

**KORELASI ANTARA KADAR sPLA₂ TIPE IIA PLASMA DENGAN RISIKO
KOMPLIKASI PADA DIABETES MELITUS TIPE 2**

Harli Amir Mahmudji, R. Bowo Pramono, Hemi Seniorita, M. Robikhul Ikhsan

SUB BAGIAN ENDOKRIN - PENYAKIT DALAM

RSUP DR. SARDJITO - YOGYAKARTA / RSJ PROF. DR. SOEROYO MAGELANG

2015

ABSTRAK

**KORELASI ANTARA KADAR sPLA₂ TIPE IIA PLASMA DENGAN RISIKO
KOMPLIKASI PADA DIABETES MELITUS TIPE 2**

Harli Amir Mahmudji, R. Bowo Pramono, Hemi Seniorita, M. Robikhul Ikhsan

Sub Bagian Endokrin - Penyakit Dalam

RSUP Dr. Sardjito - Yogyakarta / RSJ Prof. Dr. Soeroyo Magelang

Latar Belakang: Enzim fosfolipase A2 *secretory* (sPLA₂), adalah mediator inflamasi lipid, merupakan jalur patogenesis yang menghubungkan antara faktor risiko diabetes. Stratifikasi risiko merupakan variabel probabilitas 5 tahun kejadian kematian atau kejadian kardiovaskuler-ginjal (termasuk stroke, jantung koroner, gagal jantung, PVD, GGT, dan semua penyebab kematian) yaitu sebesar 2,5% pada risiko rendah, 8% pada risiko sedang, 21,5% pada risiko tinggi, dan 60% pada risiko sangat tinggi.

Metode Penelitian: Disain penelitian potong lintang kasus kontrol dengan subyek penderita DM yang kontrol di poli penyakit dalam RSJ Soeroyo Magelang tahun 2015. Dilakukan Stratifikasi risiko komplikasi dan diperiksa kadar sPLA₂.

Hasil Penelitian: Didapatkan subyek 129 pasien (dari 150 subyek yang direncanakan). Subyek dikelompokan berdasarkan kelompok kontrol, risiko rendah, sedang, tinggi, dan sangat tinggi, dan dilakukan pemeriksaan kadar sPLA₂. Berdasar analisis komparasi (*Kruskal-wallis*) kadar sPLA₂ antara kontrol dengan semua kelompok berisiko didapatkan hasil bermakna dengan $p = 0.000$ dan dari analisis korelasi (*Spearman's rho*) didapatkan hasil positif yang bermakna dengan kekuatan lemah antara kadar sPLA₂ dengan kelompok risiko ($r = 0.347, p = 0.000$).

Simpulan: Terdapat perbedaan komparasi kadar sPLA₂ antara kelompok kontrol dan risiko, serta korelasi positif antara kadar sPLA₂ dengan kelompok risiko pada penderita DM tipe 2.

Kata kunci: sPLA tipe IIA, Stratifikasi risiko, dan diabetes mellitus tipe 2

Pendahuluan

Diabetes mempunyai banyak fenotip akibat dari interaksi kompleks antara faktor genetik, epigenetik, perinatal, pola hidup, Sosioekonomi, dan faktor lingkungan yang mempengaruhi neurohormonal, metabolik, dan jalur sinyal sel. Perubahan metabolik akan dipengaruhi faktor risiko seperti obesitas, hipertensi, dislipidemi, dan inflamasi, yang berdampak pada kerusakan vaskuler dan saraf¹.

Parameter stratifikasi adalah faktor risiko konvensional yang diadaptasi dari panduan internasional, seperti merokok, hipertensi (tekanan darah $\geq 130/80$ mmHg), dislipidemi (LDL ≥ 100 mg/dl, trigliserid puasa ≥ 203 mg/dl, HDL $< 38,6$ mg/dl, dan atau sedang dalam pengobatan anti lipid), rasio albumin : kreatinin urin (ACR) > 2.5 mg/mmol pada laki-laki dan > 3.5 mg/mmol pada wanita, kontrol gula darah buruk (HbA1C $\geq 8\%$), obesitas didefinisikan dengan IMT ≥ 27.5 kg/m² dan atau obesitas sentral (lingkar perut ≥ 80 cm pada wanita, dan ≥ 90 pada pria), adanya risiko kaki diabetik, dan retinopati diabetik. Risiko kaki diabetik didefinisikan dengan terdapatnya dua atau lebih dari tiga kondisi, yaitu neuropati sensorik, perubahan kulit pada kaki, dan deformitas pada kaki. Semua parameter ini menunjukkan prediksi diabetes dan vaskuler. Target ABC didefinisikan dengan A1c $< 7\%$, Tekanan darah (BP) $< 130/80$ mmHg, dan LDL < 100 mg/dl².

Enzim sPLA₂ merupakan penghubung patogenesis arterosklerosis pada diabetes tipe 2^{8,9,10,11} dan merupakan penghubung proses degeneratif akibat proses peningkatan oksidasi dan respon inflamasi pada organ target¹². Berdasar patogenesis tersebut dimungkinkan adanya hubungan antara kadar sPLA₂ tipe IIA plasma dengan variable faktor risiko pada diabetes melitus tipe 2.

Metode Penelitian

Penelitian dilakukan dengan rancangan potong lintang, kasus kontrol, data primer dan sekunder, deskriptif analitik stratifikasi risiko pada penderita DM tipe 2. Penelitian dilakukan di poliklinik penyakit dalam RSJ. Prof. Dr. Soeroyo Magelang mulai bulan Januari 2015 – Mei 2015. Kriteria inklusi adalah penderita DM tipe 2 usia lebih dari 18 tahun dan menyetujui *informed consent*. Pengambilan sampel secara *consecutive sampling*.

berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria eksklusi adalah penderita dengan tanda klinis, dan laboratorium menunjukkan infeksi, sedang menderita penyakit akut, terdapat penyakit inflamasi (demam reumatik, eritema nodosum, artritis reumatoid, artritis kronik, spondilitis ankilosa, psoriasis, vaskulitis sistemik, reumatika polimialgia, penyakit Reiter, diare kronis, lupus eritematosus sistemik (LES), dan skleroderma.

Besar Sampel

Penghitungan besar sampel dengan menggunakan asumsi besar sampel untuk analisis korelasi. Hasil perhitungan diperoleh jumlah sampel 30. Pada penelitian ini diambil 30 sampel untuk tiap kelompok sehingga didapatkan sampel 150.

Analisis Hasil Penelitian

Data karakteristik subyek disajikan sebagai proporsi, rerata (*mean*) dan simpang baku. Analisis normalisasi data dengan uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* dan *shapiro wilk* dan didapatkan hasil data tidak terdistribusi normal. Dilakukan uji komparasi lebih dari dua variabel antara kontrol dan risiko dengan metode *Kruskal Wallis*. Kemudian dari analisis komparatif tersebut dilakukan uji *post hoc* antar kelompok dengan analisis komparasi *Mann-whitney test*. Analisis korelasi antara kadar sPLA₂ tipe IIA plasma dengan stratifikasi risiko menggunakan analisis *spearman rho*.

Hasil Penelitian

Dari 150 subyek yang sudah dilakukan assessment risiko yang hadir saat pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan sPLA₂ adalah 129 . Dari jumlah tersebut didapatkan kelompok kontrol sebesar 30, risiko rendah 16, risiko sedang 30, tinggi 30, dan sangat tinggi 23.

Tabel 1. Kadar sPLA tipe IIA pada tiap Kelompok kontrol dan risiko

Stratifikasi Risiko	n	Means Trans_spla	Std. Error	Std. Deviasi	95% CI
Kontrol	30	3.4512	0.04544	0.24890 (2.99 – 4.13)	3.3583 – 3.5441
Rendah	16	3.6662	0.06093	0.24372 (3.25 – 4.04)	3.5363 – 3.7961
Sedang	30	3.6961	0.04495	0.24618 (3.15 – 4.29)	3.6042 – 3.7881
Tinggi	30	3.7489	0.5737	0.31422 (3.31 – 4.51)	3.6316 – 3.8662
Sangat Tinggi	23	3.7883	0.07500	0.35970 (3.23 – 4.51)	3.6327 – 3.9438

Tabel 2. Hasil uji statistic

Stratifikasi Risiko	Means Rank sPLA*)	Asymp. Sig. p<0.05	Uji Post Hoc **) p < 0.05				Uji korelasi Spearman's rho	
			Rendah	Sedang	Tinggi	Sangat Tinggi	Sig (2 tailed)	rho
Kontrol	37.83	0.000	0.009	0.000	0.000	0.000	0.000	0,347
Rendah	68.19			0.890	0.556	0.384		
Sedang	72.07				0.923	0.484		
Tinggi	73.60					0.628		
Sangat Tinggi	77.78							

*) Kruskal-Wallis ; **) Mann-Whitney U

Pembahasan

Salah satu patogenesis penghubung komplikasi pada diabetes adalah melalui mediasi inflamasi. Diabetes berperan dalam akselerasi arterosklerosis, dan arterosklerosis merupakan penyakit inflamasi¹⁶. Faktor inflamasi kronik sebagai salah faktor patogenesis komplikasi baik vaskuler ataupun non vaskuler berhubungan erat dengan peran enzim fosfolipase A2, yang dipicu oleh sitokin, dan peran siklooksigenasi 2 didapatkan meningkat pada target organ. Peran COX-2 ini juga diperantai oleh aktivitas enzim fosfolipase A2¹⁷.

Pada penelitian ini berusaha melihat keterkaitan MIL tersebut sebagai patogenesis penghubung beberapa faktor risiko pada pasien DM, dan didapatkan korelasi positif derajat lemah antara kadar sPLA tipe IIA plasma dengan stratifikasi faktor risiko sebagai manifestasi probabilitas terjadinya komplikasi.

Simpulan

Terdapat perbedaan komparasi kadar sPLA2 antara kelompok kontrol dan risiko, serta korelasi positif antara kadar sPLA2 dengan kelompok risiko pada penderita DM tipe 2.

Saran

Skor prediktor merupakan perangkat yang mudah dan murah yang terbukti dapat membantu dalam pencegahan komplikasi diabetes sehingga dalam penanganannya akan membantu secara klinis di tempat kerja. Sehingga dengan adanya hipotesis tersebut kita dapat

membuat beberapa skor predictor lain. Diperlukan penelitian dalam penetapan nilai normal sPLA pada populasi di Indonesia.

Ucapan terima kasih kepada keluarga orang tua, istri, dan anak, seluruh guru-guru kami, manajemen RSJ Soeroyo, dan kepada asisten penelitian kami. Semoga amal ibadah yang tersebut diatas InsyaAllah diterima oleh Allah SWT.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chan J, So W, Ma R, Tong P, Wong R, and Yang X, 2011. The Complexity Of Vascular And Non-Vascular Complication Of Diabetes : The Hongkong Diabetes Registry (HKDR). *Curr Cardiovasc Risk Rep* 5. Pp : 230 – 39.
2. SO WY, Raboca J, Sobrepena L, Yoon KN, Deerochanawong C, Ho LT, Himathongkam T, Tong P, Lyubomirsky G, Ko G, Nan H, and Chan J, 2011. Comprehensive Risk Assessments Of Diabetic Patients From Seven Asian Countries : The Joint Asia Diabetes Evaluation (JADE) Program. *Journal Of Diabetes* 3. Pp : 109-18
3. Six, D.A. & Dennis, 2000. The Expanding Superfamily of Phospholipase A₂ Enzymes : Classification and Characterization. *Biochim. et Biophys. Acta.*; (1488): 1-19.
4. Barzilay, J.I. & Freedland, E.C, 2003. Inflammation and Its Relationship to Insulin Resistance, Type 2 Diabetes Mellitus, and Endothelial Dysfunction. *Metabolic Syndrome And Related Disorder* 1; (1): 55-64.
5. Helmersson, J., Vessby, B., Larsson, A. & Basu, S., 2004. Association of Type 2 Diabetes With Cyclooxygenase-Mediated Inflammation and Oxidative Stress in an Elderly Population. *Circulation*; (109): 1729-34.
6. Imboden, J., Goodwin, J.S., Davis, J. & Wofsy, D. 2003. Immunosuppressive, Antiinflammatory, and Immunomodulatory Therapy. *Dalam* Parslow, T.G., Stites, D.P., Terr, A.I. & Imboden, J. (Eds) *Medical Immunology* 10th (ed). McGraw-Hill: 744-60.
7. Sun, G.Y., Xu, J., Jemsem, M.D. & Simonyi, A. 2004. Phospholipase A₂ in The Central Nervous System : Implication For Neurodegenerative Disease. *J. Lipid Res.*; (45): 205-13.
8. Natarajan, R. & Nadler, J.L., 2004. Lipid Inflammatory Mediator in Diabetic Vascular Disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*; (24): 1542-48.
9. Farooqui, A.A. & Horrocks, L.A., 2006. Phospholipase A₂-Generated Lipid Mediators in the Brain : The Good, The Bad, and The Ugly. *Neuroscientist* 12; (3): 245-60.