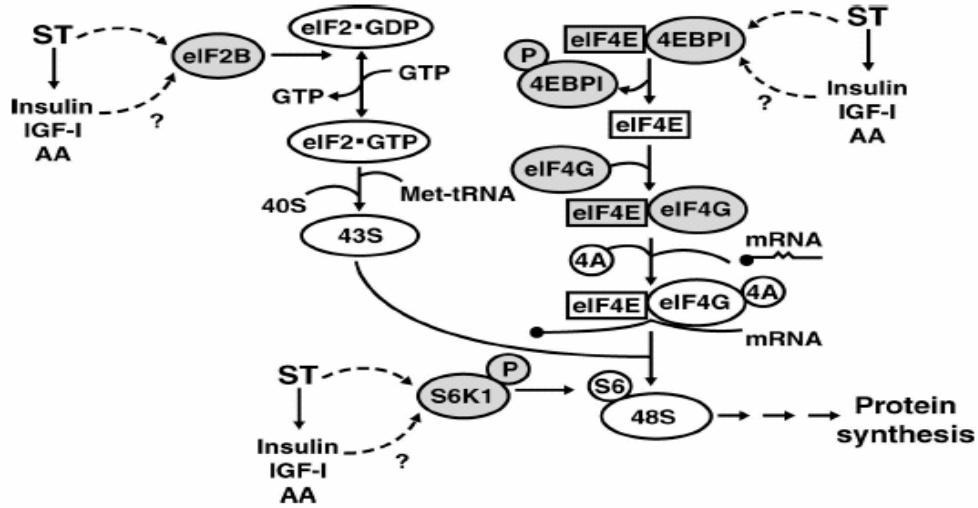
Secara umum dijelaskan bahwa inisiasi sintesis protein mengharuskan dipilihnya suatu molekul mRNA oleh ribosom yang dibagi atas beberapa tahap, yaitu disosiasi ribosom menjadi subunit 40S dan 60S, pengikatan met-tRNA, GTP, dan eIF-2 pada ribosom 40S yang membentuk kompleks prainisiasi, pengikatan mRNA pada kompleks prainisiasi 40S, dan penggabungan kompleks inisiasi 40S dengan subunit ribosom 60S untuk membentuk kompleks inisiasi 80S (Granner 2003). Adapun gambaran tentang regulasi somatotropin dalam metabolisme protein yang melibatkan proses inisiasi, elongasi, dan terminasi disajikan pada Gambar 3.

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB.
2. Dilarang memurnikan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB.

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB.
2. Dilarang mengumunkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB.



Gambar 3. Regulasi somatotropin dalam metabolisme protein (Davis *et al.* 2004).

Selain hal di atas, fungsi somatotropin dalam metabolisme tubuh yang penting adalah meningkatkan kecepatan sintesis protein di semua sel tubuh. Peningkatan ini terjadi karena somatotropin mampu mempercepat pengangkutan asam amino melalui dinding sel ke dalam sitoplasma sehingga dapat menambah konsentrasi asam amino di dalam sel. Di lain pihak, somatotropin juga mampu meningkatkan pembentukan RNA dalam inti sel sehingga dapat mendorong proses transkripsi dan translasi dalam ribosom di dalam sitoplasma sel. Keadaan ini yang menyebabkan kemungkinan terjadinya sintesis protein yang lebih cepat dalam sel dan dorongan proses mitosis yang diikuti oleh pertambahan jumlah sel sehingga mempercepat pertumbuhan jaringan di berbagai bagian tubuh (Davis *et al.* 2004).

Peningkatan bobot badan yang disertai peningkatan deposisi protein akibat penyuntikan somatotropin ternyata berlawanan dengan kondisi pada jaringan lemak. Berbagai penelitian sampai saat ini dengan jelas menunjukkan bahwa somatotropin mempunyai pengaruh negatif yang kuat pada metabolisme yang mengontrol pertumbuhan jaringan adiposa. Somatotropin memainkan peranan penting pada proses fisiologis yang berbeda-beda sehingga lebih banyak nutrisi dari bahan makanan yang dapat digunakan untuk pertumbuhan jaringan, dan di lain pihak sedikit nutrisi terutama glukosa yang digunakan pada jaringan adiposa. Hal ini terjadi karena mayoritas lipid di dalam tubuh diperoleh dari sintesis *de novo* asam lemak, dan jaringan adiposa adalah lokasi utama dalam sintesis asam



lemak (Etherton 2000). Selain itu, somatotropin mempunyai efek yang spesifik pada asam lemak pada jaringan adiposa, yakni meningkatkan oksidasi asam lemak sehingga dengan sendirinya menurunkan sintesis lemak yang pada gilirannya akan terjadi peningkatan kadar asam lemak bebas yang beredar dalam darah. Ditambahkan pula bahwa somatotropin meningkatkan perubahan asam lemak menjadi asetil KoA sehingga baik untuk keperluan energi. Pada penelitian *in vitro* dan *in vivo*, pemberian somatotropin secara dramatis mengurangi sintesis asam lemak di dalam jaringan adiposa. Pada babi yang sedang bertumbuh, tingkat sintesis *de novo* dapat dikurangi lebih dari 90%, sedangkan pengaruhnya pada tingkat lipolisis adalah kecil (Dunshea *et al.* 1992; Etherton dan Bauman 1998).

Pengaruh penyuntikan somatotropin pada lipogenesis tampak seperti aksi langsung. Hal ini terlihat pada penelitian *in vivo* yang mana pengaruh somatotropin terjadi secara berkesinambungan pada kultur jaringan adiposa (Etherton *et al.* 1993). Salah satunya adalah somatotropin mampu mengatur respons jaringan terhadap pengaruh insulin (Etherton dan Smith 1991; Etherton *et al.* 1993; Rhoads *et al.* 2004). Selanjutnya, pengurangan kepekaan insulin akibat mekanisme somatotropin berdampak pada penurunan pengangkutan glukosa, aktivitas enzim lipogenik, ekspresi gen enzim lipogenik, dan lipogenesis (Etherton dan Bauman 1998). Dampak ini hanya terjadi pada jaringan adiposa, sementara pada otot relatif tidak terpengaruh (Wray-Cahen *et al.* 1995; Etherton dan Bauman 1998). Konsekuensi pengendalian insulin merupakan proses yang luar biasa di dalam pemanfaatan nutrisi. Hal ini dikarenakan sebagian besar glukosa untuk sintesis lipid di dalam jaringan adiposa dapat dialihkan ke otot. Selanjutnya, glukosa yang dialihkan ke otot akan digunakan sebagai energi tambahan untuk mendukung peningkatan sintesis protein otot (Etherton 2000).

Penurunan kepekaan insulin yang disebabkan oleh somatotropin di dalam jaringan adiposa tidak dihubungkan dengan perubahan jumlah reseptor insulin atau aktivitas tirosin kinase reseptor insulin (Magri *et al.* 1990). Hal ini sesuai dengan fakta yang terjadi pada babi yang menunjukkan pengaruh insulin di dalam adiposit tidak berkurang oleh pemberian somatotropin (Dunshea *et al.* 1992, Etherton dan Bauman 1998).

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB.
2. Dilarang memurnikan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB.



Penyuntikan somatotropin berakibat meningkatnya bobot badan, peningkatan bobot badan ini menggambarkan peningkatan massa tubuh. Adapun massa tubuh itu terdiri atas beberapa mineral (Azain *et al.* 1995). Mineral di dalam pertumbuhan bertindak sebagai komponen yang berhubungan dengan sistem enzim dalam metabolisme karbohidrat dan protein, antara lain dalam proses pertumbuhan dan perkembangan, sintesis kolagen dan elastin, integritas jaringan epitel, perbaikan sel, dan mekanisme pengambilan dan pemanfaatan vitamin (Johnson dan Swenson 2000). Dalam proses pertumbuhan dan perkembangan diperlukan kerja sama sistem endokrin dan parakrin yang ditujukan untuk mencapai pertumbuhan dan perkembangan yang optimal. Pertumbuhan dan perkembangan yang meningkat akan disertai dengan peningkatan kandungan mineral tubuh.

Glikogen merupakan bentuk simpanan karbohidrat yang utama di dalam tubuh hewan. Unsur ini terutama terdapat di dalam hati (sampai 6%) dan otot yang jarang melampaui jumlah 1%. Namun karena massanya yang jauh lebih besar, jumlah simpanan glikogen dalam otot bisa mencapai 3 hingga 4 kali jumlahnya dalam hati (Mayes 2003). Somatotropin umumnya menekan pengaruh insulin. Hiperglikemia sesudah pemberian somatotropin merupakan kombinasi akibat penurunan pemakaian glukosa dalam jaringan perifer dengan peningkatan produksi glukosa dalam hati melalui proses glukoneogenesis. Dalam hati, somatotropin akan meningkatkan jumlah glikogen, dan peristiwa ini mungkin terjadi akibat aktivasi proses glukoneogenesis asam amino (Graner 2003; Ganong 2002). Pada hewan, penyuntikan somatotropin akan mengakibatkan pengambilan glukosa oleh sel meningkat dan konsentrasi glukosa darah sedikit berkurang. Akan tetapi, apabila sel menjadi jenuh oleh glikogen dan penggunaan glukosa untuk energi berkurang, pengambilan glukosa akan menurun (Guyton 1995).

Peningkatan bobot badan pada hewan yang disuntik somatotropin selalu disertai dengan peningkatan pertumbuhan tulang. Proses ini diatur oleh hormon sistemik dan faktor parakrin atau autokrin, dan somatotropin bertindak sebagai regulator utama proses selama perkembangan dan pertumbuhan tulang, disamping GH-I, glukokortikoid, dan insulin (Robson *et al.* 2002).

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB.
2. Dilarang mengumunkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB.



Aksi somatotropin terhadap jaringan tulang dapat secara langsung atau melalui dua perantara, yaitu IGF-I dan IGF-II. Peran IGF-II setelah kelahiran kurang jelas, namun saat ini terbukti secara substansial IGF-I dan IGF-II berperan secara komplementer dan unik dalam mengatur pertumbuhan tulang (Reinecke *et al.* 2000; van der Eerden *et al.* 2003).

Penelitian yang terbaru tentang mekanisme selular dari kerja somatotropin dalam mengatur pertumbuhan tulang menyatakan bahwa somatotropin merangsang pertumbuhan tulang longitudinal secara langsung dengan cara merangsang prekondrosit di dalam lempeng pertumbuhan yang diikuti oleh perluasan klonal, dan proses itu dapat diakibatkan baik melalui produksi IGF-I lokal maupun oleh induksi somatotropin yang meningkatkan sirkulasi IGF-I (Ohlsson *et al.* 1998), selanjutnya sel-sel di dalam zona hipertrofi menjadi matang dan secepatnya disatukan ke dalam tulang. Selain itu, somatotropin dapat merangsang pertumbuhan tulang rawan dan jaringan lainnya dengan terus meningkatkan banyaknya sel dibandingkan meningkatkan ukuran sel (Ohlsson *et al.* 1998).

Menurut hipotesis somatomedin yang asli, somatotropin merangsang pertumbuhan tulang kerangka dengan merangsang hati untuk memproduksi somatomedin (IGF-I) yang pada gilirannya dengan cara endokrin akan merangsang pertumbuhan tulang longitudinal. Pada awal tahun 1980-an hipotesis somatomedin ditentang oleh penelitian yang mempertunjukkan suntikan somatotropin secara langsung ke dalam lempeng pertumbuhan tulang tibia tikus yang menyebabkan perangsangan pertumbuhan tulang longitudinal di area suntikan. Selanjutnya, dari hasil pengamatan ini ditetapkan bahwa somatotropin merangsang pertumbuhan berbagai jaringan yang berbeda secara langsung (Wikman *et al.* 1991; Kassem *et al.* 1993; Lewinson *et al.* 1993; Etherton 2004). Pada penelitian dengan menggunakan 3T3 preadiposit, tampak somatotropin dan IGF-I bekerja pada sel pada tahap-tahap pematangan yang berbeda. Somatotropin ditemukan merangsang preadiposit muda, sedangkan IGF-I merangsang sel pada langkah pengembangan berikutnya, selanjutnya dari hasil ini dihipotesiskan bahwa somatotropin bekerja pada sel progenitor dan selanjutnya IGF-I berperan dalam merangsang perluasan klonal, hipotesis ini dinamai *dual effector theory*.

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

- a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
- b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB.

2. Dilarang meminumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB.



Penemuan yang menyatakan somatotropin merangsang pertumbuhan tulang longitudinal secara langsung dan meningkatkan produksi IGF-I lokal dengan merangsang transkripsi gen IGF-I menghasilkan suatu pernyataan bahwa *dual effector theory* dari aksi somatotropin adalah valid pada regulasi pertumbuhan tulang longitudinal (Ohlsson *et al.* 1994).

Penyuntikan somatotropin mengakibatkan peningkatan panjang tulang yang disertai dengan peningkatan bobot tulang. Peningkatan bobot tulang kerangka dengan formasi tulang baru yang disebabkan oleh somatotropin pertama kali ditunjukkan pada anjing dewasa, setelah dilakukan penyuntikan dengan somatotropin selama 3 bulan yang menghasilkan peningkatan bobot tulang kortikal sebesar 2% (Ohlsson *et al.* 1998). Selain itu, somatotropin mempengaruhi perubahan model tulang dengan cara mengatur keseimbangan antara resapan dan formasi tulang (Bouillon 1991; Eriksen *et al.* 1993; Eriksen *et al.* 1996).

Penyuntikan somatotropin meningkatkan sintesis protein pada sel somatik sehingga dengan sendirinya mempengaruhi pembentukan kolagen. Seperti kita ketahui, tulang adalah jaringan hidup dengan matriks protein kolagen yang telah terserapi oleh garam-garam mineral. Kolagen adalah protein yang paling berlimpah di dalam tulang. Beberapa elastin dan retikulin terdapat dalam jumlah yang lebih kecil. Lebih dari 90% kandungan yang terdapat pada bagian tulang organik adalah kolagen. Tulang rawan dan jaringan konektif membran, mengandung kolagen dan polisakarida, dan merupakan matriks organik yang mengalami proses diosifikasi menjadi tulang. Umur berkaitan dengan perubahan di dalam ukuran, kepadatan, dan mungkin jumlah serabut kolagen. Kolagen dari sumber yang berbeda memperlihatkan variasi yang luas dalam daya larutnya. Kolagen mammalia dan aves sebagian besar mengandung hidroksiprolin dan prolin lebih tinggi dan sedikit metionin, serin, dan treonin dibandingkan dengan kolagen ikan. Serabut kolagen tulang dikemas lebih rapat dibandingkan dengan jaringan lain yang ada di dalam tubuh. Unsur dasar serabut kolagen ditandai oleh kehadiran protein polisakarida yang mengandung heksosamin yang dihasilkan dari proses degradasi dan beberapa tipe komponen kondroitin sulfat yang terdiri dari glukoronik dan asam sulfat (Leeson *et al.* 1996).

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB.
2. Dilarang mengumunkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB.



Protein dalam serabut-serabut kolagen yang membentuk matriks tulang sangat kompleks. Kolagen adalah protein struktural yang secara alami berbentuk serat, yang tersusun atas 25 - 30% total protein tubuh hewan. Kolagen ini disintesis pada semua tipe sel dan didepositkan pada semua tipe jaringan. Jumlah dan kekuatan kolagen dapat meningkat sesuai dengan penambahan umur (Soeparno 1992). Susunan kimiawi kolagen menunjukkan bahwa ada lima tipe kolagen yang secara genetik berbeda (Leeson *et al.* 1996), antara lain tipe I merupakan tipe kolagen yang paling banyak ditemui yang meliputi kurang lebih 90% kolagen tubuh. Kolagen ini berada pada dermis kulit, tendon, tulang, gigi, dan pada hakekatnya terdapat di semua jaringan penyambung. Sel-sel yang berperan dalam sintesis kolagen tipe I adalah fibroblas, osteoblas dan odontoblas. Selanjutnya tipe II, yaitu kolagen dibentuk oleh kondroblas yang merupakan unsur utama matriks tulang rawan. Kolagen lainnya adalah tipe III. Kolagen tipe ini ditemukan pada awal perkembangan beberapa jenis jaringan pembangun yang kemudian sebagian besar digantikan oleh kolagen tipe I. Pada keadaan dewasa, kolagen ini terdapat dalam jaring-jaring retikular yang berhubungan dengan kulit, pembuluh darah, uterus, dan saluran pencernaan. Pada jaringan kulit, kolagen ini dibentuk oleh fibroblas. Selanjutnya tipe IV yang terdapat dalam lamina basal. Tipe yang terakhir adalah tipe V. Pada tipe ini susunannya membentuk lamina tipis yang tidak bergurat di bawah membran fetus. Setiap tipe kolagen mengandung hidroksiprolin, hidroksilisin, glikosilasi hidroksilisin, dan komposisi molekul yang berbeda (Lawrie 1995).

Penyuntikan somatotropin akan memberikan nilai lebih dalam memodifikasi prokolagen tipe III, dalam perkembangannya prokolagen tipe III akan berubah menjadi tipe I (Longorbadi *et al.* 2000). Selanjutnya, penyuntikan somatotropin dalam waktu yang panjang pada usia lanjut akan mempengaruhi metabolisme tulang karena mempengaruhi kadar IGF-I dan IGF-I inilah yang memacu sel-sel prekursor osteoblast sebagai salah satu sel yang berperan dalam pembentukan kolagen tulang (Oxlund *et al.* 1998).

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB.
2. Dilarang mengumunkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB.