

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit Ginjal Kronis (PGK) merupakan masalah kesehatan dunia. Penyakit ginjal kronis merupakan kelainan fungsi atau struktur ginjal dalam waktu lebih dari tiga bulan.<sup>1</sup> Penurunan fungsi ginjal ditunjukkan oleh *estimated Glomerular Filtration Rate* (GFR) / Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) yang kurang dari 60 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup>, atau penanda kerusakan ginjal, atau keduanya dengan durasi waktu lebih dari tiga bulan, terlepas dari penyebab yang mendasarinya.<sup>2</sup>

Berdasarkan data studi *Global Burden of Disease*, prevalensi PGK pada tahun 2017 mencapai 697,5 juta pada berbagai stadium PGK. Penyakit ginjal kronis menyebabkan penurunan fungsi ginjal yang bersifat progresif dan *irreversible*. Hal tersebut menyebabkan berbagai komplikasi sehingga angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi.<sup>3</sup> Penyakit ginjal kronis terjadi pada 10-13% populasi umum dan meningkat 5% per tahun.<sup>4</sup> Prevalensi PGK dilaporkan sekitar 11% di negara-negara berpenghasilan tinggi, seperti Amerika Serikat.<sup>2</sup> Prevalensi PGK di Amerika Serikat hingga tahun 2018 sebanyak 13,5%.<sup>5</sup>

Angka kejadian PGK bervariasi berdasarkan etnis dan kelas sosial. Populasi dengan sosial ekonomi rendah memiliki risiko 60% memburuk secara progresif. Orang kulit hitam dan Asia di Inggris, Hispanik di Amerika Serikat, dan penduduk asli di Australia, Selandia Baru, dan Kanada berisiko lebih tinggi terkena PGK dan lebih memungkinkan terjadinya komplikasi.<sup>6</sup> Menurut Perhimpunan Nefrologi

Indonesia (PERNEFRI) pada tahun 2018 di Indonesia didapatkan angka kejadian PGK sebanyak 66.433 pasien dan meningkat dua kali lipat dibandingkan tahun sebelumnya. Prevalensi pasien PGK di Sumatera Barat adalah sebanyak 0,2% dari seluruh PGK yang ada di Indonesia.<sup>7</sup> Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) didapatkan kejadian PGK sebanyak 0,38% dari jumlah penduduk, yaitu 713.783 penduduk yang mengalami PGK. Angka kejadian PGK mengalami peningkatan dari tahun 2013 hingga 2018. Pasien yang pernah atau sedang menjalani hemodialisis terbanyak, yaitu Jakarta sebanyak 38,71%, Bali 37,04%, dan Sumatera Barat 15%.<sup>8</sup>

Pasien PGK di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2017 terdapat sebanyak 7.801 kunjungan pasien rawat jalan dan 911 pasien rawat inap, serta 6.472 yang menjalani hemodialisis. Jumlah tersebut sangat meningkat dibandingkan angka kejadian PGK pada tahun 2016, yaitu 2.937 kunjungan pasien rawat jalan dan 586 pasien rawat inap, serta yang menjalani hemodialisis sebanyak 2.107 pasien.<sup>9</sup> Peningkatan prevalensi PGK di seluruh dunia disertai dengan peningkatan pasien yang mencapai PGK tahap akhir sehingga akan membutuhkan terapi pengganti ginjal yang lebih banyak. Terdapat sekitar 3 juta pasien menerima terapi pengganti ginjal, yang diperkirakan jumlahnya akan terus meningkat 50 hingga 100% pada tahun 2030.<sup>10</sup>

Kondisi PGK menyebabkan biaya yang tinggi. Menurut *Global Burden of Disease Study* (2016), beban biaya kesehatan untuk pasien PGK yang tidak dilakukan hemodialisis dapat menghabiskan sekitar 23,8% dari total pengeluaran, yaitu sekitar 70 juta per tahun. Beban biaya pasien PGK akan semakin meningkat pada pasien yang menjalani hemodialisis.<sup>5</sup>

Pasien dengan penyakit ginjal kronis lebih memungkinkan untuk terjadinya penyakit kardiovaskular dan penyakit pembuluh darah perifer.<sup>4</sup> Penyakit kardiovaskular meningkatkan angka mortalitas pasien PGK. Didapatkan angka mortalitas PGK sebanyak 1,2 juta orang dan sebesar 38,9 orang per 1.000 pasien per tahun.<sup>5</sup> Dislipidemia berperan meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular. Dislipidemia dapat berupa kadar kolesterol total yang tinggi, kadar trigliserida yang tinggi, kadar kolesterol *High Density Lipoprotein* (HDL) yang rendah, dan kadar kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL) yang tinggi.<sup>4</sup>

Angka kejadian dislipidemia meningkat seiring dengan meningkatnya perkembangan terjadinya PGK. Dalam evaluasi *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2001-2010, prevalensi dislipidemia sebanyak 45,5% pada PGK stadium 1 dan menjadi 67,8% pada PGK stadium 4.<sup>11</sup> Sebuah penelitian mengevaluasi dislipidemia pada >21.000 pasien PGK, dan didapatkan prevalensi dislipidemia sebesar 82%.<sup>12</sup> Pada penelitian Bauer *et al* (2020) tentang dislipidemia pada pasien PGK, dari 3514 subjek, didapatkan rerata kreatinin serum 2,9 mg/dL, dengan LFG rata-rata 29,4 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup>. Didapatkan rerata kolesterol total 182,8 mg/dL, kolesterol LDL 106,3 mg/dL, dan trigliserida 185,1 mg/dL.<sup>13</sup>

Dislipidemia, terutama karena kadar LDL yang tinggi, dapat meningkatkan risiko stenosis arteri koronaria melalui pembentukan plak aterosklerosis sehingga terjadinya penyakit jantung koroner.<sup>14,15</sup> Penyakit jantung koroner merupakan penyebab kematian utama di dunia yaitu mencapai 17,3 juta dari 54 juta total kematian pertahun.<sup>16</sup> Aterosklerosis merupakan proses penyakit inflamasi yang ditandai dengan akumulasi sel-sel mati, LDL yang mengalami oksidasi, dan

aktifnya sel-sel kompleks imun di dinding arteri, seperti sel T, sel dendritik, dan makrofag.<sup>17</sup> Kolesterol LDL dan lipoprotein lain yang mengandung apolipoprotein B, seperti *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL), dan lipoprotein A berperan terhadap kejadian penyakit kardiovaskular aterosklerosis.<sup>18</sup> Pada studi yang melibatkan lebih dari 2 juta peserta didapatkan bukti yang kuat bahwa LDL menyebabkan penyakit kardiovaskular aterosklerosis.<sup>19</sup> Oleh karena itu, dibuat pedoman dari *The European Society of Cardiology* dan *European Atherosclerosis Society* tentang pengelolaan dislipidemia pada PGK dengan LFG <30 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup> dan direkomendasikan target kolesterol LDL <55 mg/dL.<sup>20</sup>

Kadar kolesterol LDL dapat dipengaruhi beberapa hal, seperti makanan, aktivitas fisik, stres yang tinggi, kehamilan, hipotiroid, lanjut usia, sirosis hepatis, serta penyakit ginjal kronis. Mengonsumsi minyak goreng dan minyak hewani dalam jumlah yang tinggi, serta aktivitas fisik yang rendah dikaitkan dengan kondisi obesitas. Pada obesitas terjadi kondisi resistensi insulin dan peningkatan produksi kolesterol LDL.<sup>21</sup> Stres yang tinggi dapat meningkatkan kadar kortisol darah. Kadar kortisol yang tinggi berhubungan kadar gula darah yang tinggi dan kolesterol LDL yang tinggi.<sup>22</sup> Selama kehamilan, terjadi perubahan fisiologis pada metabolisme lipid. Kolesterol LDL meningkat 42% pada kehamilan 36 minggu.<sup>23</sup> Kondisi hipotiroid menyebabkan turunnya jumlah reseptor LDL sehingga katabolisme dari LDL akan menurun sehingga kadar kolesterol menjadi tinggi.<sup>24</sup> Pada kondisi lanjut usia, terjadi peningkatan akumulasi lemak di perut/adipositas visceral. Pada lansia terjadi penurunan kemampuan adiposit untuk mendaur ulang asam lemak bebas sehingga terjadi peningkatan asam lemak bebas. Kadar asam

lemak bebas yang tinggi menyebabkan resistensi insulin yang menyebabkan peningkatan produksi LDL.<sup>25</sup> Pada sirosis hepatis terjadi gangguan *microsomal triglyceride transfer protein* sehingga terjadi penurunan sintesis apoprotein A dan B. Penurunan sintesis tersebut menyebabkan kadar kolesterol LDL yang rendah.<sup>26</sup>

Diabetes melitus dan hipertensi sebagai faktor utama PGK dapat berperan pada peningkatan kadar kolesterol LDL, terutama pada gula darah dan tekanan darah yang tidak terkontrol. Pada diabetes melitus tipe 2 terjadi gangguan pada produksi dan pembuangan lipoprotein plasma akibat resistensi insulin. Resistensi insulin pada diabetes melitus tipe 2 dapat menurunkan lipogenesis dan meningkatkan lipolisis. Hal tersebut menyebabkan terjadinya *glucotoxicity* dan *lipotoxicity* yang menyebabkan kolesterol LDL yang tinggi. Peningkatan kadar glukosa darah dapat menyebabkan oksidasi dan glikasi LDL yang berlangsung lebih cepat menjadi *small dense LDL* dan bersifat aterogenik. Diabetes melitus, hipertensi, dan kadar kolesterol LDL yang tinggi merupakan kondisi yang saling berkaitan. Hipertensi dan kadar kolesterol LDL yang tinggi dapat terjadi sebagai kondisi komorbiditas yang menyertai diabetes melitus. Kondisi diabetes melitus dan hipertensi yang terjadi secara terpisah dapat menyebabkan tingginya kadar kolesterol LDL yang lebih rendah dibandingkan ketika kedua kondisi tersebut terjadi secara bersamaan. Tekanan darah yang tinggi menyebabkan disfungsi endotel. Hal tersebut akan memicu LDL yang teroksidasi dan *small dense LDL* terkumpul dalam dinding endotel arteri sehingga kadar kolesterol LDL tinggi dalam serum.<sup>27</sup>

Kondisi dislipidemia pada PGK juga dapat disebabkan oleh enzim dan protein transfer yang berperan dalam metabolisme lipoprotein. Enzim dan protein

transfer tersebut seperti lipoprotein lipase, lipase hati, dan lipase endotel yang berperan dalam tingginya kadar trigliserida. *Lecithin Cholesterol Acyltransferase* (LCAT) dan *Cholesterylester Transfer Protein* (CETP) berperan dalam rendahnya kadar kolesterol *High Density Lipoprotein* (HDL).<sup>28</sup>

Peningkatan faktor inflamasi seperti *Interleukin 6* (IL-6), *Tumor Necrosis Factor  $\alpha$*  (TNF  $\alpha$ ), dan disfungsi endotel melalui peningkatan fibrinogen, *soluble Intercellular Adhesion Molecule* (sICAM), dan *soluble Vascular Cellular Adhesion Molecule* (sVCAM) berperan dalam tingginya kadar kolesterol LDL. Selain itu, salah satu protein yang berperan dalam tingginya kadar kolesterol LDL adalah *Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9* (PCSK9). *Proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9* berperan dalam regulasi metabolisme kolesterol LDL melalui penghancuran / degradasi reseptor LDL. Sebelum tahun 2003, regulasi metabolisme LDL diketahui hanya terjadi secara intraselular. Perkembangan ilmu mengenai PCSK9 membuka pengetahuan baru. *Proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9* merupakan enzim yang berperan besar dalam metabolisme lipid yang berperan sebagai regulator degradasi LDL utama. Enzim PCSK9 berperan pada metabolisme lipoprotein secara intraselular dan ekstraselular.<sup>28,29</sup>

Dalam jalur intraseluler, PCSK9 mengikat *LDL Receptor* (LDLR) di jaringan transgolgi setelah sintesis dan menargetkan LDLR ke lisosom hingga mengalami degradasi. Pada jalur ekstraseluler, PCSK9 berikatan dengan domain *Epidermal Growth Factor-like A* (EGFA) dari LDLR. Di kedua jalur, LDLR akan dibawa ke endosom dan akan terjadi degradasi LDLR oleh lisosom, serta terjadi pemecahan LDLR dan PCSK9. Ekspresi PCSK9 dan LDLR ke sirkulasi diatur oleh *Sterol Regulatory Element Binding Protein 1* (SREBP1) yang diaktifkan ketika

tingkat kolesterol seluler yang rendah.<sup>28</sup> Ekspresi PCSK9 yang tinggi menyebabkan penurunan kemampuan pembersihan LDL sehingga memiliki hubungan positif dengan kadar kolesterol LDL dalam darah. Adanya pelepasan PCSK9 secara sistemik tersebut menyebabkan kadar PCSK9 dalam darah dapat diukur.<sup>25</sup> Kadar PCSK9 serum mengikuti ritme diurnal yang mirip dengan sintesis kolesterol, yaitu tinggi di pagi hari dan rendah di sore hari.<sup>31</sup>

*Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* merupakan protein asam amino 692 yang terdiri dari pro domain, domain katalitik, dan domain terminal-C. PCSK9 merupakan glikoprotein berukuran 74-kDa yang paling tinggi diekspresikan di hati. Nama PCSK9 berasal dari hubungan dengan subtilisin bakteri dan kexin ragi. PCSK9 diekspresikan terutama di hati, usus, ginjal, dan sedikit di sistem saraf pusat.<sup>28</sup> Aktivasi ekspresi PCSK9 dimediasi oleh SREBP1, reseptor insulin dan *mammalian Target of Rapamycin* (mTOR). Pengurangan ekspresi PCSK9 dimediasi oleh *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha* yang meningkat, aktivasi SREBP2, dan *annexin A2*.<sup>32</sup> Sel-sel yang berperan untuk sekresi PCSK9 di pembuluh darah adalah sel otot polos dan sel endotel.<sup>33</sup>

Studi Konarzewski *et al* (2014) didapatkan korelasi yang terbalik antara kadar PCSK9 dan laju filtrasi glomerulus pasien PGK. Konsentrasi PCSK9 semakin tinggi pada laju filtrasi glomerulus yang rendah.<sup>34</sup> Pada studi Abujrad *et al* (2014) didapatkan kadar PCSK9 dan kolesterol LDL yang tinggi pada pasien PGK.<sup>35</sup> Hal tersebut sejalan dengan hasil studi dari Vaziri (2006), yaitu pasien dengan penyakit ginjal kronis dengan proteinuria berat memiliki kadar kolesterol LDL serum yang tinggi. Pasien PGK dengan hemodialisis dipengaruhi oleh beberapa kondisi termasuk anoreksia, malnutrisi, malabsorpsi, dan inflamasi.<sup>36</sup>

Hasil yang berbeda didapatkan pada penelitian Dounousi E *et al* (2021) di Yunani, yaitu tidak didapatkan korelasi antara kadar PCSK9 dan fungsi ginjal, parameter profil lipid, dan penanda inflamasi.<sup>37</sup> Studi dari Rogacev *et al* (2016) menganalisis data dari 2 kelompok besar pasien pada PGK dari stadium 2 hingga stadium 4 didapatkan bahwa kadar PCSK9 tidak berkorelasi dengan laju filtrasi glomerulus.<sup>38</sup> Pada penelitian Morena M (2016) di Prancis tidak bermakna secara statistik antara kadar PCSK9 dengan LFG dan proteinuria.<sup>39</sup>

Pada PGK didapatkan kadar PCSK9 yang tinggi karena terjadinya peningkatan faktor inflamasi seperti TNF  $\alpha$  yang meningkatkan ekspresi protein pada sel HepG2 yang dapat menginduksi *messenger Ribonucleic Acid* (mRNA) PCSK9. Kadar PCSK9 yang tinggi menyebabkan kolesterol LDL tinggi dan merupakan penyebab utama terjadinya penyakit kardiovaskular aterosklerosis.<sup>31</sup> Adanya korelasi yang erat antara PCSK9 dengan LDL serta potensi terjadinya disfungsi endotel akibat dislipidemia membuat PCSK9 menjadi prediktor kuat terjadinya aterosklerosis.<sup>26</sup>

Selain berperan dalam ekspresi LDL, PCSK9 juga berpengaruh terhadap terjadinya aterosklerosis yang tidak berkaitan dengan jalur lipid, yaitu akibat adanya kaitan kadar PCSK9 dengan inflamasi. Hubungan antara PCSK9 dengan aterosklerosis secara langsung diperkuat oleh laporan sebuah studi yang menyebutkan bahwa PCSK9 ditemukan pada plak aterosklerosis.<sup>40</sup> Hal tersebut menjadi dasar pemikiran untuk menjadikan kadar PCSK9 sebagai salah satu parameter yang penting untuk diperiksa pada pasien dengan risiko tinggi terjadinya penyakit jantung koroner, seperti pada pasien PGK untuk mencegah mortalitas.<sup>41</sup>

Kadar profil lipid termasuk kadar kolesterol LDL jarang diperiksa karena umumnya pada awal terjadinya dislipidemia tidak menimbulkan gejala.<sup>18</sup> Pemeriksaan kadar profil lipid sangat diperlukan karena kolesterol LDL yang tinggi merupakan salah satu faktor risiko yang menyebabkan terjadinya penyakit kardiovaskular. Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia.<sup>28</sup>

Pasien dislipidemia pada PGK harus diberikan terapi yang tepat agar menurunkan angka mortalitas. Hasil studi menunjukkan bahwa hanya sekitar 30 % pasien dislipidemia yang mencapai target pengobatan. Di Indonesia hanya 31,3 % pasien dislipidemia yang mencapai target terapi yang diinginkan.<sup>14,28</sup> Kondisi dislipidemia pada PGK dapat diberikan penatalaksanaan berupa terapi statin yang merupakan terapi lini pertama dan diberikan dengan penyesuaian dosis. Pengobatan dengan menggunakan statin dan kombinasinya dengan antilipid lainnya tidak selalu dapat memberikan hasil yang optimal. Oleh karena itu, dikembangkan terapi *PCSK9 inhibitor* yang dapat menurunkan kadar kolesterol LDL dengan menghambat ikatan antara PCSK9 dan reseptor LDL.<sup>42</sup>

Terapi *PCSK9 inhibitor* dapat dipertimbangkan sebagai terapi kombinasi dengan statin ketika terapi statin dan antilipid lainnya tidak memberikan hasil yang optimal. *Proprotein convertase subtilisin / kexin type 9 inhibitor* bekerja dengan mengikat PCSK9 yang bersirkulasi. *Proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9 inhibitor* mencegah ikatan antara PCSK9 dan reseptor LDL, sehingga terjadi peningkatan reseptor LDL dan penurunan kadar kolesterol LDL. Mekanisme kerja dari *PCSK9 inhibitor* jika dikombinasikan dengan statin akan memberikan hasil yang optimal.<sup>42</sup>

Pada studi analisis pada kelompok PGK didapatkan penurunan kolesterol LDL yang signifikan dengan pemberian *PCSK9 inhibitor*, yaitu alirocumab dikombinasikan dengan statin dibandingkan dengan plasebo dan ezetimibe yang dikombinasikan dengan statin.<sup>29</sup> Dari studi Robinson *et al* (2016) didapatkan bahwa dengan pemberian *PCSK9 inhibitor* didapatkan pengurangan kadar kolesterol LDL hingga 50% dan menghasilkan penurunan >1% risiko terjadinya penyakit kardiovaskular.<sup>43</sup>

Pemeriksaan kadar profil lipid perlu dilakukan sejak awal, khususnya pada kelompok yang berisiko terjadinya dislipidemia, seperti pasien PGK.<sup>13</sup> Pemeriksaan awal adanya kolesterol LDL yang tinggi pada pasien PGK diharapkan dapat menurunkan kadar kolesterol LDL dengan pemilihan terapi yang tepat sehingga dapat menurunkan mortalitas.<sup>43</sup> Berdasarkan latar belakang di atas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul korelasi antara kadar PCSK9 dengan kolesterol LDL serum pada pasien penyakit ginjal kronis.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Berapakah rerata kadar PCSK9 serum pada pasien penyakit ginjal kronis stadium 3-5?
2. Berapakah rerata kadar kolesterol LDL serum pada pasien penyakit ginjal kronis stadium 3-5?
3. Apakah terdapat korelasi antara kadar PCSK9 dengan kolesterol LDL serum pada pasien penyakit ginjal kronis stadium 3-5?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui kadar PCSK9 dan kolesterol LDL serum, serta korelasi keduanya pada pasien penyakit ginjal kronis stadium 3-5.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui rerata kadar PCSK9 serum pada pasien penyakit ginjal kronis stadium 3-5.
2. Mengetahui rerata kadar kolesterol LDL serum pada pasien penyakit ginjal kronis stadium 3-5.
3. Mengetahui korelasi antara kadar PCSK9 dengan LDL serum pada pasien penyakit ginjal kronis stadium 3-5.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan terhadap ilmu pengetahuan berupa pemahaman tentang korelasi antara kadar PCSK9 dengan kolesterol LDL serum pada pasien penyakit ginjal kronis stadium 3-5 dan dapat menjadi acuan untuk penelitian selanjutnya.

#### **1.4.2 Manfaat untuk Klinisi**

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk meningkatkan kewaspadaan klinisi mengenai risiko kadar kolesterol LDL yang tinggi pada pasien penyakit ginjal kronis stadium 3-5.

### 1.4.3 Manfaat untuk Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pelayanan yang lebih baik dalam mendeteksi kolesterol LDL yang tinggi sehingga pelayanan pada pasien penyakit ginjal kronis stadium 3-5 menjadi lebih baik.



