



PCSK9 sebagai Target Terapi dan *Biomarker* Kejadian Kardiovaskuler



Pengukuran *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9) pada pasien lanjut usia dapat menentukan apakah individu lanjut usia mengalami peningkatan risiko kejadian kardiovaskuler. Simpulan ini merupakan hasil penelitian Dr. Karin Leander dan rekan dari *Institute of Environmental Medicine*, Stockholm, Swedia yang di publikasikan secara *online* dalam Jurnal Ilmiah *Circulation* 2016.

Di dalam tubuh, PCSK9 memiliki peran penting terhadap pengaturan kadar kolesterol. PCSK9 berikatan dengan *epidermal growth factor-like repeat A* dari reseptor LDL, yang menginduksi degradasi reseptor LDL. Penurunan kadar reseptor LDL ini akan menurunkan metabolisme LDL, yang akan meningkatkan jumlah LDL di dalam darah dan memicu kejadian hiperkolesterolemia. Penghambat PCSK9 menurunkan kadar kolesterol LDL dengan cara meningkatkan aktivitas reseptor LDL di hati. Penelitian adalah penelitian kohort pada lebih dari 4000 peserta, seluruhnya berusia 60 tahun dan bebas dari penyakit kardiovaskuler pada saat penelitian dimulai.

Antara Agustus 1997 dan Desember 1998, data 4.232 penduduk dari Stockholm, Swedia, (52% wanita) dikumpulkan, dan diikuti hingga Desember 2012 melalui data penduduk nasional. Kadar lemak, glukosa, tekanan darah, dan IMT (indeks massa tubuh) diukur pada *baseline*, dan *form* tanya jawab mengenai aktivitas fisik dan karakteristik lainnya dikumpulkan. *Outcome* utama adalah gabungan infark miokard fatal dan non-fatal, penyakit jantung iskemik kronik, angina pektoris, kematian mendadak karena kardiovaskuler, serta *stroke* fatal dan non-fatal.

Hasil penelitian memperlihatkan bahwa selama masa *follow up*, ada 491 kejadian kardiovaskuler. *Hazard ratio* (HR), yang disesuaikan untuk jenis kelamin adalah 1,69 (95% CI 1,3 s/d 2,2) untuk kejadian penyakit kardiovaskuler selama masa *follow-up* untuk pasien dengan kadar PCSK9 kuartil tertinggi (>122,3 ng/mL) dibandingkan dengan kuartil terendah (\leq 73,1 ng/mL). *Hazard ratio* (HR), yang disesuaikan adalah 1,48 (95% CI 1,1 s/d 2,0). Seluruh kelompok wanita memiliki kadar PCSK9 rerata lebih tinggi dibandingkan laki-laki (80,5 ng/mL), dan ada lebih banyak wanita dibandingkan dengan pria dalam dua kuartil tertinggi (94,4–122,3 ng/mL, 63% wanita; >122,3 ng/mL, 73% wanita). Namun, hubungan antara *marker* PCSK9 dan kejadian penyakit kardiovaskuler mirip di antara jenis kelamin (interaksi PCSK9 dengan jenis kelamin, $p=0,89$). Untuk seluruh kelompok peserta penelitian, berbagai model dan berbagai penyesuaian memperlihatkan HR untuk penyakit meningkat seiring dengan meningkatnya kadar PCSK9. Lebih menarik lagi, analisis lanjut memperlihatkan bahwa peningkatan kadar PCSK9 dengan kadar kolesterol LDL rendah berhubungan

dengan risiko penyakit kardiovaskuler secara bermakna.

Penelitian ini memperlihatkan bahwa pasien dengan kadar konsentrasi PCSK9 *baseline* lebih tinggi secara bermakna lebih besar kemungkinannya untuk mengalami penyakit kardiovaskuler dalam 15 tahun masa *follow-up* dibandingkan dengan mereka dengan kadar PCSK9 rendah ($p<0,0001$). Bahkan setelah dilakukan penyesuaian untuk kadar kolesterol LDL, juga dengan faktor risiko kardiovaskuler seperti hipertensi, diabetes, obesitas, dan penggunaan statin, hubungan antara peningkatan kadar PCSK9 tersirkulasi dan peningkatan risiko kardiovaskuler tetap bermakna ($p=0,006$).

Para ahli mengatakan bahwa PCSK9 adalah *marker* biologik yang menarik. Hasil penelitian ini akan membantu para ahli untuk mengetahui pasien mana yang berespons lebih baik pada terapi *PCSK9 inhibitor*. FDA (*Food and Drug Administration*) Amerika dan EMA (*European Medicines Agency*) telah menyetujui *alirocumab* dan *evolocumab* (PCSK9-*inhibitor*) sebagai terapi untuk menurunkan kadar LDL.

SIMPULAN:

Selain merupakan target terapi terkini pada pasien dengan hiperkolesterolemia yang tidak bisa diatasi dengan terapi standar, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9) pada pasien lanjut usia dapat menentukan apakah individu lanjut usia mengalami peningkatan risiko kejadian kardiovaskuler, sehingga PCSK9 bukan saja dianggap sebagai terapi target, namun juga dapat dianggap sebagai *marker* kejadian kardiovaskuler. (YYA)

REFERENSI:

1. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003; 34(2):154–6.
2. Brauser D. PCSK9 as a CVD biomarker? Levels may predict event risk independent of LDL-C [Internet]. [cited 2016 March 29]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/860222>
3. Leander K, Målarstig A, van't Hooft FM, Hyde C, Hellénus ML, Troutt JS, et al. Circulating PCSK9 predicts future risk of cardiovascular events independently of established risk factors [Internet]. 2016 Feb [cited 2016 March 29]. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2016/02/19/CIRCULATIONAHA.115.018531.short?rss=1>