

Mekanisme Kalsium dalam Meningkatkan Risiko Kanker Prostat pada Usia Lanjut

Yuyun Rindiastuti*

2007

ABSTRAK

Risiko penyakit pada usia lanjut meningkat seiring dengan proses penuaan dan menurunnya berbagai fungsi fisiologis tubuh. Usia lanjut juga mengalami penurunan beberapa unsur esensial tubuh seperti kalsium dan vitamin D. Penurunan kandungan kalsium tubuh mengakibatkan berbagai penyakit, diantaranya adalah osteoporosis, sehingga timbul paradigma pada usia lanjut untuk mengkonsumsi kalsium dalam jumlah banyak, padahal pola makan berkalsium tinggi secara berlebihan dapat meningkatkan risiko kanker prostat pada usia lanjut. Kajian pustaka ini dilakukan untuk menelaah lebih lanjut peran asupan kalsium berlebih dalam hubungannya dengan peningkatan risiko kanker prostat pada usia lanjut dan solusinya.

Karya tulis ini menggunakan sistematika sintesis dengan pendekatan telaah pustaka. Kriteria inklusi yang digunakan adalah artikel yang ditulis tahun 1995-2007 dan merupakan hasil penelitian atau pemaparan para ahli. Sedangkan kriteria eksklusi adalah artikel review atau suatu artikel yang berupa opini tanpa disertakan nama peneliti atau penulis.

Hasil yang didapat adalah asupan kalsium berlebih (> 2000 mg/hari) menurunkan 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. Salah satu alternatif untuk menghambat pertumbuhan dan proliferasi sel kanker prostat adalah melalui *intraprostatic conversion* dari 25(OH)vitamin D menjadi 1,25(OH)₂ vitamin D, sehingga untuk mencegah risiko kanker prostat diupayakan konversi vitamin D tidak terjadi di ginjal tetapi di prostat yang tidak terpengaruh kalsium serum yang tinggi.

Kesimpulan dari karya tulis ini adalah bahwa asupan kalsium berlebih meningkatkan risiko kanker prostat pada usia lanjut dengan mekanisme penurunan regulasi vitamin D aktif. Kemudian, salah satu alternatif untuk mencegah adalah melalui *intraprostatic conversion* dari 25(OH)vitamin D menjadi vitamin D aktif.

Kata kunci: usia lanjut, kalsium, kanker prostat, vitamin D

* Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret, Solo

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah

Para lanjut usia, dikhawatirkan akan menjadi persoalan besar bagi Indonesia. Sebab, dilihat dari jumlahnya pada tahun 2020 diperkirakan akan meningkat sebesar 414 persen (Biro Pusat Statistik, 2006). Padahal upaya penyejahteraan termasuk peningkatan kualitas kesehatan kelompok ini masih belum memadai. Secara alamiah, proses menjadi tua mengakibatkan kemunduran kemampuan fisik dan mental. Secara umum, lebih banyak gangguan organ tubuh dikeluhkan oleh para warga senior baik pria maupun wanita, lebih banyak pula yang menderita penyakit kronis (Astawan M, 2007).

Seiring dengan perjalanan usia, khususnya bagi pria usia lanjut harus meningkatkan kewaspadaan pada kondisi kesehatan tubuhnya. Sebab, semakin bertambahnya usia, fungsi organ-organ tubuh terus menurun. Salah satu gangguan kesehatan yang kerap dialami pria berusia lanjut adalah gangguan prostat. Yang lebih parah adalah kanker prostat karena kanker prostat merupakan kanker pembunuh nomor dua pada pria setelah kanker paru-paru (Jar, 2004). Baik gangguan prostat maupun kanker prostat harus sama-sama diwaspadai karena dampak negatif yang ditimbulkannya cukup mengerikan. Pria yang terkena gangguan prostat misalnya, dapat mengalami gangguan seksual, sedangkan kanker prostat dapat menyebabkan kematian (Siswono, 2003).

Risiko terjadinya kanker prostat ditentukan oleh dua hal yaitu faktor genetik dan faktor lingkungan. Faktor risiko lain yang tidak kalah penting adalah usia di atas 50 tahun, pembesaran prostat jinak, infeksi virus, riwayat kanker prostat dalam keluarga, pola hidup, dan pola makan (Widjojo, 2007). Salah satu faktor risiko tersebut yaitu pola makan, menurut Umbas Rainy (2002) diet tinggi lemak dan pola makan berkalsium tinggi (Notrou P, 2007) merupakan faktor yang mempunyai kaitan erat dengan meningkatnya risiko kanker prostat.

Para usia lanjut akan kehilangan kandungan kalsium tubuh sebanyak 30% setelah usia 50 tahun dan 80% setelah 70 tahun yang dapat meningkatkan risiko terjadinya osteoporosis sehingga membutuhkan asupan kalsium yang lebih banyak daripada usia dewasa (Donatelle, 2005). Hal ini menciptakan paradigma di kalangan usia lanjut untuk mengkonsumsi kalsium dalam jumlah banyak, padahal konsumsi kalsium berlebih khususnya pada pria usia lanjut dapat meningkatkan risiko terkena kanker prostat (Astawan M, 2007). Peran kalsium dalam meningkatkan risiko kanker prostat adalah dengan mekanisme penurunan regulasi 1,25 (OH)₂ vitamin D, suatu vitamin D aktif yang dapat menghambat proliferasi sel kanker prostat (Kristall A, dkk, 2002). Salah satu alternatif untuk menghambat pertumbuhan dan proliferasi sel kanker prostat adalah melalui *intraprostatic conversion* dari 25(OH)vitamin D menjadi 1,25 (OH) vitamin D (Chan J dan Giovannucci E, 2001).

Kajian pustaka ini diharapkan dapat menelaah lebih dalam tentang mekanisme asupan kalsium berlebih sehingga dapat meningkatkan risiko kanker prostat pada usia lanjut. .

I.2. Rumusan Masalah

Masalah yang diangkat dalam makalah ini adalah bagaimana mekanisme asupan kalsium berlebih dalam meningkatkan proliferasi sel kanker prostat, sehingga dapat dicari alternatif untuk mencegah meningkatnya risiko kanker prostat. Untuk menjawab hal tersebut, dilakukan studi pustaka dari berbagai sumber.

I.3. Tujuan

Tujuan dari penulisan ini adalah untuk mengetahui mekanisme asupan kalsium berlebih dalam meningkatkan proliferasi sel kanker prostat dan secara praktis dapat memberikan informasi lebih lanjut tentang alternatif untuk mencegah meningkatnya risiko kanker prostat.

I. 4. Manfaat

Penulisan ini diharapkan dapat memberikan informasi bahwa asupan kalsium berlebih berakibat tidak baik bagi pria usia lanjut karena dapat meningkatkan risiko insidensi

kanker prostat, khususnya meningkatkan proliferasi sel kanker prostat dan dapat memberikan alternatif bahwa untuk mencegah proliferasi sel kanker prostat melalui *intraprostatic conversion* . Dengan demikian dapat menumbuhkan kesadaran untuk mengkonsumsi kalsium dalam jumlah yang aman. Lebih jauh penulisan ini dapat memberikan ide baru dalam penelitian tentang upaya mencegah peningkatan risiko kanker prostat.

BAB II

TELAAH PUSTAKA

II. 1. Usia Lanjut

Istilah usia lanjut (*usila*) secara umum dipakai untuk mengelompokkan masyarakat dewasa yang sudah berumur lebih dari 60 tahun. Pada kenyataannya, istilah yang digunakan tersebut memiliki cakupan dinamika kehidupan yang jauh lebih luas dari sekedar batasan umur karena kaum *usila* memiliki berbagai permasalahan saling terkait seiring dengan bertambahnya usia (Departemen Kesehatan RI, 2005). Perlu dibedakan antara *usila* dan geriatri. *Usila* adalah orang dengan umur lebih dari 60 tahun dengan penyakit tunggal, sedangkan geriatri adalah orang dengan umur lebih dari 60 tahun dengan penyakit lebih dari satu (Cauley J.A., dkk, 2000)

Menua (*aging*) adalah suatu proses menghilangnya secara perlahan-lahan kemampuan jaringan untuk memperbaiki diri, mengganti diri, dan mempertahankan struktur dan fungsi normalnya. Tubuh manusia pasti akan mengalami perubahan seiring bertambahnya umur dan terjadinya proses penuaan. Di antara penurunan fungsi yang terjadi adalah penurunan kemampuan imunitas, penurunan fungsi berbagai organ seperti ginjal dan hati, berbagai penyakit degeneratif seperti diabetes melitus beserta komplikasinya pada ginjal dan jantung (Kasjmir Y, 2006).

Seiring dengan berjalannya usia, kaum usia lanjut juga mengalami defisiensi berbagai unsur esensial bagi tubuh sehingga membutuhkan asupan yang lebih dibandingkan dengan usia lainnya seperti vitamin D dan kalsium. Defisiensi vitamin D pada usia lanjut dapat menyebabkan berbagai penyakit yaitu: osteoporosis, diabetes melitus, asma bronkiale, kanker prostat, kanker usus besar, penyakit autoimun dan sebagainya (Tangprica V, 2001; Holick Mf, 1999; Nomura A.M. dkk, 1998).

II. 2. Osteoporosis

Osteoporosis dapat diklasifikasikan dalam dua kelompok yaitu osteoporosis primer dan osteoporosis sekunder. Osteoporosis primer terdapat pada wanita post menopause (*post menopause osteoporosis*) dan pada laki-laki usia lanjut (*senile osteoporosis*). Osteoporosis senilis kemungkinan merupakan akibat dari kekurangan kalsium yang berhubungan dengan usia dan ketidakseimbangan antara kecepatan hancurnya tulang dan pembentukan tulang yang baru. Senilis berarti bahwa keadaan ini hanya terjadi pada usia lanjut. Penyakit ini biasanya terjadi pada usia diatas 70 tahun (Patel A.T., 2000 dan Melton L.J., dkk, 1997).

Gejala yang menyertai osteoporosis yaitu kepadatan tulang berkurang secara perlahan (terutama pada penderita osteoporosis senilis), sehingga pada awalnya osteoporosis tidak menimbulkan gejala. Jika kepadatan tulang sangat berkurang sehingga tulang menjadi kolaps atau hancur, maka akan timbul nyeri tulang dan kelainan bentuk (Iqbal M.M., 2000)

Diagnosis osteoporosis ditegakkan berdasarkan gejala, pemeriksaan fisik dan rontgen tulang. Pemeriksaan lebih lanjut mungkin diperlukan untuk menyingkirkan keadaan lainnya yang bisa diatasi, yang bisa menyebabkan osteoporosis. Untuk mendiagnosis osteoporosis sebelum terjadinya patah tulang dilakukan pemeriksaan yang menilai kepadatan tulang. Pemeriksaan yang paling akurat adalah DXA (*dual-energy x-ray absorptiometry*). Pemeriksaan ini aman dan tidak menimbulkan nyeri, bisa dilakukan dalam waktu 5-15 menit (Patel A.T., 2000).

Tujuan pengobatan osteoporosis adalah meningkatkan kepadatan tulang. Pria yang menderita osteoporosis biasanya mendapatkan kalsium dan tambahan vitamin D, terutama jika hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa tubuhnya tidak menyerap kalsium dalam jumlah yang mencukupi. Jika kadar testosteronnya rendah, bisa diberikan testosteron. Pencegahan osteoporosis meliputi: mempertahankan atau meningkatkan kepadatan tulang dengan mengkonsumsi kalsium yang cukup, melakukan olah raga dengan beban, dan mengkonsumsi obat (untuk beberapa orang tertentu). Mengkonsumsi

kalsium dalam jumlah yang cukup sangat efektif, terutama sebelum tercapainya kepadatan tulang maksimal (sekitar umur 30 tahun). Minum dua gelas susu dan tambahan vitamin D setiap hari, bisa meningkatkan kepadatan tulang pada wanita setengah baya yang sebelumnya tidak mendapatkan cukup kalsium. Sebaiknya semua wanita minum tablet kalsium setiap hari. Dosis harian yang dianjurkan adalah 1,5 gram kalsium. Olah raga beban (misalnya berjalan dan menaiki tangga) akan meningkatkan kepadatan tulang. Berenang tidak meningkatkan kepadatan tulang (Paturusi I.A., 2004; Mehta N.N., dkk, 2003; Blau L.A. dan Hoehn J.D., 2003).

II.3. Karsinogenesis

Bila sel normal secara invitro diberi agen karsinogenik berupa bahan kimia, virus atau energi radiasi akan terjadi perubahan fenotip yang bervariasi dengan memberikan tanda-tanda kanker pada sel tersebut, dikatakan sel telah mengalami transformasi. Transformasi sel normal ke dalam fenotip ganas merupakan permulaan progresi tumor (Robins S dan Kumar V, 1995).

Sifat karsinogenik berbagai agen tergantung pada dosis. Dosis multipel terjadi setelah beberapa waktu memiliki sifat onkogenik, sama seperti dosis setara yang diberikan satu kali. Interval antara dosis yang terbagi dapat terus diperpanjang, jadi dampak karsinogenik kritis yang disebut inisiasi sesungguhnya ireversibel (Robins S dan Kumar V, 1995).

Sifat karsinogenik dapat ditingkatkan secara bermakna dengan beruntun apa yang disebut promotor yang pada hakekatnya tidak bersifat karsinogenik. Karsinogen kuat atau inisiator lemah dengan dosis cukup besar tidak membutuhkan promotor. Tetapi dalam semua kasus, inisiator dengan dosis subefektif dapat dibuat menimbulkan kanker dengan kerja promotor yang tampaknya bereaksi dengan reseptor selaput untuk menginduksi replikasi sel (Robins S dan Kumar V, 1995).

Agar efektif promotor harus mengikuti inisiator. Bila urutan dibalik, tidak akan ada tumor yang dihasilkan atau hasilnya akan sangat berkurang, tergantung dosis total inisiator. Dosis terbagi promotor bila berselang lama tidak memberi hasil, yang menunjukkan

bahwa kerjanya reversibel. Di lain pihak, bila interval tidak terlalu panjang, pengaruh promotor bersifat aditif (Robins S dan Kumar V, 1995).

Urutan dua tingkat promosi-inisiasi memberi pengetahuan bahwa karsinogenesis melibatkan lebih dari satu kejadian. Dua inisiator atau lebih dapat bekerja sama menginduksi neoplasma ganas yang disebut karsinogenesis jadi dosis subefektif salah satu karsinogen dapat diperkuat oleh kerja satu atau beberapa pengaruh tambahan (Robins S dan Kumar V, 1995).

Etiologi kanker dapat dijelaskan oleh dua teori yaitu hipotesis penyimpangan diferensiasi epigenetik dan hipotesis genetik. Menurut hipotesis penyimpangan diferensiasi epigenetik, fenotip kanker menunjukkan penyimpangan diferensiasi sel normal yang menyangkut mekanisme epigenetik. Penyimpangan diferensiasi akan menghasilkan sel kanker yang memberikan sifat embrionik untuk dapat melakukan replikasi aktif dan tumorigenesis (Robins S dan Kumar V, 1995).

Menurut hipotesis genetik, semua sel eukariotik mengandung onkogen seluler. Ekspresi berlebihan yang tidak layak dari gen-gen tersebut atau mutasi titik yang mengaktifkannya akan menyebabkan sel menghasilkan faktor stimuli pertumbuhan atau dengan suatu cara mengacaukan kendali regulasi normal (Robins S dan Kumar V, 1995).

Ada kemungkinan untuk merumuskan hipotesis gabungan bagi cara kerja semua pengaruh karsinogenik yang telah diketahui dengan menghubungkan kemampuannya untuk menginduksi mutasi pada sel. Bahkan bila tidak ada pengaruh lingkungan sekaligus, kecacauan kode DNA, oleh translokasi spontan dapat menginduksi terjadinya kanker (Robins S dan Kumar V, 1995).

II.4. Kanker Prostat

Kanker prostat adalah penyakit kanker yang menyerang kelenjar prostat dengan sel-sel kelenjar prostat tumbuh abnormal dan tidak terkendali. Prostat adalah kelenjar seks pada pria, ukurannya kecil dan terletak dibawah kandung kemih, mengelilingi saluran kencing

(uretra). Prostat memegang peranan penting dalam produksi cairan ejakulasi. (Widjojo, 2007)

Data dari 13 Fakultas Kedokteran Negeri di Indonesia menunjukkan kanker prostat termasuk dalam 10 penyakit keganasan tersering pada pria. Secara umum kanker prostat dibagi menjadi dua golongan besar yaitu kanker yang masih terbatas dalam organ prostat (kanker dini) dan yang sudah menyebar keluar prostat baik ke organ sekitar maupun metastasis (penyebaran) jauh (kanker lanjut). Proses terjadinya kanker prostat, seperti juga keganasan lain, belum diketahui secara pasti. Namun dari hasil penelitian dapat diketahui beberapa faktor risiko untuk terjadinya penyakit ini, yaitu: usia lanjut, kadar hormon, ras, riwayat keluarga (Widjojo, 2007).

II. 5. Kalsium

Kalsium adalah mineral yang amat penting bagi manusia, antara lain bagi metabolisme tubuh, penghubung antar syaraf, kerja jantung, dan pergerakan otot. Setelah umur 20 tahun, tubuh manusia akan mulai mengalami kekurangan kalsium sebanyak 1% per tahun. Setelah umur 50 tahun, jumlah kandungan kalsium dalam tubuh akan menyusut sebanyak 30%. Kehilangan akan mencapai 50% ketika mencapai umur 70 tahun dan seterusnya mengalami masalah kekurangan kalsium (Donatelle R, 2005).

Kebutuhan kalsium harian adalah 1.000-1.200 mg per hari. Kebutuhan ini biasanya akan sulit dipenuhi dari asupan makanan. Rata-rata orang Indonesia hanya mengkonsumsi 254 miligram kalsium per hari. Jadi, disamping mengkonsumsi makanan yang kaya kalsium, kebutuhan kalsium harian dapat dipenuhi dengan mengkonsumsi suplemen mengandung kalsium. (Departemen Kesehatan RI, 2002).

Hasil dari satu penelitian yang dipublikasikan di majalah kedokteran, *The International Journals of Cancer* mengindikasikan adanya kaitan antara pola makan berkalsium yang tinggi dengan risiko kanker prostat (Notrou P, 2007)

Kanker prostat merupakan insiden paling umum yang terjadi pada pria dan merupakan pembunuh nomor 2 di Amerika Serikat. Asupan susu berkalsium tinggi secara berlebihan berkaitan erat dengan meningkatnya risiko kanker prostat, khususnya kanker prostat stadium lanjut. Beberapa data mendukung bahwa asupan kalsium yang tinggi memegang peranan penting dalam hubungan kausal ini, tetapi hal ini masih kontroversial. Terdapat hipotesis bahwa asupan kalsium yang berlebih mengakibatkan penurunan regulasi $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D yang berhubungan dengan buruknya diferensiasi sel kanker prostat dan berkaitan erat dengan kanker prostat yang progresif (Giovannucci E, dkk, 2006 dan Kristall A, dkk, 2002)

Setiap sel prostat baik normal maupun malignan memiliki vitamin D reseptor yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker prostat. Konsentrasi $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D diregulasi oleh renal *1 alfa hidroksilase* yang menstimulasi konversi $25(\text{OH})$ vitamin D menjadi vitamin D aktif. Produksi vitamin D aktif di ginjal diatur oleh aktivitas paratiroid hormon yang merupakan respon dari jumlah kalsium dan fosfor yang rendah dalam serum. Sebagai alternatif, proliferasi sel kanker prostat dapat dihambat melalui *intraprostatic conversion* dari $25(\text{OH})$ vitamin D menjadi $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D (Tseng M, dkk, 2005; Chan J, dkk, 2001; Giovannucci E, dkk, 1998). Chan J (2001) dan Giovannucci (1998) menyarankan sebuah alternatif pengaturan bagi peran vitamin D dalam menghambat proliferasi sel kanker tanpa melibatkan kalsium serum.

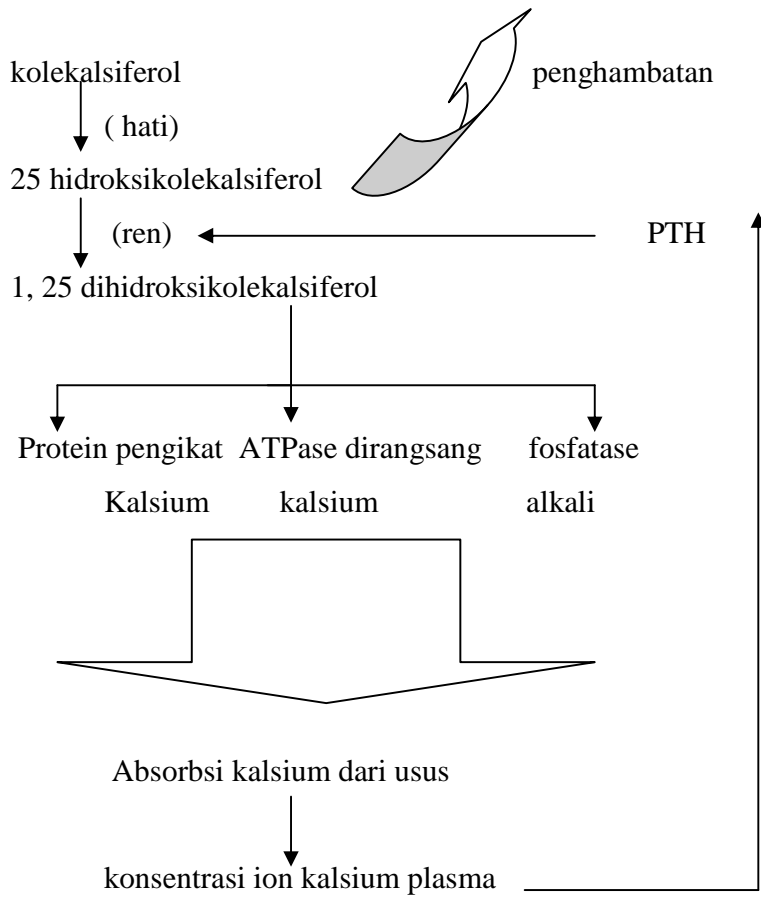
II.6. Vitamin D

Vitamin D memiliki peran pada berbagai aktivitas biologi seperti homeostasis kalsium, proliferasi sel, dan diferensiasi sel pada beberapa jaringan. Sebagian besar aktivitas biologi tersebut diperantarai oleh reseptor vitamin D (VDR). VDR merupakan bagian dari nuclear hormon reseptor dan bekerja sebagai faktor *ligand-inducible-transcription*. VDR akan melalui proses homodimerisasi dengan *retinoic acid x reseptor* (RXR) dan kemudian berikatan dengan *vitamin D responsive element* (VDRE). Kompleks ini akan terikat pada *5 flanking region gen target* dan meregulasi transkripsi beberapa *upstream gen* yang penting sebagai perantara efek vitamin D dalam metabolisme kalsium, tulang

skeletal, dan berbagai efek biologis lainnya (Holick M, 2004; Pfeifer M, 2004; Lips, dkk, 2001).

Reseptor vitamin D banyak dijumpai pada berbagai jaringan sehingga *ligand-activated VDR* akan memodulasi banyak gen. Gen VDR terletak pada kromosom 12q, memiliki 12 exon, 6 di antaranya terletak pada *5'untranslated region (1a-1f)*. Sedikitnya 22 varian VDR nonfungsional telah diketahui, sebagian besar menyebabkan sindrom yang jarang terjadi yang berhubungan dengan *vitamin D resistant rickets* (Setiati S, 2006).

Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara defisiensi vitamin D dengan berbagai penyakit seperti osteoporosis, diabetes melitus, asma bronkiale, kanker prostat, kanker usus besar, kanker payudara, penyakit autoimun dan sebagainya. Berbagai penelitian observasional dan intervensional telah membuktikan adanya hubungan antara defisiensi vitamin D dengan berbagai penyakit. Adanya perbedaan alel pada gen VDR merupakan faktor yang memegang peranan penting (Peterlik, 2005 dan Kato S, 2000)



Gb. 1. Skema Sintesis Vitamin D dalam Tubuh
(Guyton & Hall, 1998)

BAB III

METODE PENULISAN

A. Teknik Penulisan

Metode yang digunakan dalam penulisan karya tulis ini adalah metode sintesis dengan menggunakan telaah pustaka untuk data dan informasi.

B. Pendekatan Metode Penulisan

1. Perumusan Masalah

Masalah yang menjadi obyek penulisan dikumpulkan dan selanjutnya akan disusun hipotesis dari masalah-masalah yang telah terkumpul.

2. Pengumpulan Data dan Informasi

Pada proses penulisan karya tulis ini ada beberapa kegiatan yang kami lakukan, antara lain:

- a. Pengumpulan data dan informasi melalui internet, jurnal ilmiah, buku ajar, dan dari berbagai sumber terpercaya seperti departemen kesehatan dan WHO dengan key words: usia lanjut, kanker prostat, kalsium, dan vitamin D.
- b. Pengolahan data dan informasi.
- c. Analisis.
- d. Merumuskan kesimpulan dan saran.

Metode dasar yang digunakan dalam pencarian sumber data dan informasi dari penulisan karya tulis ini yaitu metode eksposisi yang merupakan pemaparan dari suatu mekanisme.

3. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi yang digunakan adalah artikel yang ditulis tahun 1995-2007 dan merupakan hasil penelitian atau pemaparan para ahli. Sedangkan kriteria eksklusi adalah artikel review atau suatu artikel yang berupa opini tanpa disertakan nama peneliti atau penulis.

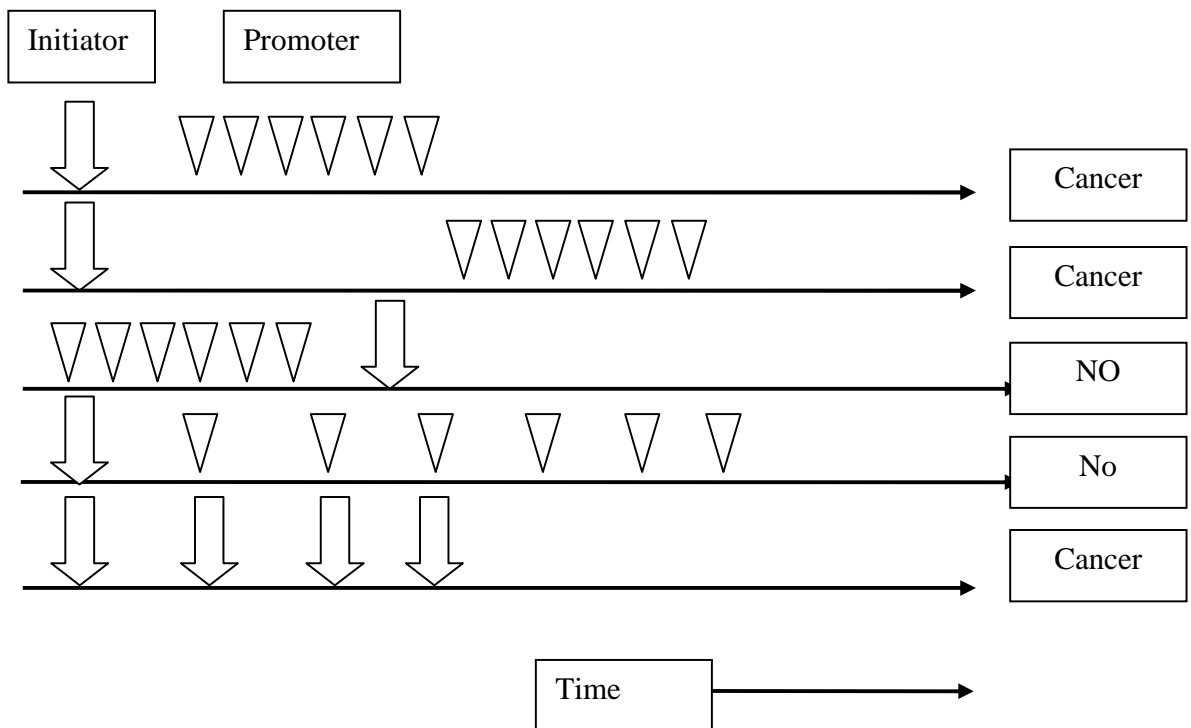
C. Analisis

Usaha untuk mencegah terjadinya osteoporosis pada usia lanjut terutama pada pria hingga saat ini masih diupayakan dengan penambahan asupan kalsium melalui suplemen berkalsium tinggi. Akan tetapi dari berbagai penelitian epidemiologi bahwa asupan kalsium tinggi dapat menyebabkan risiko terjadinya kanker prostat. Untuk itu harus diketahui mekanisme bagaimana kalsium bisa menyebabkan kanker prostat pada pria usia lanjut sehingga bisa dicari solusi alternatif pencegahannya.

BAB IV
PEMBAHASAN

Kanker prostat pada usia lanjut

Kanker merupakan neoplasma ganas yang penyebabnya multifaktorial. Secara garis besar, penyebabnya ada dua, yaitu factor eksternal antara lain lingkungan, budaya, karsinogenik (zat kimia, radiasi, karsinogen lainnya), mikroorganisme dan factor internal antara lain genetic, hormonal, imunitas. Karsinogenesis terjadi secara multihit dan multistep, secara praktis dijelaskan dengan mekanisme dalam skema berikut:



Gb. 2. Skema mekanisme karsinogenesis

Terjadinya kanker sebenarnya merupakan mekanisme *balancing homeostasis* antara onkogen dan tumor supressor gen. Onkogen merupakan gen yang terdapat pada setiap individu yang berasal dari aktivasi proonkogen oleh berbagai karsinogen sehingga ekspresi berlebihan dari onkogen seluler tersebut dapat menginduksi kanker (inisiator). Tumor supressor gen merupakan protein yang berfungsi sebagai pengendali pertumbuhan

tumor melalui kemampuannya dalam menginduksi apoptosis dan *DNA repair gen*. Tahapan karsinogenesis ada tiga yaitu inisiasi, promosi, dan progresi. Inisiasi sebagai tahap awal terjadinya kanker disebabkan oleh agen penyebab kanker atau lebih dikenal dengan karsinogen, selanjutnya dengan pajanan promotor secara bertubi-tubi yang berasal dari agen internal maupun eksternal akan menyebabkan terjadinya kanker yang dapat tumbuh progresif. Terjadinya kanker selalu diawali dengan inisiator, tanpa adanya promotor apabila dosis inisiator efektif maka akan terjadi kanker. Pajanan promotor dengan jeda waktu cukup lama tidak akan menghasilkan kanker karena adanya mekanisme *DNA repair gen* di antara jeda waktu tersebut. Sedangkan promotor merupakan agen nonkarsinogenik sehingga pajanan promotor saja tidak akan menimbulkan kanker (Robins S dan Kumar V, 1995).

Sampai saat ini, etiologi dari kanker itu sendiri belum jelas, tetapi terdapat beberapa pendapat. Menurut hipotesis penyimpangan diferensiasi epigenetik, terjadi penyimpangan diferensiasi sel normal sehingga menghasilkan sel kanker yang bersifat embrionik, sedangkan menurut hipotesis genetik, kanker terjadi karena ekspresi berlebihan dari onkogen yang sudah tidak bisa dikendalikan oleh tumor supresor gen. Perubahan kuantitatif dan kualitatif dalam ekspresi genom ini dapat disebabkan oleh pengaruh karsinogen bahan kimia, virus, radiasi, dan mutasi spontan yang acak (Robins S dan Kumar V, 1995). Kedua hipotesis tersebut bisa digunakan untuk menjelaskan etiologi kanker prostat, sebagai berikut:

Seperti kanker-kanker lain, etiologi dari kanker prostat sampai saat ini masih belum jelas. Akan tetapi, kanker prostat tidak bisa dilepaskan dari adanya faktor risiko, antara lain:

1. Usia lanjut

Semakin lanjut usia, risiko terjadinya kanker prostat meningkat dengan bermakna. Pada usia 50, sekitar 33 % pria memiliki tumor prostat kecil. Pada usia 80 sekitar 70 % pria dapat dibuktikan memiliki kanker prostat secara histopatologi (Widjojo, 2007). Berkaitan dengan asupan kalsium, para usia lanjut membutuhkan kalsium lebih banyak untuk menggantikan ion kalsium dalam tulang sejalan dengan meningkatnya aktivitas osteoklas karena osteoporosis, pada keadaan di mana asupan kalsium berlebih, maka hal ini dapat menjadi salah satu faktor pemicu kanker prostat.

2. Pola makan dan pola hidup

Pola makan dengan diet tinggi lemak dapat meningkatkan risiko kanker prostat (Umbas R, 2007). Peranan lemak dalam meningkatkan risiko kanker prostat terjadi dengan beberapa mekanisme. Pertama, lemak dapat mempengaruhi kadar testosteron, suatu hormon yang diperlukan untuk pertumbuhan sel-sel prostat baik jinak maupun ganas. Pria yang mengonsumsi sedikit lemak akan mempunyai kadar hormon testosteron yang relatif rendah. Kedua, lemak adalah sumber radikal bebas, dan yang ketiga adalah hasil metabolisme asam lemak diduga merupakan zat karsinogenik. Contohnya adalah asam lemak tidak jenuh omega-6 yang dapat memacu pertumbuhan sel kanker prostat. Selain itu, asupan kalsium tinggi yang berlebihan dari diet juga meningkatkan risiko kanker prostat, khususnya meningkatkan proliferasi sel kanker prostat melalui penurunan regulasi vitamin D aktif.

Pola hidup yang kurang sehat dan seimbang, khususnya pada usia lanjut juga memegang peranan penting dalam meningkatkan risiko kanker prostat. Hal ini terjadi karena kurangnya paparan sinar matahari pada usia lanjut yang mengakibatkan menurunnya sintesis vitamin D dalam tubuh dimana vitamin D aktif dapat menghambat proliferasi sel-sel kanker.

Setelah mengetahui berbagai faktor risiko tersebut, maka sesuai teori hipotesis mengenai kanker dapat dijelaskan bahwa:

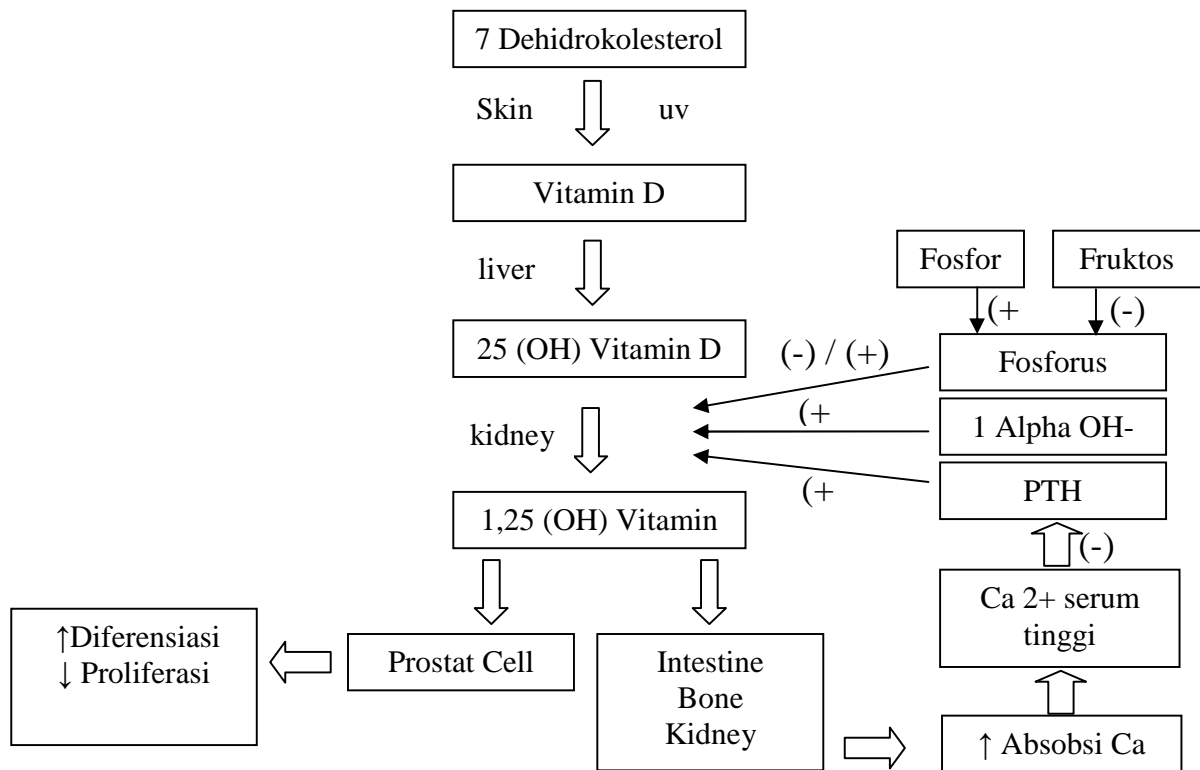
Kalsium sebagai pemicu proliferasi sel kanker prostat

Kalsium merupakan unsur makroessensial bagi tubuh yang berfungsi untuk pembentukan tulang dan gigi, di mana 99% kalsium adalah kristal hidroksiapatit dalam tulang, berperan dalam kontraksi otot, pembentukan ATP, regulasi hormon kalsitonin dan PTH, serta metabolisme lain dalam tubuh (Setiati S, 2006). Oleh karena itu, diperlukan asupan kalsium yang cukup. Manusia membutuhkan asupan kalsium 1000-1200 mg tiap harinya (Departemen Kesehatan RI, 2002). Usia lanjut mengalami penurunan kandungan kalsium

tubuh sebanyak hampir 50% dari total kalsium dalam tubuh sehingga diperlukan asupan kalsium lebih banyak daripada dewasa (Donatelle R., 2005). Namun, asupan kalsium berlebih pada usia lanjut juga mempunyai dampak buruk khususnya bagi pria yaitu dapat memicu proliferasi sel kanker prostat (Astawan M, 2007). Peran kalsium sebagai salah satu faktor pemicu proliferasi sel kanker prostat adalah melalui penurunan regulasi 1, 25 (OH)₂ vitamin D, vitamin D aktif yang menghambat proliferasi sel kanker prostat (Chan J dan Giovannucci E, 2001). Dalam hal ini, peran kalsium erat kaitannya dengan regulasi vitamin D dalam tubuh. Berikut ini adalah penjelasan mengenai proses pembentukan vitamin D sampai menjadi vitamin D aktif dalam tubuh dan mekanisme kalsium dalam memicu proliferasi sel kanker prostat dalam hubungannya dengan regulasi vitamin D aktif.

Vitamin D merupakan zat nutrisi yang bersifat unik, baik dalam proses metabolisme atau fisiologisnya yang melibatkan banyak organ dalam tubuh maupun sumbernya yang bersifat eksogen dan endogen. Dua sumber vitamin D adalah diet dan pajanan sinar ultraviolet. Vitamin D merupakan secosteroid yang dibentuk di kulit melalui proses fotosintesis oleh sinar matahari. Pajanan ultraviolet B sinar matahari menyebabkan konversi 7 dehidrokolesterol menjadi previtamin D₃ yang kemudian akan terjadi isomerisasi termal menjadi vitamin D₃ di dalam sitoplasma lapisan epidermis. Vitamin D₃ selanjutnya akan keluar dari sel epidermis dan masuk ke dalam sirkulasi. Vitamin D₃ selanjutnya akan ditransportasikan ke hati, demikian pula dengan vitamin D₂ dan D₃ yang didapat dari makanan. Dengan bantuan enzim vitamin D-25 hidroksilase mikrosom akan dibentuk vitamin D yang paling banyak bersirkulasi dalam darah, yaitu 25(OH)D. Meskipun 25(OH)D merupakan bentuk vitamin D yang paling banyak dalam sirkulasi, ia tidak aktif secara biologik. Agar menjadi aktif, 25(OH)D harus dibawa ke korteks ginjal untuk dihidroksilasi oleh enzim renal 1-alfa-hidroksilase dan terbentuk vitamin D₃ aktif, yakni 1,25 dihidroksi vitamin D. vitamin D₃ aktif tersebut dianggap sebagai sebagai hormon dan memelihara homeostasis kalsium dan fosfor dengan cara meningkatkan efisiensi usus halus dalam menyerap kalsium dan fosfor, serta bekerjasama dengan PTH dalam memobilisasi kalsium dan fosfor dari tulang. Regulator utama 1,25 dihidroksi vitamin D adalah PTH, kalsium, fosfat, dan 1,25 dihidroksi vitamin D itu sendiri.

Berikut ini merupakan skema mekanisme kalsium dalam memicu kanker prostat:



Gb. 3. Skema Sintesis Vitamin D dalam Tubuh dan Mekanisme Kalsium dalam Memicu Kanker Prostat

Menurut hasil studi epidemiologi yang diterbitkan oleh *The International Journal of Cancer*, disebutkan bahwa konsumsi susu berkalsium tinggi yang berlebihan dapat meningkatkan risiko kanker prostat (Notrou P, 2007). Dalam memicu proliferasi sel kanker prostat, peran kalsium berkaitan erat dengan metabolisme dan regulasi vitamin D. Kalsium sebagai pemicu proliferasi sel kanker prostat bekerja melalui dua jalur sekaligus. Mekanisme yang pertama, kalsium sebagai regulator 1,25 dihidroksi vitamin D. Asupan kalsium berlebih (> 2000 mg/hari) (Departemen Kesehatan RI, 2005) dapat meningkatkan risiko kanker prostat melalui penurunan regulasi 1,25 dihidroksi vitamin D. Mekanisme kedua, kalsium sebagai regulator PTH. PTH berperan dalam konversi 25(OH)D menjadi 1, 25 dihidroksi vitamin D. Aktivitas PTH diatur oleh kadar kalsium plasma. Asupan kalsium berlebih meningkatkan kadar kalsium serum yang akan

mengakibatkan 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 (Chan J dan Giovannucci E, 2001)).

Kedua mekanisme tersebut menyebabkan penurunan regulasi 1,25 dihidroksi vitamin D, vitamin D aktif yang menghambat proliferasi sel kanker prostat melalui aktivasi vitamin D binding reseptor. Setiap sel prostat, baik yang normal maupun malignan mempunyai vitamin D reseptor (VDR). Vitamin D reseptor yang diaktivasi oleh 1, 25 dihidroksi vitamin D akan meningkatkan diferensiasi sel, menghambat proliferasi, angiogenesis, invasi, dan metastase. Pada keadaan dimana jumlah kalsium serum tinggi, vitamin D reseptor tidak diaktivasi oleh 1,25 dihidroksi vitamin D atau dapat diaktivasi tetapi dalam kadar yang sedikit, hal inilah yang memicu proliferasi sel kanker prostat khususnya pada pria usia lanjut dengan asupan kalsium berlebih.

Berdasarkan penjelasan di atas, dapat diaplikasikan dan diupayakan suatu agen yang dapat menghambat proliferasi sel kanker prostat melalui *intraprostatic conversion* dari 25(OH)D menjadi 1,25 dihidroksi vitamin D sehingga tidak perlu melibatkan kalsium serum yang akan bekerja di ginjal (Chan J dan Giovannucci E, 2001).

BAB V

PENUTUP

V.1. Kesimpulan

Asupan kalsium berlebih dalam diet (>2000mg/hari) 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 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.

Hubungan antara asupan kalsium berlebih dan kanker prostat menjadi lebih jelas dan relevan dengan melibatkan peran vitamin D aktif sebagai inhibitor pertumbuhan dan proliferasi sel kanker prostat. Salah satu alternatif untuk menghambat pertumbuhan dan proliferasi sel kanker prostat adalah melalui *intraprostatic conversion* dari 25(OH)D menjadi 1,25(OH)vitamin D tanpa melibatkan kalsium serum yang mengatur konversi di ginjal.

V.2. Saran

1. Perlu informasi dan sosialisasi bagi para usia lanjut untuk mengkonsumsi kalsium dalam jumlah aman.
2. Perlu penelitian lebih lanjut guna menguak lebih lanjut potensi *intraprostatic conversion* guna mencegah risiko kanker prostat

Daftar Pustaka

Cauley J.A., dkk, 2001, *Risk of Mortality Following Clinical Fractures: Osteoporosis Int*

Chan J dan Giovannucci E, 2001, *Diary Products, Calcium, and Vitamin D and Risk of Prostate Cancer*, USA: The Johns Hopkins University Blomberg School of Public Health

Giovannucci E, Rimm E, Walk A, Stampfer M, Willet W, 1998, *Calcium and Fructose Intake in Relation to Risk of Prostate Cancer*, USA: Channing Laboratory, Department of Medicine

Giovanucci E, Liu Y, Stamfer M, Willet W, 2006, *A Prosective Study of Calcium Asupan and Incident and Fatal Prostat Cancer*, Boston, Massachusetts: American Association for Cancer research

Guyton A, Hall J, Edisi 9, *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran: Penerbit Buku Kedokteran EGC*

Holick M, 2004, *Vitamin D: Importance in the Prevention of Cancer: Am J Clin Nutr*

Iqbal M.M., 2000, *Osteoporosis: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment: South Med J*

Jar, 2006, *Bila Terganggu Prostat: Ingat Herbal Saw Palmetto dan Nettle Root: Pikiran Rakyat Cyber Media*

Jones G, 1998, *Current Understanding of Molecular Action of Vitamin D. Physiological Reviews*

Kado D.M., 1999, *Vertebral Fractures and Mortality in Older women; a Prospective Study: Study of Osteoporotic Fractures Research Group Arch Intern Med*

Kato S, 2000, *The Function Vitamin D Resceptor in Vitamin D Action*: Biochem

Kristall A, Cohan J, Qu P, Standford J, 2002, *Association of Energy, Fat, Calcium, and Vitamin D with Prostate Cancer Risk*, Seattle, Washington: Cancer Epidemiologi, Biomarker, and Prevention

Lips, dkk, 2001, *A Global Study of Vitamin D Status and Parathyroid Function in Postmenopausal women in Osteoporosis*: Baseline Data from The Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Clinical Trial

Melton L.J., dkk, 1997, *Epidemiology of Spinal Osteoporosis*: Spine

Mehta N.N., dkk, 2003, *Calcitonin for Osteoporosis and Bone Pain*: Churr Parm Dess

Notrou P, 2007, *Tingkat Kalsium Tinggi dapat Naikkan Risiko Kanker Prostat*. Dalam: Antara News

Patel A.T., 2000, *Diagnosis and Manegement of Osteoporotic*: Am Fam Physic

Pfeifer M, 2001, *Vitamin D Status Among 237 Postmenopausal Women with Osteoporosis*. Dalam: Naskah Lengkap Penyakit Dalam, 2006

Robins S, Kumar V, 1994, *Buku Ajar Patalogi I*: Penerbit Buku Kedokteran EGC

Setiati S, 2006, *Peran Vitamin D terhadap Kesehatan Orang Usia Lanjut*. Dalam: Naskah Lengkap Penyakit Dalam, Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Tangpricha V, 2001, *25-Hidroxyvitamin D-1-aApha-Hydroxylase in Normal and Malignan Colon Tissue*: Lancet

Tseng M, Breslow R, Graubard B, Ziegler R, 2005, *Dairy Calcium and Vitamin D Asupans and Prostat Cancer Risk in the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow Up Study Cohort*, USA: American Society for Clinical Nutrition

Umbas R, 2002, *Diet dan Kanker Prostat*. Dalam: *Konsultasi Kesehatan: Kompas Cyber Media*.