

TELAAH PUSTAKA

**PENGARUH KALSIMUM DAN VITAMIN D TERHADAP RISIKO TERJADINYA
KANKER PROSTAT***(EFFECT OF CALCIUM AND VITAMIN D ON THE RISK OF PROSTATE CANCER)***Sari Setyaningsih¹**¹Bagian Biomedik, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, Jawa Timur, Indonesia

E-mail Korespondensi: setyasari30@gmail.com

ABSTRAK

Kalsium merupakan unsur penting yang mengontrol berbagai aktivitas tubuh. Asupan kalsium yang tinggi, ternyata dapat meningkatkan risiko kanker prostat, khususnya meningkatkan proliferasi sel kanker prostat. Kalsium berperan sebagai regulator 1,25 dihidroksi vitamin D. Selain itu, kalsium juga berperan sebagai regulator *Parathyroid Hormone* (PTH), kalsium serum yang tinggi akan menurunkan PTH dalam sirkulasi sehingga konversi 25(OH) vitamin D menjadi vitamin D aktif dengan bantuan PTH juga menurun. Kedua hal ini menyebabkan penurunan regulasi 1,25 dihidroksi vitamin D, vitamin D aktif yang diduga berperan penting dalam proses karsinogenesis melalui inhibisi pertumbuhan dan proliferasi sel kanker dan metastasis. Proses ini disebabkan ketika VDR (*Vitamin D Receptor*) tidak berikatan dengan ligannya dapat meregulasi ekspresi gen yang berfungsi dalam memicu proliferasi, angiogenesis dan menghambat terjadinya apoptosis. Mekanisme kalsium dalam risiko terjadinya kanker prostat juga berkaitan dengan peranan CaSR (*Calcium-Sensing Receptor*). CaSR merupakan reseptor yang ditemukan di berbagai organ, salah satunya adalah pada kelenjar prostat. Asupan kalsium yang tinggi dapat meningkatkan peningkatan reseptor dan memacu terjadinya proliferasi sel-sel prostat.

Kata Kunci: kalsium, kanker prostat, vitamin D**ABSTRACT**

Calcium is an essential element that controls various body activities. High calcium intake can actually increase the risk of prostate cancer, especially increasing the proliferation of prostate cancer cells. Calcium acts as a regulator of 1,25 dihydroxy vitamin D. In addition, calcium also acts as a regulator of Parathyroid Hormone (PTH), high serum calcium will reduce PTH in the circulation so that the conversion of 25 (OH) vitamin D into active vitamin D with the help of PTH also decreases. Both of these causes downregulation of 1,25 dihydroxy vitamin D, active vitamin D which is thought to play an important role in the carcinogenesis process through inhibition of growth and proliferation of cancer cells and metastasis. This process is caused when VDR does not bind to its ligands, it can regulate the expression of genes that function to trigger proliferation, angiogenesis and inhibit apoptosis. The mechanism of calcium in the risk of prostate cancer is also related to the role of CaSR (Calcium-Sensing Receptor). CaSR is a receptor found in various organs, one of which is the

prostate gland. High calcium intake can increase receptors and spur the proliferation of prostate cells.

Keywords: calcium, prostate cancer, vitamin D

PENDAHULUAN

Kalsium merupakan faktor penting dalam mengendalikan aktivitas dan fungsi berbagai sel dalam tubuh, seperti pertumbuhan, diferensiasi, dan sekresi cairan tubuh. Kalsium juga terlibat dalam kontraksi otot, pembentukan ATP (*Adenosin Tri Phosphate*), regulasi hormon kalsitonin, dan PTH.¹

Oleh karena pentingnya unsur kalsium dalam tubuh berarti kebutuhan kalsium harus terpenuhi dengan baik dan harus seimbang. Penelitian mengenai kalsium umumnya dihubungkan dengan kesehatan tulang. Namun dalam penelitian akhir-akhir ini, kalsium juga dihubungkan dengan aspek kesehatan lainnya.² Kelebihan unsur kalsium dapat menyebabkan peningkatan risiko berbagai penyakit, termasuk kanker. Kanker yang berhubungan dengan kalsium termasuk kanker payudara, kanker prostat, dan kanker usus besar.³

Pengaruh kadar kalsium pada peningkatan risiko kanker prostat dengan mekanisme downregulasi 1,25-dihidroksivitamin D3, vitamin D aktif. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa 1,25-dihidroksivitamin D3 memiliki efek antiproliferasi pada sel tumor ganas

seperti pada kanker prostat, payudara, dan usus besar.⁴ Asupan kalsium yang tinggi dapat menurunkan 1,25-dihidroksivitamin D3, yang menurunkan fungsi vitamin D aktif sebagai antiproliferasi, pro-apoptosis, dan anti-angiogenik. Selain itu, hubungan antara kalsium dan risiko kanker prostat dikaitkan dengan CaSR (*Calcium-Sensing Receptor*). CaSR memainkan peran penting dalam menjaga homeostasis kalsium sistemik dengan mengatur sekresi PTH dari kelenjar paratiroid. Tujuan dalam penulisan ini adalah memaparkan keterkaitan antara kalsium dan vitamin D terhadap risiko terjadinya kanker prostat.

PEMBAHASAN

KALSIUM

Kalsium merupakan mineral yang sangat penting bagi manusia, seperti untuk melakukan aktivitas metabolisme tubuh, koneksi saraf, fungsi jantung, dan pergerakan otot. Sejak usia 20 tahun, tubuh manusia mengalami kekurangan kalsium 1% setiap tahun. Sejak usia 50 tahun, jumlah kalsium dalam tubuh berkurang 30%. Pada usia 70 tahun atau lebih, karena masalah kekurangan kalsium, kehilangan akan mencapai 50%. Rerata orang Indonesia hanya mengonsumsi 254

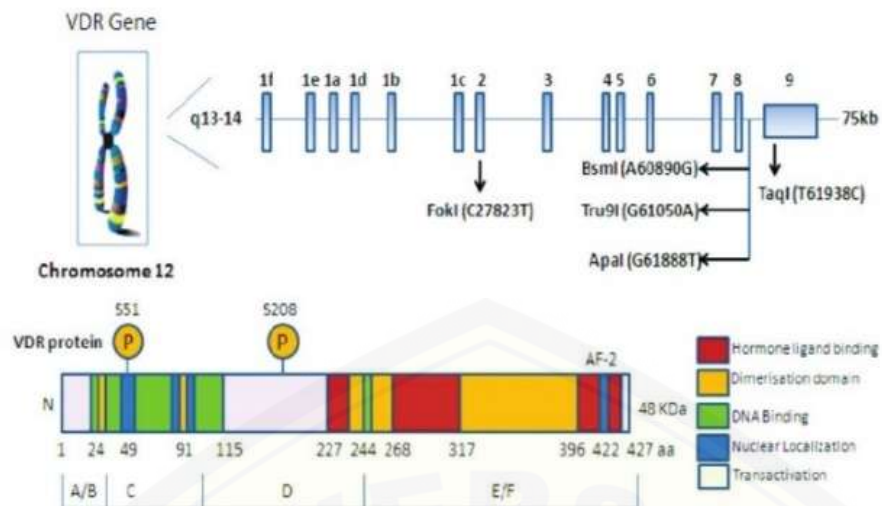
miligram kalsium per hari. Hasil penelitian yang diterbitkan dalam jurnal medis *The International Journals of Cancer* menunjukkan hubungan antara diet tinggi kalsium dan risiko kanker prostat. Kanker prostat adalah kejadian paling umum terjadi pada pria. Kelebihan asupan susu tinggi kalsium erat kaitannya dengan peningkatan risiko kanker prostat, terutama kanker prostat stadium lanjut.

Tingginya asupan kalsium diperkirakan menyebabkan penurunan regulasi 1,25-(OH)₂ vitamin D. Hal ini terkait dengan diferensiasi menjadi lebih buruk dari sel kanker prostat dan terkait erat dengan peningkatan *Gleason score* pada kanker prostat. Semua sel prostat normal dan ganas memiliki reseptor vitamin D yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker prostat. Konsentrasi 1,25 (OH)₂-vitamin D diatur oleh 1- α -hidroksilase di ginjal dan merangsang konversi 25-(OH)-vitamin D menjadi vitamin D aktif. Produksi vitamin

D aktif di ginjal diatur oleh aktivitas hormon paratiroid sebagai respons terhadap kadar kalsium dan fosfor serum yang rendah. Sebagai alternatif, pertumbuhan sel kanker prostat dapat dihambat dengan konversi intraprostat dari 25-(OH) vitamin D menjadi 1,25 (OH)₂ vitamin D.

Vitamin D

Vitamin D terlibat dalam berbagai aktivitas biologis seperti homeostasis kalsium, proliferasi sel, dan diferensiasi sel berbagai jaringan. Sebagian besar aktivitas biologis ini dimediasi oleh reseptor vitamin D (VDR). Gen VDR terletak pada kromosom 12q, dengan 12 ekson, 6 di antaranya berada di wilayah 5' yang tidak diterjemahkan (1a1f) (Gambar 1). Setidaknya 22 varian VDR non-fungsional telah diidentifikasi, sebagian besar menyebabkan sindrom langka yang terkait dengan rakitis yang resistan terhadap vitamin D.⁴



Gambar 1 Letak Gen VDR pada Kromosom 12.
Dikutip dari: Zhang dan Shan, 2013.⁴

Di usus kecil, VDR diatur oleh faktor transkripsi spesifik jaringan. VDR merupakan bagian dari reseptor hormon inti dan berfungsi sebagai ligan dan faktor transkripsi.⁵ VDR mengikat elemen respons vitamin D (VDRE) melalui proses homodimerisasi dengan reseptor X asam retinoat (RXR). Kompleks ini mengikat lima daerah yang berdekatan dari gen target dan mengatur transkripsi beberapa gen hulu yang penting sebagai mediator efek vitamin D pada metabolisme kalsium, tulang rangka, dan berbagai efek biologis lainnya. Karena reseptor vitamin D ditemukan di banyak jaringan, VDR yang diaktifkan ligan mengatur banyak gen. Beberapa penelitian telah menunjukkan hubungan antara kekurangan vitamin D dan berbagai gangguan, termasuk osteoporosis, diabetes melitus, asma bronkial, kanker prostat, kanker usus besar, kanker payudara, dan gangguan autoimun.

Berbagai penelitian observasional telah menunjukkan hubungan antara kekurangan vitamin D dan berbagai penyakit. Adanya perbedaan alel pada gen VDR merupakan faktor yang memegang peranan penting.⁶

Kanker Prostat

Kelenjar prostat merupakan organ reproduksi yang hanya ditemukan pada laki-laki. Secara histologi jaringan prostat terdiri atas komponen kelenjar (asini dan duktus) dan stroma (jaringan fibriomuskular). Prostat biasanya berukuran 1,25 inci atau sekitar 3 cm dan mengelilingi uretra laki-laki.⁷ Kelenjar prostat mengeluarkan cairan alkali yang menetralkan asam. Ini adalah fungsi penting karena sperma dapat bertahan lebih baik di lingkungan yang sedikit basa. Kanker prostat adalah pertumbuhan sel yang cepat dan tidak terkontrol di prostat, berasal dari sel epitel kelenjar. kanker prostat berhubungan dengan beberapa

bagian penting. Oleh karena itu, kanker prostat dan pengobatannya dapat memengaruhi urine, pencernaan, dan fungsi seksual. Kanker prostat adalah penyakit keganasan prostat yang umumnya menyerang pria lanjut usia dengan angka kejadian terbanyak pada kelompok usia 65-75 tahun.

Beberapa faktor risiko ini terkait dengan status vitamin D. Gen yang terkait dengan risiko kanker prostat termasuk VDR (reseptor vitamin D), 5α -reduktase, 1α -hidroksilase, 24-hidroksilase, regulator siklus sel, dan faktor pengkodean lainnya. Penyebab pasti kanker prostat tidak diketahui dengan jelas, tetapi beberapa penelitian telah menunjukkan hubungan antara asupan makanan tinggi lemak dengan peningkatan kadar testosteron. Pada lansia, terdapat beberapa unsur penting tubuh, seperti kalsium dan vitamin D.

Mekanisme Kalsium dan Vitamin D dalam Karsinogenesis

Peran kalsium sebagai salah satu faktor penyebab pertumbuhan sel kanker prostat adalah dengan menurunkan $1,25$ -(OH) $_2$ vitamin D, yang merupakan vitamin D aktif yang menghambat pertumbuhan sel kanker prostat. Dalam hal ini, peran kalsium sangat erat kaitannya dengan pengaturan vitamin D di dalam tubuh. Kalsium memengaruhi perkembangan dan

progres kanker prostat karena kalsium ekstraseluler mengatur pertumbuhan sel kanker prostat. Konsentrasi kalsium dalam darah dan cairan ekstraseluler dipertahankan dalam regulasinya di konsentrasi ~ 2,5 mM. Kadar kalsium ekstraseluler dapat dideteksi oleh permukaan Ca^{2+} sensing-reseptor (CaSR). Misalnya, kelenjar paratiroid mendeteksi perubahan kecil dari konsentrasi ekstraseluler Ca^{2+} , yang mengatur pelepasan hormon paratiroid (PTH) memasuki sirkulasi. Demikian juga, CaSR memungkinkan regulasi reabsorpsi kalsium dari tubular ginjal.

Vitamin D dalam Karsinogenesis

Ada dua jenis utama vitamin D yaitu, vitamin D $_2$ dan vitamin D $_3$. Vitamin D $_2$ disintesis dari ergosterol pada tumbuhan dan fitoplankton. Pada manusia dan beberapa spesies zooplankton, vitamin D $_3$ saat ini disintesis dari 7-dehydrocholesterol (7DHC). Ketika terkena sinar matahari UV B, 7-dehydrocholesterol diubah menjadi previtamin D $_3$, yang secara termal diisomerisasi di sitoplasma lapisan epidermis menjadi vitamin D $_3$. Vitamin D $_3$ kemudian meninggalkan sel epidermis dan memasuki sirkulasi. Vitamin D $_3$ kemudian diangkut ke hati, seperti juga vitamin D $_2$ dan D $_3$ dari makanan. Vitamin D dalam mikrosom Dengan bantuan enzim

25-hidroksilase, vitamin D yang paling umum beredar di dalam darah, yaitu 25(OH)D. 25 (OH) D adalah bentuk sirkulasi vitamin D yang paling umum, tetapi tidak aktif secara biologis. Agar aktif, 25 (OH) D harus diangkut ke korteks ginjal dan dihidroksilasi oleh enzim ginjal 1- α -hidroksilase untuk membentuk vitamin D3 aktif, atau 1,25-dihidroksivitamin D.

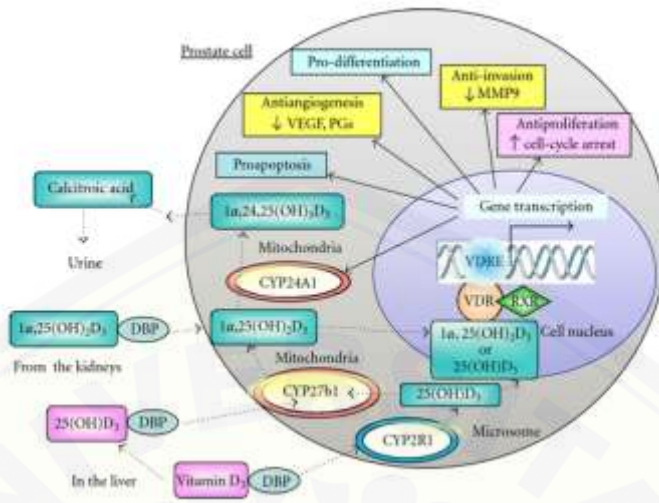
Vitamin D3 aktif digunakan sebagai hormon untuk menjaga homeostasis kalsium dan fosfor dengan meningkatkan efisiensi penyerapan kalsium dan fosfor di usus kecil, dan bekerja sama dengan PTH untuk memobilisasi kalsium dan fosfor dari tulang. Regulator utama dari 1,25-dihidroksivitamin D adalah PTH, kalsium, fosfat, dan 1,25-dihidroksivitamin D itu sendiri.⁸

Kalsium, bekerja dalam dua cara pada saat yang bersamaan. Kalsium sebagai pengatur 1,25-dihidroksivitamin D, mekanisme pertama. Asupan kalsium yang berlebihan (2000 mg/hari atau lebih) dapat meningkatkan risiko kanker prostat melalui penurunan regulasi 1,25-dihidroksivitamin D. Mekanisme kedua, kalsium sebagai pengatur PTH. PTH berperan dalam proses pengubahan 25(OH)D menjadi 1,25 dihidroksi vitamin D. Aktivitas PTH diatur oleh kadar kalsium plasma. Tingginya asupan kalsium yang masuk ke dalam

tubuh dapat meningkatkan kadar kalsium serum yang akan mengakibatkan terjadinya efek umpan balik negatif terhadap PTH. Dalam hal ini kadar PTH yang bekerja pada target organ, yaitu ginjal berkurang, akibatnya vitamin D aktif dalam sirkulasi akan berkurang. Mekanisme ini menyebabkan penurunan regulasi 1,25 dihidroksi vitamin D, yang merupakan bentuk vitamin D aktif yang dapat menghambat proliferasi sel-sel kanker prostat melalui aktivasi vitamin D *binding receptor*.

Vitamin D yang diproduksi dalam tubuh atau dicerna melalui makanan masuk ke dalam sirkulasi dan diikat oleh *Vitamin D-Binding Protein* (DBP). Setelah kompleks vitamin DDBP mencapai hati, CYP2R1 menghidroksilasi vitamin D menjadi 25(OH)D. 25(OH)D kemudian diangkut ke ginjal dan dihidroksilasi menjadi 1,25(OH)₂D₃ oleh CYP27B1. 1,25(OH)₂D₃ adalah bentuk aktif dari vitamin D. Jika produksi 25-(OH) D terlalu tinggi, enzim CYP24A1 ginjal dapat mengubah 25(OH)D menjadi 24,25 (OH)₂D untuk mencegah kelebihan produksi 1,25(OH)₂D₃ ini. Semua sel prostat normal dan ganas memiliki reseptor vitamin D (VDR). Reseptor vitamin D yang diaktifkan oleh 1,25-dihidroksivitamin D meningkatkan kemampuan diferensiasi sel dan

menghambat proliferasi, angiogenesis, infiltrasi dari sel tumor ke jaringan sekitarnya, dan metastasis (Gambar 3).^{4,8}



Gambar 2 Mekanisme genomik 1,25 (OH)₂D₃ pada sel prostat sebagai anti kanker. Dikutip dari: Chiang dan Chen, 2013.⁸

Di bawah kadar kalsium serum yang tinggi, reseptor vitamin D mungkin tidak diaktifkan atau mungkin diaktifkan oleh 1,25-dihidroksivitamin D, tetapi kadar yang rendah menyebabkan proliferasi sel kanker prostat meningkat. Mekanisme genomik 1,25 (OH)₂D₃ dimediasi dengan mengikat reseptor vitamin D (VDR), yang termasuk dalam superfamili reseptor inti. Pengikatan antara ligan dan reseptornya membentuk heterodimer dengan reseptor retinoid X (RXR) dan berikatan dengan elemen respons vitamin D (VDRE) di wilayah promotor vitamin D untuk mengatur ekspresi gen. Peran VDR dalam ekspresi gen dipengaruhi oleh koaktivator dan korepresor. Karena ekspresi VDR ditemukan di jaringan yang berbeda,

reseptor ini memiliki efek yang berbeda dalam menghambat kanker melalui antiproliferasi, anti-inflamasi, diferensiasi, anti-angiogenik, dan meningkatkan apoptosis (Gambar 3).⁸

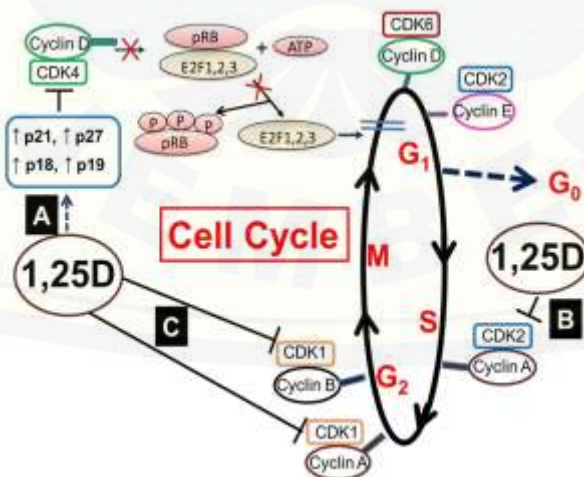
Vitamin D sebagai Antiproliferasi

Peran penting vitamin D sebagai agen antiproliferatif adalah kemampuannya dalam menghambat perkembangan siklus sel. Siklus sel melewati empat tahap: G1, G2, S, dan M. Tahapan siklus sel ini dikendalikan oleh jalur molekuler dan pos pemeriksaan, termasuk ekspresi protein *cyclin-dependent kinase (CDKs)* dan CDKI penghambatnya. CDK adalah kinase spesifik treonin serin yang terdiri dari subunit katalitik (CDK) dan subunit pengatur (cyclin). Ada lima jenis CDK: CDK 1, CDK 2, CDK 3, CDK 4, dan CDK

6. Beberapa CDK dan siklin ini terlibat langsung dalam regulasi siklus sel fase G1/S. Substrat utama untuk CDK dalam perkembangan G1 adalah anggota dari keluarga protein retinoblastoma (pRb). Protein ini bertindak sebagai "titik docking" untuk rantai protein yang diatur secara ketat oleh perkembangan siklus sel.^{8,9}

pRb mengikat faktor transkripsi E2F dan memastikan bahwa mereka tetap tidak aktif selama fase M dan G0. Aktivitas pRb diatur oleh fosforilasi kompleks/ 6 cyclin D dan CDK2 cyclin E, menyebabkan pelepasan molekul E2F yang mengikat pRb dalam kondisi fosforilasi rendah. Ketika ikatan antara pRb dan E2F dilepaskan, E2F berfungsi sebagai faktor transkripsi dan dapat melanjutkan siklus sel. Aktivitas CDK yang diperlukan untuk

transisi G1/S diatur oleh CDK inhibitor endogen, termasuk penekan tumor seperti p21 dan p27. Dengan kata lain, p21 dan p27 dapat menghambat perkembangan siklus sel melalui penangkapan siklus sel G1. Hal ini menunjukkan bahwa banyak gen yang terlibat dalam siklus sel. Mutasi pada gen ini dapat menyebabkan peningkatan aktivitas sel, sehingga pembelahan sel tidak terkendali dan mengarah pada pembentukan tumor (neoplasma jinak atau ganas) dan kanker (neoplasma ganas). Selain menstimulasi CDKI yang menghambat CDK 4, 1,25(OH)D3 juga berperan menghambat aktivitas CDK2, menahan fase S, menurunkan ekspresi CDK-1, dan menahan fase G2 (Gbr. 3).⁸



Gambar 3 Efek 1,25-dihydroxy Vitamin D atau 1,25(OH)D₃ dalam Progresi Siklus Sel. 1,25(OH)D₃ Meregulasi Siklus Sel eukariotik Melalui 3 *checkpoint* yang Berbeda. (A) Memacu Ekspresi CDKI Termasuk p27, p18 dan p19, yang Menghambat Aktivasi CDK4 dan Terhentinya Fase G₁. (B) Menghambat Aktivitas CDK2 dan Menyebabkan Terhentinya Fase S. (C) *down-regulating* CDK 1 yang Menyebabkan Terhentinya Fase G₂.
Dikutip dari: Chiang dan Chen, 2013.⁸

Mekanisme melalui *Calcium-Sensing Receptor (CaSR)*

Peningkatan kalsium intraseluler berperan dalam berbagai proses seluler. Pensinyalan kalsium juga berperan dalam proses kanker seperti pertumbuhan dan migrasi. Sinyal kalsium dikaitkan dengan pompa dan saluran kalsium. Perubahan pada pompa dan saluran kalsium ini dapat menyebabkan perubahan masuknya kalsium melintasi membran plasma atau melalui organel intraseluler. Masuknya kalsium melalui membran plasma merupakan promotor atau pengatur proses seluler yang terlibat dalam progresi tumor seperti proliferasi, migrasi, dan apoptosis.⁹ Beberapa kanker berhubungan dengan *upregulation* atau *downregulation* pompa dan saluran ion kalsium.

Selain pompa dan saluran kalsium, ini juga terkait dengan CaSR (reseptor penginderaan kalsium). Penyerapan kalsium dalam tubuh diatur oleh hormon pengatur kalsium seperti 1,25-dihidroksivitamin D dan PTH. Perkembangan kanker yang berhubungan dengan kadar kalsium tidak terlepas dari peran CaSR (*calcium-sensing receptor*). Regulasi penting dari homeostasis kalsium adalah CaSR. CaSR merupakan *dimeric family C G-protein-coupled receptor*. CaSR berperan dalam metabolisme tulang dan mineral.¹⁰ CaSR adalah domain ekstraseluler yang terdiri

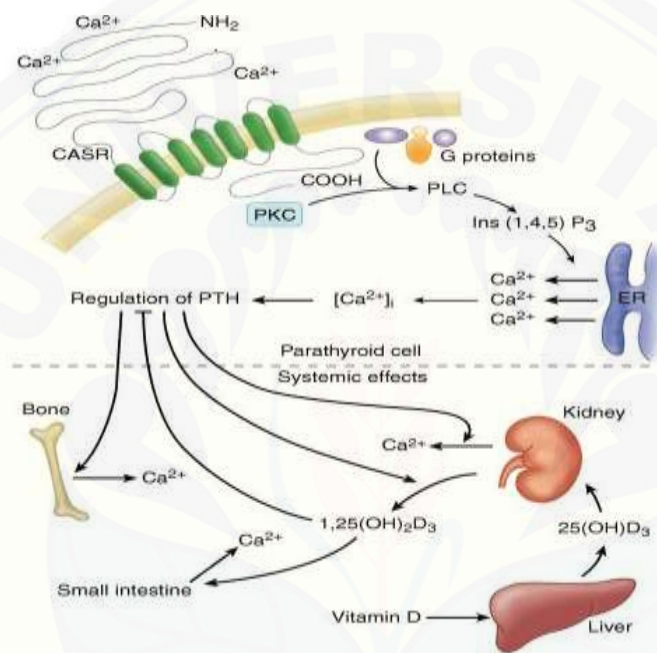
dari 1078 asam amino, 600 AA extracellular domain (ECD), a *cysteine rich domain* (CRD), a ~250 AA *7-transmembrane* (7TM) domain, and the ~216 AA *intracellular domain* (ICD).^{11,12}

CaSR adalah struktur homodimer dengan setidaknya dua situs pengikatan kalsium afinitas tinggi dalam domain ekstraseluler dari setiap monomer dan menunjukkan kooperativitas yang tinggi. CaSR diekspresikan dalam kelenjar paratiroid, kelenjar tiroid, sel ginjal, sel epitel kolon, kelenjar susu, ovarium, prostat, saluran pankreas, dan sel endotel. CaSR memainkan peran penting dalam menjaga homeostasis kalsium sistemik dengan mengatur sekresi PTH dari kelenjar paratiroid. Konsentrasi Ca^{2+} berfluktuasi dalam kisaran sempit di bawah kondisi fisiologis. Amplitudo dan frekuensi getaran ini ditentukan oleh aktivitas spesifik sel dan fungsi CaSR di kelenjar paratiroid.¹³

Gambar 4 menunjukkan peran CaSR dalam mempertahankan homeostasis dengan mengatur perubahan kalsium darah dan produksi PTH hormon pengatur kalsium. Ketika Ca^{2+} dalam serum turun di bawah batas fisiologis bawah, aktivitas CaSR paratiroid berubah dan PTH dilepaskan. Ini dimulai dengan pengikatan kalsium ke reseptor, menghasilkan aktivasi protein G dan enzim $C\beta$ fosfolipase, yang

menghasilkan konversi PIP₂ menjadi IP₃ dan DAG.¹⁴ PIP₂ adalah phosphatidylinositol diphosphate sebagai senyawa fosfolipid, yang didegradasi pada membran sel dengan bantuan enzim PI kinase. IP₃ (inositol trisphosphate) berikatan dengan reseptor spesifik pada

retikulum endoplasma yang berhubungan dengan saluran kalsium (Ca²⁺), menyebabkan pelepasan Ca intraseluler dan peningkatan Ca intraseluler. Ion kalsium ini berperan dalam meningkatkan sekresi PTH.^{15,16}



Gambar 4 Peranan CaSR dalam regulasi sintesis PTH dan 1,25 (OH) Vitamin D. Dikutip dari: Brown, 2013.¹⁴

PTH berperan dalam meningkatkan kalsium darah dengan cara menyerap kalsium darah dari tulang, meningkatkan penyerapan di tubulus ginjal, dan meningkatkan asupan kalsium dari usus halus. Di sisi lain, ketika Ca²⁺ dalam serum mencapai tingkat fisiologis tertinggi, aktivasi CaSR menyebabkan penghambatan sekresi PTH, ekspresi PTH, dan proliferasi sel paratiroid di kelenjar

tiroid. CaSR tidak hanya berperan dalam homeostasis sistemik, tetapi juga dalam kontrol lokal fungsi sel seperti pembentukan tulang dan tulang rawan, sel normal dan pertumbuhan neoplasma.¹³

CaSR diekspresikan dalam sel kanker prostat. Sel-sel prostat merespons kadar kalsium yang tinggi dengan meningkatkan proliferasinya. Hal ini disebabkan transaktivasi CaSR oleh *EGFR*

(*epidermal growth factor receptor*), yang mengaktifasi ERK 1/2 dan melepaskan PTHrP (*parathyroid hormone-releasing peptide*).^{6,17} Ini menjelaskan mengapa kanker prostat mengekspresikan CaSR terutama yang bermetastasis ke tulang. Stimulasi pelepasan PTHrP dari sel kanker prostat yang bermetastasis ke tulang menginduksi resorpsi osteoklas. Peningkatan kalsium dari CaSR menyebabkan proliferasi sel prostat, melepaskan lebih banyak PTHrP, meningkatkan aktivitas osteoklas, dan meningkatkan kelangsungan hidup sel metastasis. Berdasarkan penelitian Shui et al (2013), hal ini menunjukkan bahwa CaSR terlibat dalam perkembangan kanker prostat.¹⁸

Selain perannya dalam homeostasis kalsium, CaSR memainkan peran unik dalam mengendalikan berbagai fungsi fisiologis. Fungsi abnormal CaSR memengaruhi berbagai penyakit kardiovaskuler dan kanker.¹⁹ CaSR diketahui dapat dijadikan marker dalam risiko terjadinya kanker prostat.²⁰ Berbagai mekanisme CaSR terlibat dalam tumorigenesis menghambat penemuan cara untuk memanipulasi reseptor ini untuk mengobati berbagai jenis kanker.

KESIMPULAN

Asupan kalsium yang tinggi dapat meningkatkan risiko kanker prostat melalui

pengaturan regulasi vitamin D aktif dan pengatur PTH. Hal ini memainkan peran penting dalam proses karsinogenik dengan menghambat pertumbuhan dan metastasis sel kanker. Proses ini terjadi ketika VDR tidak mengikat ligan-nya dan dapat mengatur ekspresi gen yang bekerja pada proliferasi, induksi angiogenesis, dan penghambatan apoptosis. Efek kalsium dan vitamin D perlu dipelajari lebih lanjut sehingga dapat mengembangkan pengobatan terkait penyakit tersebut.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan pada semua pihak yang terkait dalam penelitian ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terima kasih kepada pasien dalam laporan kasus ini dan para editor yang membantu perbaikan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Brennan SC, Thiem U, Roth S, Aggarwal A, Fetahu IS, et al. Calcium sensing receptor signalling in physiology and cancer. *Biochimica and Biophysica Acta*, 2013: 1732-44.
2. Cormick G, Belizan JM. Calcium Intake and Health. *Nutrients*. 2019; 11(7): 1606.

3. Han C, Shin A, Lee J, Park JW, Oh JH, Kim J. Dietary calcium intake and the risk of colorectal cancer: a case control study. *BMC Cancer*. 2015;15:966
4. Zhang Q, Shan Y. Genetic polymorphisms of vitamin D receptor and the risk of prostate cancer: A meta-analysis *JBUON*, 2013; 18(4): 961-9.
5. Rowland GW, Schwartz GG, John EM, and Ingles SA, 2012. Calcium Intake and Prostate cancer among African Americans : Effect Modification by Vitamin D Receptor Calcium Absorption Genotype. *Journal of Bone and Minerals Research*. 2012; 27(1): 187-94.
6. Peterlik M, Kallay E, Cross HS. Calcium Nutrition and Extracellular Calcium Sensing: Relevance for the Pathogenesis of Osteoporosis, Cancer and Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 2013; 5: 302-27
7. Reece JB, Urry LA, Cain ML, et al. *Campbell Biology*. 9th ed. San Fransisco: Pearson Benjamin Cumming. 2011
8. Chiang KC, Chen TC. The anti-cancer action of vitamin D. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2013; 13: 126-39.
9. Monteith GR, Davis FM, Robert-Thomson SJ, 2012. Calcium channels and pumps in cancer: changes and consequences. *The Journal of Biological Chemistry*. 2012: 1-15.
10. Hannan FM, Kallay E, Chang W, Bradi ML, Thakker RV. Calcium-sensing receptor in physiology and in calcitropic and non-calcitropic diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 15(1): 33–51.
11. Hendy GN, Canaff L and Cole DE. The CASR gene: alternative splicing and transcriptional control, and calcium-sensing receptor (CaSR) protein: structure and ligand binding sites. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013;27: 285–301.
12. Zhang C, Miller CL, Brown EM, Yang JJ. The calcium sensing receptor: from calcium sensing to signaling *Sci. China. Life Sci*. 2015; 58:14-27
13. Feng J, Xu X, Li B, Brown E, Farris AB, et al. Prostate cancer metastatic to bone has higher expression of the calcium-sensing receptor (CaSR) than primary prostate cancer. *Receptors and Clinical Investigation*. 2014; 1: 270-80.
14. Brown EM. Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis. *Best Practice &*

- Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013; 27(3): 333-43.
15. Ahearn TU, Tchrakian N, Wilson KM, Lis R, Nuttall E, Sesso HD, et al. Calcium-sensing receptor tumor expression and lethal prostate cancer progression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(6): 2520–7.
16. Jeong S, Kim JH, Kim MG, Han N, Kim IW, Kim T, et al. Genetic polymorphisms of CASR and cancer risk: evidence from meta-analysis and HuGE review. *Onco Targets Ther.* 2016;9:655–69.
17. Wysolmerski JJ. Parathyroid hormone-related protein: An update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: 2947–56.
18. Shui IM, Mucci LA, Wilson KM, et al, 2013. Common genetic variation of the calcium sensing receptor and lethal prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22(1): 118-26.
19. Tennakoon S, Abhishek Agarwal, Kallay E. The calcium-sensing receptor and the hallmarks of cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA).* 2016; 1863(6):1398-1407
20. Bery F, Cancel M, Chantôme A, Guibon R , Bruyère F, Rozet F , Mahéo K, Fromont G. The Calcium-Sensing Receptor is A Marker and Potential Driver of Neuroendocrine Differentiation in Prostate Cancer. *Cancers.* 2020; 12(4):860.