

ARTIKEL PENELITIAN

Analisis Hubungan Polimorfisme Gen Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) dengan Penyakit Ulkus Diabetik pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 di RSCM

Dedy Pratama¹, IGAB Krisna Wibawa¹, Patrianef¹

¹Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia

Abstrak

Latar Belakang: Ulkus kaki diabetik (UKD) adalah salah satu komplikasi dari diabetes melitus (DM) yang insidennya cenderung meningkat. Beberapa penelitian mengindikasikan polimorfisme gen matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) pada titik -1562C/T dan +632A/G memiliki peranan penting dalam perkembangan dan patofisiologi ulkus kaki diabetik, yakni sebagai penanda inflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan polimorfisme gen MMP-9 dengan penyakit ulkus diabetik pada penderita DM tipe 2.

Metode: Evaluasi menggunakan case control study, subjek penelitian adalah semua penderita DM tipe 2 dengan atau tanpa UKD yang memenuhi kriteria inklusi di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo pada bulan Juli 2016 hingga Desember 2016.

Hasil: Terdapat 197 pasien DM tipe 2 (laki-laki 49,2% dan perempuan 50,8%). Faktor yang berpengaruh dan bermakna secara statistik yakni penyakit arteri perifer ($p=0,001$), nyeri istirahat ($p=0,001$), neuropati ($p=0,001$), merokok ($p=0,001$), hipertensi ($p=0,001$), klaudikasio ($p=0,001$), anemia ($p=0,001$), dan leukositosis ($p=0,001$). Distribusi polimorfisme alel dari gen -1562C/T pada seluruh populasi, pada alel C = 74,6%, alel T = 25,4%. Distribusi polimorfisme alel dari gen +836A/G, pada alel A = 41,4%, dan alel G = 58,6% pada seluruh populasi.

Simpulan: Pada MMP-9 -1562 C>T, genotipe TC secara statistik memiliki perbedaan secara signifikan terhadap insiden dan merupakan faktor pencegah dalam terjadinya UKD ($p=0,001$).

Kata kunci: Ulkus kaki diabetik, MMP-9, polimorfisme

Analysis of Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Gene Polymorphism Associated with Diabetic Foot Ulcer in Type 2 Diabetes Mellitus in Cipto Mangunkusumo National General Hospital

Dedy Pratama¹, IGAB Krisna Wibawa¹, Patrianef¹

¹Department of Surgery, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia

Abstract

Background. *The incidence of diabetic foot ulcer (DFU) as the complication of type 2 diabetes mellitus (DM type 2) is increasing worldwide. Several studies indicated that matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) plays key role in the progression of diabetic foot ulcer as an important inflammatory marker involved in the pathophysiology of DFU. The aim of this study is to analyze the MMP-9 gene polymorphism associated with DFU patients.*

Method. *This case-control study included patients with DM type 2 with or without DFU in Ciptomangunkusumo National General Hospital between July 2016 and December 2016.*

Result. *The subjects were 197 in total (49,2% man and 50,8% woman). Factors influencing and statistically significant are peripheral arterial disease (PAD, $p=0,001$), rest pain ($p=0,001$), neuropathy ($p=0,001$), smoking ($p=0,001$), hypertension ($p=0,001$), claudication ($p=0,001$), anemia ($p=0,001$), and leukocytosis ($p=0,001$). Allele distributions in DM type 2 were allele C = 74,6%, allele T = 25,4%, allele A = 41,4%, and allele G = 58,6%.*

Conclusion. *According to bivariate study, it was found that in MMP-9 -1562 C>T, genotype TC statistically had a significant difference in the number of incident and can be categorized as a protective factor ($p=0,001$).*

Keywords: *Diabetic foot ulcer, MMP-9, polymorphism*

Pendahuluan

Ulkus kaki diabetes (UKD) merupakan salah satu komplikasi berat yang masih menjadi masalah yang rumit dan belum terkelola dengan maksimal. Salah satu penyebab kondisi tersebut adalah karena masih sedikit orang yang menggeluti kaki diabetes secara khusus. Sering kali DM berakhir dengan kecacatan dan kematian. UKD adalah penyebab terbanyak pasien DM dirawat di rumah sakit. Setiap tahun ada 4 juta penderita DM mengalami kejadian UKD. DM saat ini masih menjadi penyebab terbanyak amputasi non-traumatik terbesar bahkan di negara barat.^{1,2} Faktor infeksi, kondisi vaskularisasi tungkai, dan komplikasi neuropati mempengaruhi proses penyembuhan luka pada penderita UKD. Selain faktor tersebut diduga juga ada faktor genetik yang mempengaruhi proses penyembuhan luka pada penderita UKD. Beberapa gen sudah diketahui terlibat dalam sintesa protein dan enzim pada saat terjadinya luka dan selama proses penyembuhan luka.³

Secara terminologi UKD ialah semua lesi pada kaki yang terjadi sebagai akibat penyakit diabetes atau komplikasinya. Proses penyembuhan luka merupakan suatu proses yang dinamis yang melibatkan banyak faktor. Penyembuhan luka akan

melalui beberapa fase yaitu: fase hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi, fase kontraksi, dan fase *remodeling* yang merupakan fase-fase saling tumpang tindih.⁴ Polimorfisme adalah suatu fenomena genetika yang terjadi di dalam populasi yaitu ditemukan lebih dari satu alel dengan frekuensi lebih dari satu persen di dalam populasi. Perubahan yang terjadi bisa pada satu basa nitrogen (mutasi titik) atau pada sebagian segmen DNA (mutasi besar). Beberapa gen berperan dalam proses pembentukan protein dan enzim untuk penyembuhan luka pada penderita DM, satu diantaranya adalah gen *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9). MMP-9 merupakan suatu bagian dari gelatinase yang mendegradasi protein ECM. Kelainan genetik dapat mengganggu sintesa protein MMP-9 dan secara tidak langsung proses penyembuhan luka juga akan terpengaruh.⁵ Polimorfisme pada gen MMP-9 diduga kuat mempengaruhi proses terjadinya ulkus dan proses penyembuhan luka pada penderita UKD.^{6,7}

Variasi paling sering dari MMP-9 adalah -1562C>T polimorfisme promotor (rs3918242), meskipun hasilnya masih kontroversial. Beberapa penelitian mengindikasikan bahwa fungsi dari polimorfisme -1562C>T berhubungan

dengan UKD.⁸ Terkait dengan adanya kontroversi mengenai hubungan polimorfisme gen MMP-9 pada beberapa bagian, peneliti tertarik untuk meneliti bagaimana peran polimorfisme gen tersebut pada penderita UKD di RSCM. Penelitian ini akan menganalisa korelasi variasi genetik atau polimorfisme gen MMP-9 pada penderita dengan UKD pada DM tipe 2 yang datang berobat di RSCM. Penelitian ini merupakan penelitian awal untuk mengetahui gambaran polimorfisme atau variasi genetik pada populasi penderita DM yang datang berobat ke RSCM baik yang mengalami UKD atau tidak, dan menganalisa apakah polimorfisme atau variasi genetik tersebut memiliki hubungan dengan terjadinya UKD.

Metode

Penelitian ini adalah penelitian *case control study* yang membandingkan gambaran polimorfisme gen MMP-9 pada penderita DM yang menderita UKD dengan penderita DM tanpa UKD. Populasi target adalah penduduk DKI Jakarta yang terdiagnosis dengan DM tipe 2, yang berobat di Divisi Bedah Vaskular dan Endovaskular FKUI-RSCM Jakarta. Besar sampel yang digunakan agar mewakili populasi target untuk penelitian ini adalah minimal 70 kasus

dan 70 kontrol, besar sampel yang digunakan adalah sebanyak 70. Sampel diambil dengan teknik *consecutive sampling*. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diambil sebagai sampel sampai memenuhi jumlah yang ditetapkan dan dimasukkan sebagai kelompok kasus. Kelompok kontrol diambil dari pasien DM tipe 2 tanpa UKD yang berobat ke RSCM. Dilakukan pengambilan darah vena pada lengan kiri atau kanan sebanyak 3 ml. Darah dikirim ke laboratorium Biologi Medik FKUI-RSCM untuk dilakukan analisa DNA dan polimorfisme gen MMP-9. Amplifikasi DNA sesuai dengan gen MMP-9 primer menggunakan teknik PCR-RFLP dengan enzim restriksi. Elektroforesis menggunakan agarose 2% untuk memastikan keberhasilan amplifikasi. Hasil amplifikasi di visualisasi menggunakan 0.5 mg/ml ethidium bromide di bawah sinar UV, kemudian genotipe diidentifikasi. Analisis gen MMP-9 dilakukan dengan mengamati terbentuknya pita DNA dengan ukuran tertentu pada gel elektroforesis. Visualisasi genotipe dan alel di bawah sinar UV menggunakan *software* khusus. Pengolahan data dilakukan dengan program SPSS 20.

Hasil

Hasil analisis univariat karakteristik demografi subjek penelitian diperoleh data seperti yang terlihat pada Tabel 1. Distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin laki-laki sebanyak 97 (49,2%). Rata-rata penderita berusia 56,33 tahun. Berdasarkan kriteria pekerjaan, didapatkan 159 penderita (80,7%) sebagai non PNS. Tingkat pendidikan penderita DM yang datang berobat di RSCM sebagian besar berpendidikan SD dan SMP. Berdasarkan distribusi penghasilan, sebagian besar penderita sejumlah 136 orang (68%) berpenghasilan di bawah upah minimum regional (UMR). Dari hasil distribusi variasi suku penderita yang berobat ke RSCM didapatkan 73,1% etnis Jawa.

Neuropati merupakan faktor utama terjadinya ulkus diabetik dimana 77,2% dari sampel penelitian mengalami neuropati perifer. Kejadian nyeri istirahat terjadi lebih banyak pada kelompok DM dengan UKD, yaitu sebesar 34,4%. Pada kelompok penderita DM dengan UKD, 57,3% merupakan perokok dan 60,4% mempunyai riwayat hipertensi. Berdasarkan distribusi penderita DM dengan UKD dan tanpa UKD, penderita DM dengan UKD, 56,2% menderita penyakit arteri perifer / peripheral arterial disease (PAD) sedangkan penderita DM tanpa UKD, 10,9% menderita PAD.

Dari analisis profil hasil laboratorium, diperoleh hasil nilai rata-rata Hb penderita DM tipe 2 dengan atau tanpa UKD adalah 11,4 g/dl. Dari hasil analisis pemeriksaan WBC, nilai rata-rata WBC yang diperoleh adalah 12.378,22 g/dl, dimana penderita DM tipe 2 dengan UKD sebanyak 77,1% memiliki kadar WBC >10.000. Berdasarkan pada hasil analisis mengenai pemeriksaan GDS, diperoleh hasil sebesar 48,2% pasien DM tipe 2 dengan atau tanpa UKD memiliki kadar gula darah sewaktu yang tidak normal. Distribusi genotipe polimorfisme gen -1562C>T (CC, TC, TT) dari gen MMP-9 adalah 65,6%, 34,4% dan 0% pada pasien dengan UKD, 38,6%, 56,4% dan 5,0% pada pasien tanpa UKD. Alel C pada pasien DM tipe 2 maupun UKD lebih banyak dibandingkan Alel T. pada pasien dengan UKD, alel C berjumlah 82,8% dan alel T 17,2%. Pada pasien tanpa UKD, alel C 66,8% dan alel T 33,2%. Secara keseluruhan populasi, alel C berjumlah 74,6% dan Alel T berjumlah 25,4%.

Distribusi genotipe polimorfisme gen MMP +836 A>G memiliki jumlah yang bervariasi, namun genotipe AG merupakan genotipe paling banyak yang tercatat. Distribusi alel A pada seluruh populasi adalah 41,4% dan pada alel G adalah 58,6%.

Tidak ada hubungan signifikan secara statistik dalam kategori umur, jenis kelamin, pekerjaan, etnik, dan gaji ($p>0,05$) diantara kedua grup ini. Pendidikan yang rendah merupakan faktor resiko terjadinya DM dengan OR 4.00 dan populasi dengan tingkat pendidikan SMP memiliki hubungan signifikan secara statistik.

Lama menderita DM memiliki kecenderungan meningkatkan faktor resiko namun tidak signifikan secara statistik. Pada kategori neuropati, klaudikasio, nyeri istirahat, merokok, hipertensi dan PAD terdapat hubungan yang signifikan secara statistik yang menunjukkan bahwa pasien dengan UKD lebih banyak mengalami hal tersebut dibandingkan dengan non UKD ($p<0,05$). Pada kategori anemia dan leukositosis terdapat hubungan signifikan secara statistik, yakni pasien UKD lebih banyak mengalami anemia dan leukositosis dibandingkan dengan non UKD ($p<0,05$). Namun pada kategori hiperglikemia, tidak terdapat hubungan signifikan antara kelompok UKD dengan non UKD ($p>0,05$). Polimorfisme gen MMP-9 -1562C>T genotipe TC memiliki perbedaan secara signifikan secara statistik, dan merupakan faktor pencegah dalam terjadinya UKD sehingga proses penyembuhan luka pada penderita UKD menjadi lebih baik.

Pembahasan

Pada penelitian ini didapatkan subjek laki-laki sebanyak 97 orang (49,2%) dan subjek perempuan sebanyak 100 orang (50,8%). Pada penelitian yang serupa, studi K Singh, dkk (2013) didapatkan 85% laki-laki dan 15% perempuan, serta penelitian yang dilakukan oleh Feng S (2016) memiliki komposisi jenis kelamin 52% laki-laki dan 48% perempuan^{7,9} Dari penelitian ini, yang dilakukan terhadap 197 pasien di RSCM, didapatkan hubungan yang tidak signifikan antara komplikasi DM tipe 2 dengan jenis kelamin ($p=0,835$).

Pasien diabetes mellitus tipe 2 yang datang ke dari bulan Juli 2016 – Desember 2016 didapatkan data bahwa pasien DM tipe 2 dengan UKD berusia 50-59 tahun mendominasi kelompok usia lainnya. Hal ini sejalan dengan hasil laporan dari CDC (2014) menyatakan meningkatnya umur juga meningkatkan resiko terjadinya UKD.¹⁰ K Singh, dkk (2013) menyatakan usia pasien DM tipe 2 dengan UKD adalah $55,3 \pm 8,9$ tahun dan studi Feng S, dkk (2016) menyatakan bahwa pasien DM tipe 2 dengan mikroangiopati berusia $54,67 \pm 11,81$ tahun.^{7,9} Pada penelitian ini, secara statistik BMI yang diklasifikasikan menjadi *underweight*, *normoweight* dan *overweight* tidak berhubungan dengan angka kejadian

UKD. Martina, dkk. (2003) menyatakan bahwa *overweight* dan obesitas merupakan hal yang sering ditemukan pada DM tipe 2.¹¹ Obesitas meingkatkan resiko komplikasi mikrovaskular, berhubungan dengan peningkatan HbA1C, LDL, dan tekanan darah sistolik.

Rendahnya status edukasi pasien DM tipe 2 meningkatkan resiko terjadinya komplikasi salah satunya adalah UKD. Hal ini tertuang pada penelitian ini dan sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Tiziana (2012) yang menyatakan bahwa status sosial seseorang akan berpengaruh baik secara langsung maupun tidak langsung.¹² Komplikasi mikroangiopati dan makroangiopati memperburuk keadaan aterosklerosis pada penderita DM tipe 2, menyebabkan terjadinya PAD; OR=10,51, $p<0,05$, dimana gejalanya antara lain nyeri saat istirahat; OR=12,70, $p<0,05$, klaudikasio; OR=9,12, $p<0,05$. Pada penelitian ini, anemia didapatkan pada 37,5% pasien dengan UKD, dibandingkan dengan hanya ditemukan 12,9% pada pasien tanpa UKD. Chuan, dkk. (2016) bahkan mencatat insidensi anemia pada pasien UKD adalah 59,3% - 61,8%.¹³

Pada penelitian ini, distribusi genotipe polimorfisme gen -1562C>T (CC, TC, TT) dari gen MMP-9 adalah 65,6%, 34,4% dan

0% pada pasien dengan UKD, 38,6%, 56,4% dan 5,0% pada pasien tanpa UKD. K Singh, dkk (2013) dalam penelitiannya menunjukkan distribusi gen (CC, TC, TT) dari gen MMP-9 pada pasien DM tipe 2 dengan UKD adalah 63,3%, 35,1% dan 1,5%.⁷ Sedangkan distribusi gen tersebut pada penelitian Feng S, dkk. (2016) adalah 60,1%, 22,0%, dan 17,9%.⁹ Genotipe polimorfisme +832A>G pada penelitian ini (AA, AG, GG) adalah 19,8%, 40,6% dan 39,6% pada UKD, sedangkan pada penderita DM tipe 2 tanpa UKD adalah 14,9%, 48,2% dan 34,5%.

Pada analisis bivariat dengan uji regresi logistik, pada gen MMP-9 -1562C/T dengan genotipe TC, didapatkan OR=0,35 sehingga dapat dikatakan sebagai faktor pencegah bila dihubungkan dengan insidensi UKD. Apabila dicari hubungan antara genotipe TC dengan insidensi UKD, maka didapatkan suatu hubungan yang signifikan $p=0,001$ ($p<0,05$). Hal ini senada dengan penelitian yang dilakukan oleh Zhang, dkk. (2015) dimana didapatkan OR=0,42 dan nilai $p=0,0006$ ($p<0,05$).⁸ Singh, dkk. (2013) menyatakan bahwa peningkatan alel T mengakibatkan terjadinya luka kronis dan terhambatnya proses penyembuhan luka.⁷ McLennan, dkk. menyatakan bahwa terjadi peningkatan ekspresi protein dari MMP-9

pada percobaan hewan coba (*diabetic baboon*).⁷ Yager, dkk. dan Chen, dkk. melaporkan terjadi peningkatan kadar protease (MMP-9) pada cairan luka pada penderita UKD.⁷ Liu, dkk. melaporkan terjadinya peningkatan MMP-9 dan peningkatan rasio MMP-9 dan TIMP 1 yang menyebabkan penyembuhan luka terhambat.⁷

Pada masa yang akan datang diharapkan penelitian ini dapat digunakan oleh para peneliti selanjutnya dan para klinisi dalam pemanfaatan polimorfisme gen MMP-9 -1562C>T genotip TC sebagai faktor pendorong penyembuhan ulkus penderita UKD.

Simpulan

Dari hasil penelitian ini didapatkan distribusi Alel C pada pasien DM tipe 2, dengan maupun tanpa UKD, lebih banyak dibandingkan Alel T. Polimorfisme gen MMP-9 -1562C>T Genotip TC memiliki perbedaan yang signifikan secara statistik, dan merupakan faktor pencegah dalam terjadinya UKD sehingga proses penyembuhan luka pada penderita UKD di RSCM menjadi lebih baik.

Daftar Referensi

1. Boulton AJ. The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(Suppl. 1):S3–6.
2. Setacci C, de Donato G, Setacci F, Chisci E. Diabetic patients: epidemiology and global impact. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2009;50(3):263–73.
3. Brem H, Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *J Clin Invest.* 2007;117:1219–22.
4. Gibson D, Cullen B, Legerstee R, Harding KG, Schultz G. MMPs made easy. *Wounds International.* 2009;1(1):1-6
5. LeBert DC, Squirrell JM, Rindy J, Broadbridge E, Lui Y, et al. Matrix metalloproteinase 9 modulates collagen matrices and wound repair. *Development.* 2015;142(12):2136-46.
6. Liu Y, Min D, Bolton T, Nube V, Twigg SM, et al. Increased matrix metalloproteinase-9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care.* 2009;32(1):117-9.
7. Singh K, Agrawal NK, Gupta SK, Singh K. A functional single nucleotide polymorphism - 1562c>t in the matrix metalloproteinase-9 promoter is associated with type 2 diabetes and diabetic foot ulcers. *International Journal of Lower Extremity Wounds.* 2013;12(3):199-204.
8. Zhang Z, Wu X, Cai T, Gao W, Zhou X, et.al. Matrix metalloproteinase 9 gene promoter (rs 3918242) mutation reduces the risk of diabetic microvascular

- complications. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(7):8023-33.
9. Feng S, Ye G, Bai S, Wei H, Liao X, et al. Matrix metalloproteinase-9-1562C/T gene polymorphism is associated with diabetic nephropathy. *Biomed Research International*. 2016:1-6.
 10. Center for Disease Control and Prevention (CDC). National diabetes statistics report: estimates of diabetes and its burden in the united states. National Center for chronic disease prevention and health promotion. 2014.
 11. Tomic M, Poljicanin T, Pavlic-Renar I, Metelko Z. Obesity - a risk factor for microvascular and neuropathic complications in diabetes?. *Diabetologia Croatica*. 2003;32(2):73-8
 12. Leone T, Coast E, Narayanan S, de Graft Aikins A. Diabetes and depression comorbidity and socio-economic status in low and middle income countries (LMICs): a mapping of the evidence. *Globalization and Health*. 2012;8(39):1-10.
 13. Chuan F, Zhang M, Yao Y, Tian W, He X, et al. Anemia in patients with diabetic foot ulcer: prevalence, clinical characteristics, and outcome. *International J Low Extrem Wounds*. 2016;15(3):220-6.

ISSN: 0216-0951 J Bedah Indonesia. 2019;47:57-68

Penulis Korespondensi: Dedy Pratama dedygpratama@yahoo.com

Daftar Tabel

Tabel 1. Analisis univariat karakteristik demografi dan klinis penderita DM tipe 2 di RSCM

Variabel	UKD (+)		UKD (-)		Total	
	n=96		n=101		n=197	
	n	%	N	%	N	%
Umur (tahun)						
≥ 70	8	8.3	6	5.9	14	7.1
60 – 69	29	30.2	23	22.8	52	26.4
50 – 59	39	40.6	53	52.5	92	46.7
< 50	20	20.8	19	18.8	39	19.8
Mean	56.34		55.49		55.90	
SD	8.94		8.48		8.70	
Median	56.50		56.00		56.00	
Min	34		35		34	
Maks	74		77		77	
Jenis Kelamin						
Laki-laki	48	50.0	49	48.5	97	49.2
Perempuan	48	50.0	52	51.5	100	50.8
Pekerjaan						
PNS	15	15.6	23	22.8	38	19.3
Non PNS	81	84.4	78	77.2	159	80.7
Pendidikan						
SD	16	16.7	15	14.9	31	15.7
SMP	34	35.4	13	12.9	47	23.9
SMA	38	39.6	43	42.6	81	41.1
PT	8	8.3	30	29.7	38	19.3
Suku	70	72.9	74	73.3	144	73.1

Artikel Penelitian

Jawa	21	21.9	23	22.8	44	22.3
Sumatera	5	5.2	4	4.0	9	4.6
Lain-lain						
Gaji						
< 3.000.000	72	75.0	64	63.4	136	69.0
3 – 5 juta	18	18.8	32	31.7	50	25.4
> 5.000.000	6	6.2	5	5.0	11	5.6
Lama Sakit DM						
≥ 10	52	54.2	46	45.5	98	49.7
5 – 9	24	25.0	28	27.7	52	26.4
< 5	20	20.8	27	26.7	47	23.9
Mean	10.95		9.80		10.36	
SD	7.74		7.21		7.48	
Median	10.00		8.00		9.00	
Min	1		1		1	
Maks	30		32		32	
BMI						
Underweight	20	20.8	23	22.8	43	21.8
Normoweight	58	60.4	57	56.4	115	58.4
Overweight	18	18.8	21	20.8	39	19.8
Neuropati						
Ya	90	93.8	62	61.4	152	77.2
Tidak	6	6.2	39	38.6	45	22.8
Rest pain						
Ya	33	34.4	4	4.0	37	18.8
Tidak	63	65.6	97	96.0	160	81.2
Merokok						
Ya	55	57.3	31	30.7	86	43.7
Tidak	41	42.7	70	69.3	111	56.3

Hipertensi

Ya	58	60.4	37	36.6	95	48.2
Tidak	38	39.6	64	63.4	102	51.8

PAD

Ya	54	56.2	11	10.9	65	33.0
Tidak	42	43.8	90	89.1	132	67.0

Tabel 2. Hubungan genotipe MMP-9 (-1562C>T) dan (+836A>G) pada penderita DM tipe 2 dengan UKD dan tanpa UKD

Gen	Polimorfisme	UKD (+)		UKD (-)		OR	95% CI	p*	
		n=96		n=101					
		n	%	N	%				
MMP-9	-1562C>T	TT	0	0.0	5	5.0	–	–	0.999
		TC	33	34.4	57	56.4	0.35	0.19 – 0.64	0.001
		CC	63	65.6	39	38.6	Ref		
MMP-9	+836A>G	GG	38	39.6	30	29.7	1.00	0.43 – 2.29	1.000
		AG	39	40.6	56	55.4	0.55	0.24 – 1.21	0.138
		AA	19	19.8	15	14.9	Ref		

*Logistic regression;