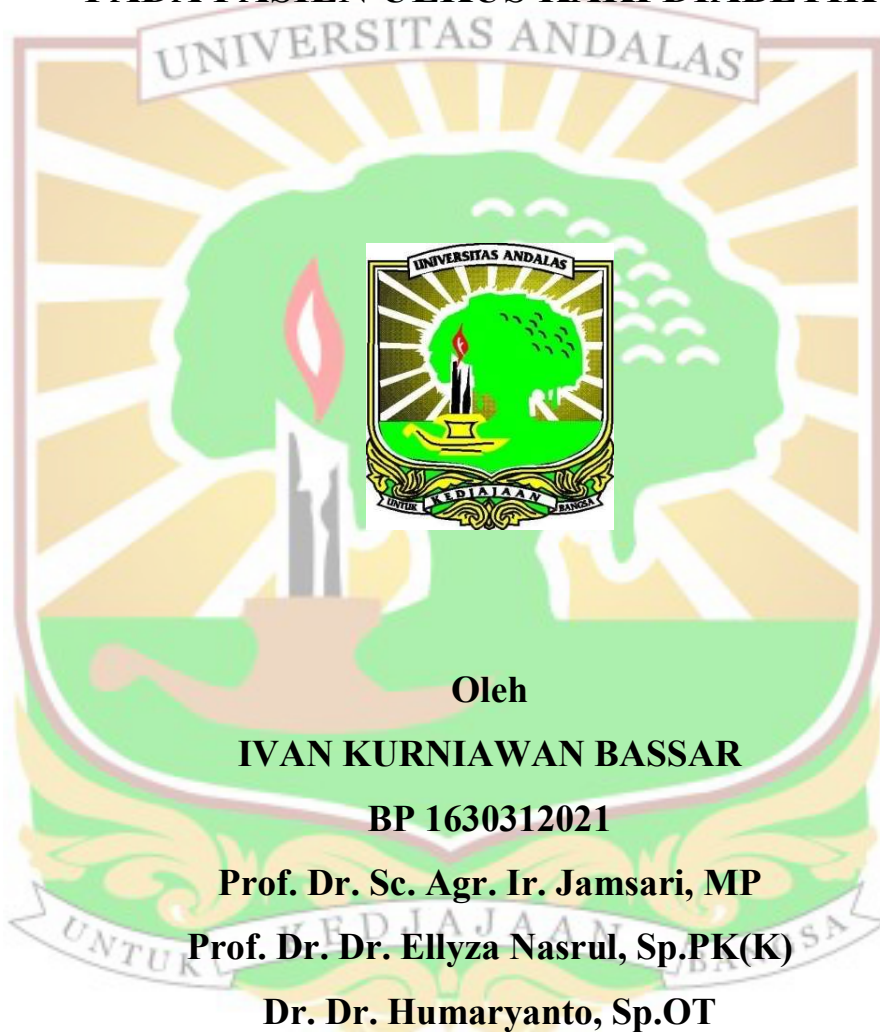


DISERTASI

**HUBUNGAN ANTARA POLIMORFISME GEN VEGF
RS 699947 DENGAN KADAR PROTEIN VEGF,
DAN *MATRIKS METALLOPROTEINASE-14*
PADA PASIEN ULKUS KAKI DIABETIK**



Oleh

IVAN KURNIAWAN BASSAR

BP 1630312021

Prof. Dr. Sc. Agr. Ir. Jamsari, MP

Prof. Dr. Dr. Ellyza Nasrul, Sp.PK(K)

Dr. Dr. Humaryanto, Sp.OT

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIS PROGRAM DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2022**

Abstrak

HUBUNGAN ANTARA POLIMORFISME GEN VEGF RS 699947 DENGAN KADAR PROTEIN VEGF, DAN *MATRIKS METALLOPROTEINASE-14* PADA PASIEN ULKUS KAKI DIABETIK

Latar Belakang : Komplikasi DM yang berat adalah ulkus kaki diabetik (UKD). Kadar protein VEGF pada pasien DM dengan UKD akan cenderung menurun karena fibroblas diabetes tidak mampu meningkatkan produksi VEGF pada kondisi hipoksia. Selain itu, Matrix metalloproteinases (MMPs)-14 telah diidentifikasi dalam proses mengatur pembentukan tabung kapiler (morfogenesis) dengan matriks kolagen selama proses penyembuhan luka.

Metode: Penelitian observasional analitik dengan desain *Cross-sectional Comparative Study* untuk melihat perbedaan polimorfisme gen VEGF rs699947, kadar protein VEGF dan MMP-14 pada sampel pasien DM tipe-2 dengan dan tanpa UKD. Populasi dalam penelitian ini adalah pasien DM tipe-2 yang memenuhi kriteria inklusi dan pengecualian.

Hasil: Dalam penelitian ini, ada perbedaan dalam tingkat protein MMP-14 ($p = 0,039$), VEGF ($p = 0,002$) antara pasien DM tipe-2 dengan dan tanpa UKD. Namun, tidak ada perbedaan dalam polimorfisme gen VEGF rs699947 antara pasien DM tipe-2 dengan dan tanpa UKD ($p = 0,099$). Selain itu, hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien DM tipe-2 dengan kadar protein MMP-14 $\leq 3,864$ memiliki risiko 3,6 kali lebih besar menderita UKD dibandingkan dengan pasien DM tipe-2 dengan kadar protein MMP-14 $> 3,864$ tetapi tidak signifikan (PR = 3,600 (IK5 % 1,142 - 11,346) $p = 0,052$). Sementara itu, pasien DM tipe 2 dengan kadar protein VEGF $\leq 567,42$ secara signifikan lebih berisiko 9,048 kali menderita UKD dibandingkan dengan pasien DM tipe 2 dengan kadar protein VEGF $> 567,42$ (PR = 9,048 (CI5% 2.571 – 31.842) ; $p = 0,001$).

Kesimpulan: Pada pasien DM tipe 2 dengan UKD ada tingkat MMP-14 dan VEGF yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien tanpa UKD. Ada hubungan yang signifikan antara tingkat protein VEGF dan kejadian UKD, tetapi tidak ada hubungan antara MMP-14 dan polimorfisme gen VEGF rs699947 dengan kejadian UKD.

Kata kunci: *Ulkus Diabetes Kaki, Polimorfisme Gen, MMP-14, rs699947, VEGF*

Abstract

RELATIONSHIP BETWEEN GENE POLYMORPHISM OF VEGF RS 699947 WITH VEGF AND MATRIX METALLOPROTEINASE-14 PROTEIN LEVELS IN PATIENT WITH DIABETIC FOOT ULCER.

Background: A severe complication of DM is diabetic foot ulcer (DFU). Levels of VEGF protein in DM patients with DFU will tend to decrease because diabetic fibroblasts are not able to increase VEGF production in hypoxia conditions. In addition, Matrix metalloproteinases (MMPs)-14 have been identified in the process of regulating the formation of capillary tubes (morphogenesis) with collagen matrices during the wound healing process.

Method: Analytical observational research with Cross-sectional Comparative Study design to look at differences in polymorphism of VEGF gene rs699947, levels of VEGF and MMP-14 proteins in samples of type-2 DM patients with and without DFU. The population in the study was type-2 DM patients who met the inclusion and exclusion criteria.

Results: In this study, there were differences in the protein levels of MMP-14 ($p = 0.039$), VEGF ($p = 0.002$) between type-2 DM patients with and without DFU. However, there was no difference in the polymorphism of the VEGF gene rs699947 between type-2 DM patients with and without DFU ($p = 0.099$). In addition, the results showed that type-2 DM patients with levels of the MMP-14 protein $\leq 3,864$ had a 3.6 times greater risk of suffering from DFU compared to type-2 DM patients with levels of MMP-14 protein $> 3,864$ but not significantly ($PR = 3,600$ (IK5 % 1,142 - 11.346) $p = 0.052$). Meanwhile, type 2 DM patients with VEGF protein levels ≤ 567.42 were significantly more at risk of 9,048 times more DFU compared to type 2 DM patients with VEGF protein levels > 567.42 ($PR = 9.048$ (CI5% 2,571 – 31,842) ; $p = 0.001$).

Conclusion: In type 2 DM patients with DFU there were lower levels of MMP-14 and VEGF compared to patients without DFU. There is a significant association between VEGF protein levels and DFU incidence, but there is no association between MMP-14 and polymorphism of VEGF gene rs699947 with DFU incidence.

Keywords: *Diabetic Foot Ulcer, Gene Polymorphism, MMP-14, rs699947, VEGF*