

# KALSIUM

Kezia Yunandra Kurniawan

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Universitas Kristen Satya Wacana

Jl. R.A. Kartini No. 11A, Salatiga

472018030@student.uksw.edu

Kalsium merupakan senyawa pengendali tubuh, yang mempertahankan tubuh dalam keadaan stabil dengan kadar ion 1 mM atau 10 mg/100 ml dari total kalsium. Tubuh orang dewasa mengandung kurang lebih 25.000 mmol atau setara dengan 1 kg kalsium, yang terdiri atas komponen mineral tulang sebanyak lebih dari 99% dan cairan ekstraseluler sebanyak 1%. Kandungan kalsium pada orang dewasa tidak pernah menyimpang lebih dari 2% dari nilai kesetimbangannya, sehingga kandungan kalsium sangat stabil dalam tubuh untuk waktu yang panjang. Tulang merupakan reservoir kalsium tubuh terbesar dan yang tersimpan sebagai apatit  $[A_4B_6(MO_4)_6X_2]$ . A dan B merupakan kalsium yang banyak ditemukan pada jaringan hati,  $MO_4$  merupakan gugus fosfat, dan X merupakan ion hidroksida.

Kandungan kalsium di dalam tubuh dipengaruhi oleh penyerapan intestinal kalsium dan asupan kalsium. Kalsium yang tidak terserap oleh intestinal mengakibatkan berkurangnya volume feses lebih dari 3.75 mmol dan kalsium yang terbuang pada urin lebih dari 2.5 mmol setiap harinya. Sehingga mengakibatkan manusia harus membutuhkan asupan kalsium minimal 600 mg atau 15 mmol melalui makanan setiap hari. Dalam keadaan puasa, kadar kalsium di cairan ekstraseluler didapatkan melalui kalsium yang dilepaskan oleh tulang. Asupan kalsium ke dalam tubuh dan penyerapan kalsium yang baik oleh usus, berguna untuk kesetimbangan kalsium dalam tubuh dan penyimpanan kalsium tulang. Apabila kalsium tidak diserap maksimal oleh usus atau kurangnya pemenuhan kalsium melalui makanan, maka kadar kalsium akan diseimbangkan melalui penurunan simpanan kalsium tulang. Penyerapan kalsium oleh usus tidak mengatur kadar kalsium serum, namun berguna untuk mempertahankan masa kalsium tulang. Kalsium yang hilang pada saat puasa, akan digantikan oleh penyerapan kalsium dari lumen usus dengan jumlah yang sama. Pada orang dewasa (terkecuali ibu hamil dan ibu menyusui) kapasitas pengeluaran kalsium di urin, sama dengan kapasitas yang terserap oleh usus apabila penyerapan berjalan normal.

Kadar kalsium serum darah ditentukan oleh tiga proses dinamis yaitu penyerapan organ pencernaan, penyerapan kembali oleh ginjal, dan pemodelan tulang kembali. Tahap awal dimana terjadi penurunan ion kalsium darah menstimulasi sekresi PTH dari kelenjar paratiroid. PTH menstimulasi osteoklas untuk merusak tulang dan melepaskan ion kalsium ke dalam darah. Pada ginjal, PTH meningkatkan penyerapan kembali ion kalsium dari urin, PTH juga menstimulasi bentuk vitamin D aktif. Peningkatan ion kalsium darah, menstimulasi sekresi kalsitonin dari kelenjar tiroid. Kalsitonin ini menghambat osteoklas, yang dapat meningkatkan pengambilan ion kalsium oleh osteoblas dari darah ke tulang.

Vitamin D, reseptor Vitamin D dan asupan makanan tinggi laktosa dan kalsium, dapat mempengaruhi kadar kalsium, hormon tiroid / PTH, dan vitamin D di dalam tubuh. Hal tersebut dibuktikan melalui percobaan pada serum hewan, dengan pemberian empat perlakuan yaitu *vitamin D-replete* ( $D^+D^+$ ), *vitamin D-deficient* ( $D^-D^-$ ), *vitamin-deficient animals fed a vitamin D* ( $D^-D^+$ ), dan asupan laktosa yang diperkaya kalsium ( $D^{Ca+}$ ). Hasil menunjukkan dalam nilai rata-rata, yang menggunakan tikus sebagai objek percobaan sebanyak 15 ekor. Kadar kalsium sangat dipengaruhi oleh ( $D^-D^-$ ) dengan  $P < 0.001$ . Kadar

PTH sangat dipengaruhi oleh ( $D^{\cdot}D^{\cdot}$ ), ( $D^{\cdot}D^{+}$ ), dan ( $D^{\cdot}Ca^{+}$ ) dengan  $P<0.001$ . Kadar  $1.25-(OH)_2D$  sangat dipengaruhi oleh ( $D^{\cdot}D^{\cdot}$ ) dengan  $P<0.001$  dan ( $D^{\cdot}Ca^{+}$ ) dengan  $P<0.05$ . Kadar  $25(OH)D$  sangat dipengaruhi oleh ( $D^{\cdot}D^{\cdot}$ ) dan ( $D^{\cdot}Ca^{+}$ ) dengan  $P<0.001$ .

Vitamin D terlibat dalam homeostasis kalsium. Vitamin D menstimulasi penyerapan kalsium di usus dan fosfat yang dikonsumsi secara oral. Vitamin D juga menstimulasi resorpsi tubular kalsium yang difilter di ginjal, dan mobilisasi kalsium serta fosfat yang tersimpan di tulang dengan menstimulasi pematangan osteoklas. Mineralisasi tulang di bawah normal, riketsia, dan osteomalasia dapat terjadi akibat defisiensi vitamin D kronis.

*CASR* (*human calcium-sensing receptor*) atau reseptor penginderaan kalsium manusia merupakan pengontrol kunci homeostasis  $Ca^{2+}$  ekstraseluler. Mutasi yang terjadi pada gen *CASR* ini akan mengakibatkan terjadinya berbagai penyakit kalsium, ADH, nyeri otot parah, *arthralgia*, *tetany*, sakit di bagian perut, dan kelelahan. Gen *CASR* terekspresi pada kelenjar paratiroid, tulang, ginjal, dan usus. Namun *CASR* terekspresi kuat pada membran sel utama kelenjar paratiroid, *CASR* berperan untuk mendeteksi perubahan kadar kalsium yang ada pada kelenjar paratiroid. Setelah pendeteksian, diikuti oleh penciptaan dan perubahan pelepasan hormon paratiroid / PTH. Kadar  $Ca^{2+}$  yang tinggi menstimulasi aktivitas *CASR*, *CASR* dan kadar  $Ca^{2+}$  dapat menghambat perkembangan tumor serta dapat meningkatkan sensitivitas kemoterapi sel-sel kanker pada jaringan kanker kolon.

Penyerapan kalsium oleh protein bergantung pada vitamin D. Kalsium diangkut oleh usus melalui dua jalur yaitu paraseluler (pengangkutan pasif) atau transseluler (pengangkutan kalsium yang dikendalikan oleh vitamin D). Beberapa protein pengangkut kalsium yang bergantung oleh vitamin D, yang pertama adalah *TRPV6*. *TRPV6* merupakan proteun yang bertindak sebagai saluran kalsium di permukaan luminal enterosit, yang memfasilitasi kalsium masuk ke dalam enterosit. Protein kedua adalah *Calbindin9k*, merupakan protein pengangkut kalsium yang meluncurkan kalsium dari permukaan luminal ke permukaan basal enterosit. Protein ketiga adalah *PMCA1b* dan *NCX1*, merupakan protein pertukaran kation yang diregulasi oleh vitamin D, yang berada di bagian permukaan basal untuk mengeluarkan kalsium ke daerah peredaran darah. Kadar vitamin D yang cukup diperlukan untuk meningkatkan efisiensi penyerapan kalsium, dimana penyerapan kalsium oleh usus meningkat 30-40%. Prebiotik juga berperan dalam penyerapan kalsium.

Hiperkalsemia merupakan kondisi lebihnya kadar serum darah dari ambang normal. Serum kalsium ditentukan oleh tiga interaksi dinamis proses yaitu penyerapan oleh usus, reabsorpsi oleh ginjal, dan pembentukan kembali. Dua hormon utama kalsiotropik mengatur proses-proses tersebut melalui mekanisme putaran umpan balik, yang meningkatkan penyerapan usus dan PTH mempromosikan mobilisasi kalsium dari tulang, serta reabsorpsi di ginjal yang menyebabkan peningkatan level serum kalsium. Kalsitonin merupakan hormone yang dikeluarkan oleh sel-sel C dari kelenjar tiroid. Kalsitonin akan diproduksi atau dilepas dan distimulasi pada kondisi hiperkalsemia, selain itu distimulasi juga oleh hormone gastrointestinal yaitu gastrin. Kalsitonin menstimulasi produksi  $1.25(OH)_2$  vitamin D di tubulus proksimal ginjal. Kalsitonin akan menyebabkan penurunan aktivitas osteoklas dan dipakai dalam pengobatan hiperkalsemia.

Hiperkalsiuria merupakan keadaan abnormal metabolik umum dengan pembentukan batu kalsium oksalat di ginjal. Pembentukan batu tersebut dapat meningkatkan resiko *nephrolithiasis*, melalui peningkatan supersaturasi kalsium oksalat di urin. Hiperkalsiuria *idiopathic* merupakan penyebab umum dari *Ca oxalate nephrolithiasis*, yang ditandai dengan normocalcemia dan penyerapan kalsium berlebih di usus. Peningkatan penyerapan kalsium di usus ini akibat produksi berlebih dan peningkatan kadar *1.25-dihydroxyvitamin D3* di serum.

Riketsia nutrisi merupakan penyakit yang terjadi pada fase anak yang mengalami pertumbuhan. Lebih tepatnya akibat adanya gangguan pada diferensiasi kondrosit dan mineralisasi *plate* pertumbuhan tulang, serta gangguan mineralisasi osteoid. Riketsia dapat terjadi akibat defisiensi vitamin D dan kalsium. Asupan kalsium yang kurang dari 300 mg/hari akan meningkatkan resiko riketsia nutrisi. Status gizi vitamin D juga diperburuk akibat defisiensi asupan kalsium, yang ditandai dengan meningkatnya *1.25-hydroxyvitamin D* di dalam tubuh.

Osteoporosis merupakan masalah kesehatan yang dipengaruhi oleh faktor usia dan kalsium. Kesehatan tulang, otot, dan persendian mengalami penurunan fungsional seiring berjalannya waktu. Pada tulang akan mengalami penurunan kepadatan mineral tulang, yang kemudian diiringi oleh meningkatnya resiko jatuh dan luka akibat jatuh. Kurang lebih 40% perempuan yang berumur lebih dari 50 tahun akan memiliki fraktur osteoporotik, terutama *hip fractures* yang merupakan tipe fraktur osteoporosis serius.

Gangguan pada kalsium dalam tubuh juga dapat menyebabkan osteoarthritis. Osteoarthritis merupakan radang sendi yang terjadi pada pelindung ujung tulang atau tulang rawan. Pada penderita osteoarthritis, sebanyak 60% mengalami pengayaan kalsium secara tidak normal. Pengayaan tersebut terjadi dalam bentuk *calcium pyrophosphate dihydrat* (CPPD) dan *basic calcium phosphate* (BCP) pada persendian. Terbentuknya Kristal yang ada pada persendian, akan meningkatkan radang sendi yang semakin parah.

Gangguan kalsium ekstraseluler merupakan keadaan yang sering terjadi dalam sistem homeostatik. Dimana kalsium menyasar tidak pada kalsium, namun pada kadar kalsium ekstraseluler. Penurunan kadar kalsium terionisasi dimitigasi oleh demineralisasi tulang, yang merupakan proses distimulasi oleh peningkatan PTH. Adanya istilah paradoks kalsium yang digunakan sebagai kondisi rendahnya kadar kalsium tulang, yang terjadi secara bersamaan dengan naiknya kadar kalsium vaskuler. Kandungan kalsium pada tulang menurun dan meningkat secara bersamaan juga pada daerah luar tulang. Kehilangan kalsium tulang yang terjadi pada wanita *post-menopause*, terjadinya juga kalsifikasi vaskuler secara bersamaan. Hal tersebut merupakan hal umum pada wanita *menopause* dan pasien penyakit ginjal kronis.

Komplikasi pada pembuluh arteri yang sering terjadi adalah oklusi atau pengapuran pembuluh darah, yang disebabkan oleh peningkatan kadar kalsium dan proses kalsifikasi ekstensif. *Arterial stiffness* dianggap sebagai determinan penting dalam meningkatnya tekanan darah sistolik dan denyut nadi pada masyarakat yang menua, dan merupakan salah satu faktor terjadinya stroke dan infarksi miokardial. Pengapuran pembuluh darah ini terjadi pada daerah dinding arteri intima dan media. Kalsifikasi arterial intima merupakan hasil dari aterosklerosis lanjut dengan perkembangan plak dan *lesi occlusive*, sedangkan kalsifikasi arterial media dikenal juga sebagai *Mönckeberg's arteriosclerosis* yang terlihat pada arteri-arteri otot. Kalsifikasi arteri intimal terkait dengan makrofag, lemak, dan VSMC sebagai aterosklerosis klasik. Klasifikasi medial diakibatkan oleh mineralisasi serat elastin, degenerasi VSMC, dan peningkatan proram osteogenik yang terjadi pada penyakit ginjal kronis atau diabetes.

*Asteroid hyalosis* merupakan kondisi degeneratif mata, yang melibatkan pembutiran kalsium-lipid di *vitreous humour*. Kondisi ini memberikan penampilan asteroid atau bintang-bintang yang bersinar di langit malam. Kondisi ini dapat disebabkan oleh hipertensi dan hiperkolesterolemia. Tubuh asteroid tersebut terdiri atas hidroksilapatit yang terdiri dari kalsium dan fosfat atau fosfolipid.

Terdapat hubungan antara hormon kalsiotropik dan regulator tekanan darah, dimana peningkatan tekanan darah diakibatkan oleh asupan kalsium yang rendah. Asupan kalsium yang rendah dapat meningkatkan kadar serum kalsitriol, merangsang fungsi paratiroid, dan meningkatkan sekresi renin. Kalsitriol dapat meningkatkan sitosolik konsentrasi kalsium, melalui mekanisme jangka pendek non-genomik. Hal tersebut mengakibatkan pengeluaran PTH dan faktor hipertensi paratiroid. Kedua mediator

yang meningkatkan ion kalsium, menyebabkan kontraksi sel otot polos pembuluh darah. Pelepasan renin dirangsang baik oleh kalsium ekstraseluler rendah dan PTH yang mengaktifkan sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). Selain itu PTH juga meningkatkan sintesis angiotensin II dan aldosteron, yang juga menyebabkan vasokonstriksi dan meningkatkan reabsorpsi air ginjal yang meningkatkan tekanan darah. Aldosteron juga meningkatkan kadar serum PTH. Kadar kalsium plasma yang rendah dipengaruhi oleh naiknya tekanan darah, resistensi pembuluh darah vaskuler perifer. Paratiroid mengatur level kalsium darah melalui mekanisme timbal balik, oleh stimulasi hipokalsemia yang diproduksi oleh hormon paratiroid, yang secara bersamaan hiperkalsemia menghambat.

Kadar kalsium darah selama masa kehamilan mengalami penurunan, hal ini disebabkan karena kalsium ibu diambil oleh janin. Kalsium yang terkuras tersebut mengakibatkan *hiperparatiroidisme* sekunder pada ibu. Kalsium total yang turun itu juga diakibatkan oleh albumin serum yang menurun juga. Laktosa dalam diet memfasilitasi penyerapan kalsium pada usus, dan mempromosikan pertumbuhan tulang. Intoleran laktosa dapat menyebabkan penyerapan kalsium yang rendah, karena terbatasnya asupan makanan kaya kalsium tanpa laktosa. Sehingga menyebabkan homeostasis kalsium pada ibu hamil, ibu menyusui, dan ibu yang tidak hamil/menyusui mempunyai perbedaan. Selama kehamilan dan masa menyusui, kalsitonin dan 1.25D mengalami peningkatan. Peningkatan tersebut penting adanya dalam transfer kalsium maternal ke janin atau bayi, dan dalam mencegah serta memulihkan kehilangan tulang maternal.