

HUBUNGAN MATRIXMETALLOPROTEINASES-9 DAN THROMBOSPONDIN-1 DENGAN TEKANAN DARAH PADA ANAKDENGAN RIWAYAT BERAT LAHIR RENDAH

Adrian Umboh¹, Rocky Wilar¹, Janno Bernadus²

¹Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam ratulangi

²Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam ratulangi

Abstract

Disorders of endothelial function that occur in low-weight infants can result in increased levels of Metallo proteinases-9 (MMP-9) and Thrombospondin-1 (TSP-1) and are associated with increased blood pressure. MMP-9 is a family of endopeptidaseszinc-dependent that is responsible for tissue remodeling, both physiological and pathophysiological. The purpose of this study was to see the relationship between MMP-9 and TSP-1 with birth weight and blood pressure in children with a history of low birth weight. This study was a correlational observational analytic with cross sectional approach, namely by looking at the relationship between MMP-9 and TSP-1 levels with birth weight and blood pressure. This research was conducted from April to October 2018 at RSUP Prof. Dr. R. D Kandou Manado, North Sulawesi in children aged 7-9 years with a history of low birth weight. Blood pressure is measured by sfigmano meter. Inclusion criteria are children in good health with good nutritional status, having birth weight records in medical records, and parents willing to sign informed consent. Exclusion criteria were children in sick condition, taking drugs in 2 weeks before the study, obesity and suffering from kidney disease. MMP-9 levels measured by the enzyme-linked Quantikine Human MMP-9 method and TSP-1 levels were measured by the R & D System human thrombospondin-1 immunosorbent assay method.

Keywords: Metallo proteinases-9 Matrix, Thrombospondin-1, low birth weight, blood pressure

Abstrak

Gangguan fungsi endotel yang terjadi pada bayi berat lahi rrendah dapat mengakibatkan terjadinya meningkatnya kadar Matrix Metallo proteinases-9 (MMP-9) dan Thrombospondin-1(TSP-1) serta berhubungan dengan peningkatan tekanan darah. MMP-9 adalah keluarga dari endopeptidaseszinc-*dependent* yang bertanggungjawab untuk remodeling jaringan, baik fisiologis maupun patofisiologis. Tujuan penelitian ini untuk Melihat hubungan MMP-9 danTSP-1 dengan berat badan lahir dan tekanan darah pada anak dengan riwayat berat lahir rendah. Penelitian ini bersifat observasional analitik korelatif dengan pendekatan potong lintang yaitu dengan melihat hubungan kadar MMP-9 dan TSP- 1 dengasn berat lahir dan tekanan darah. Penelitian ini dilakukan mulai bulan April sampai Oktober 2018 pada RSUP Prof. Dr. R. D Kandou Manado, Sulawesi Utara pada anak usia7-9 tahun dengan riwayat berat lahir rendah. Tekanan darah diukur dengan sfigmano meter. Kriteria inklusi adalah anak dalam keadaan sehat dengan status gizi baik, memiliki catatan berat lahir dalam rekam medis, dan orang tua bersedia untuk menanda tangani informed consent. Kriteria eksklusi adalah anak dalam kondisi sakit, mengkonsumsi obat- obatan dalam 2 minggu sebelum penelitian, obesitas dan menderita penyakit ginjal. Kadar MMP-9 diukur dengan metode *Human MMP-9 enzyme-linked Quantikine* dan kadar *TSP-1 diukur* dengan metode *R&D System human thrombospondin-1 immunosorbent assay kit*.

Katakunci: Matrix Metallo proteinases-9, Thrombospondin-1, berat lahir rendah,tekanan darah

Pendahuluan

Berat lahir rendah (BLR) sampai saat ini masih menjadi masalah kesehatan masyarakat di banyak negara, karena dianggap menjadi salah satu faktor penyebab kematian bayi.¹ Bayi berat lahir rendah (BBLR) dapat dibedakan atas bayi yang dilahirkan prematur, dan bayi yang mengalami pertumbuhan janin terhambat (PJT).²

Menurut WHO, di seluruh dunia lahir sekitar 20 juta bayi dengan BLR dan 19 juta diantaranya lahir di beberapa negara berkembang dengan angka insiden antara 11-31%.³ Angka kejadian BBLR di Indonesia berkisar 11.5 %. Di RSUP Prof. dr. R.D. Kandou Manado pada tahun 2003 dilaporkan jumlah BBLR sebesar 10.83% dan 37.70% nya adalah bayi pertumbuhan janin terhambat.⁴

Matrix metalloproteinases-9 (MMP-9), merupakan salah satu dari keluarga MMP yang paling banyak diteliti, mengatur proses renovasi patologis yang melibatkan peradangan pada penyakit kardiovaskular.^{5,6}

Thrombospondin-1 (TSP-1) adalah suatu protein matrikselular yang teridentifikasi pertama kali pada matriks ekstraseluler pada saat terjadinya cedera sel.⁷⁻⁹

Penelitian yang memaparkan hubungan antara kadar MMP-9 dan kadar TSP-1 terhadap tekanan darah pada anak dengan riwayat berat lahir rendah kecil masa kehamilan belum banyak dilaporkan dan khususnya di Indonesia belum pernah dilakukan, sehingga diperlukan peneliti ingin meneliti hubungan antara MMP-9 dan TSP-1 dengan tekanan darah pada anak dengan riwayat berat lahir rendah.

Penelitian ini bertujuan untuk Untuk menganalisis hubungan kadar serum MMP-9 dan TSP-1 dengan tekanan darah pada anak dengan riwayat berat lahir rendah.

Metode Penelitian

Rancangan penelitian ini adalah observasional analitik korelatif dengan pendekatan potong lintang yaitu dengan melihat hubungan kadar MMP-9 dan TSP-1 dengan berat lahir dan tekanan darah. Penelitian ini dilakukan mulai bulan April sampai Oktober 2018 pada RSUP Prof. Dr. R. D Kandou Manado, Sulawesi Utara. Subjek penelitian adalah anak usia 7-9 tahun dengan riwayat berat lahir rendah. Tekanan darah diukur dengan sfigmometer. Kriteria inklusi adalah anak dalam keadaan sehat dengan status gizi baik, memiliki catatan berat lahir dalam rekam

medis, dan orang tua bersedia untuk menanda tangani informed consent.

Kriteria eksklusi adalah anak dalam kondisi sakit, mengkonsumsi obat- obatan dalam 2 minggu sebelum penelitian, obesitas dan menderita penyakit ginjal. Kadar MMP-9 diukur dengan metode *Human MMP-9 enzyme-linked Quanti kini nedan kadarTSP-1 diukur dengan metode R&D System human thrombospondin- limmunosorbent assay kit*. Data disajikan secara deskriptif dan analitik. Analisis data dengan uji korelasi Pearson dan uji regresi linear. p nilai <0,05 dianggap signifikan dan diolah dengan SPSS versi 22.

Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan mulai bulan April sampai Oktober 2018 pada anak-anak usia 7-9 tahun yang dilahirkan di RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou. Data diambil dari rekam medis. Didapatkan anak-anak yang lahir tahun 2008-2010 sebanyak 291 anak dengan riwayat BLR (neonatus cukup bulan kecil masa kehamilan). Selama periode penelitian diperoleh sampel 86 anak BLR KMK yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta mendapat persetujuan dari orang tua diikutsertakan dalam penelitian.

Variabel	Statistik	n= 45
TSP-1 (ng/dL)	Rerata	257,95
	SD	67,13
	Median	222,34
	IK 95%	(237,78- 278,12)
	Minimum	184,14
	Maksimum	419,94
TD Sistolik (mmHg)	Rerata	102,89
	SD	9,91
	Median	100,0
	IK 95%	(99,91- 105,87)
	Minimum	90,0
	Maksimum	120,0
TD Diastolik (mmHg)	Rerata	68,56
	SD	8,02
	Median	70,0
	IK 95%	(66,15-70,97)
	Minimum	60,0
	Maksimum	80,0

Variabel	Statistik	n= 41
MMP-9 (ng/mL)	Rerata	61,51
	SD	10,86
	Median	58,40
	Minimum	43,30
	Maksimum	61,51
	TD Sistolik (mmHg)	Rerata
SD		7,49
Median		100,0
Minimum		90,0
Maksimum		115,0
TD Diastolik (mmHg)		Rerata
	SD	5,93
	Median	65,0
	Minimum	60,0
	Maksimum	80,0

Hasil analisis hubungan antara berat badan lahir dengan kadar TSP-1 yang dianalisis dengan uji koefisien korelasi Pearson dan regresi linier diperoleh persamaan:

$Y = 961,06 - 0,355X$ dengan $r = -0,784$ dan $p < 0,0001$ (Tabel 3). Secara grafik hubungan kedua variabel dapat dilihat pada gambar Hasil analisis korelasi dan regresi.

Model	Koefisien Regresi	Koefisien Korelasi	Uji t	Kemaknaan
Konstanta	961,06	-	11,294	$p < 0,0001$
TSP-1	-0,355	$r = -0,784$	-8,285	$p < 0,0001$

Pada penelitian ini didapati ada hubungan positif antara tekanan darah sistolik pada anak dengan riwayat BLR KMK dengan kadar TSP-1 yang bermakna secara statistik ($r = 0,718$, $p < 0,0001$). Terdapat hubungan positif bermakna antara tekanan darah disistolik pada anak dengan riwayat BLR KMK dengan TSP-1 yang bermakna secara statistik ($r = 0,670$, $p < 0,0001$).

Hasil penelitian ini didapatkan bahwa kadar TSP-1 berkontribusi terhadap berkembangnya kejadian hipertensi pada anak riwayat BLR KMK. Adanya kekakuan pada dinding arteri oleh karena berbagai macam mekanisme telah dipaparkan, termasuk disfungsi endotel, *nephron underdosing*, angiogenesis, stress oksidasi dan TGF- β 1.

Gangguan angiogenesis menyebabkan tidak berkembangnya sistem mikrosirkulasi dan merupakan predisposisi terjadinya hipertensi. Adanya peningkatan faktor

inhibitor angiogenesis seperti TSP-1 dapat menyebabkan terjadi pengurangan proses angiogenesis yang berakibat menurunnya densitas arteri dan kapiler yang dapat menyebabkan hipertensi.²¹

Bayi dengan riwayat berat lahir rendah akan menghasilkan peningkatan faktor antiangiogenik seperti TSP-1 yang merupakan molekul paling tinggi meningkat seperti penemuan oleh Ligi dkk.^{18,35} Penelitian oleh Kang dkk, melaporkan tingginya konsentrasi kadar serum TSP-1 berhubungan dengan kejadian apoptosis daripada sel-sel glomerulus akan menyebabkan terjadinya hipertensi di kehidupan selanjutnya atau pada usia muda seiring dengan bertambahnya usia.⁵⁴

Kadar TSP-1 yang meningkat dalam darah menyebabkan terjadinya hambatan pada NO sehingga menyebabkan terjadinya vasokonstriksi pembuluh darah. Peningkatan tekanan darah pada penelitian ini secara

statistik bermakna dengan $p < 0,0001$. Hal ini serupa dengan penelitian oleh Bauer dkk⁵⁵, yang meneliti tentang TSP-1 dalam darah pada hewan percobaan. Dimana dengan meningkatnya kadar TSP-1 maka terjadi peningkatan tekanan darah dengan $p < 0,001$. Tekanan darah pada hewan percobaan ini menggunakan *telemetric transducer* yang diimplan.

Penelitian lainnya di Maryland tentang kadar TSP-1 pada hewan percobaan mendapatkan bahwa semakin tinggi kadar TSP-1 maka terdapat peningkatan tekanan darah distolik dan *mean arterial pressure* (MAP). Hal ini menunjukkan bahwa integritas dinding kapiler pembuluh darah secara langsung dipengaruhi oleh kadar TSP-1 yang beredar dalam darah. Dimana $p < 0,005$.⁵⁶

Simpulan

ditarik kesimpulan akhir pada penelitian ini, yaitu :

- Semakin rendah berat badan lahir maka semakin tinggi kadar MMP-9.
- Didapatkan hubungan antara MMP-9 dan peningkatan tekanan darah.
- Anak dengan riwayat berat lahir rendah memiliki kadar TSP-1 yang meningkat.
- Semakin tinggi kadar TSP-1 maka semakin tinggi level tekanan darah

pada anak dengan riwayat BLR KMK.

Daftar Pustaka

1. United Nations Children's Fund and World Health Organization Low Birthweight: Country, regional and global estimates.2004.
2. Goldenberg RL, Culhane JF.Low birth weight in the United States. Am J Clin Nutr.2007;85:584-90.
3. Lackland DT, Egan BM, Ferguson PL. Low birth weight as a risk factor for hypertension.J Clin Hypertens.2003;5(2):133-6.
4. Hartanto S, Mustadjab I.Profil bayi berat lahir rendah di ruang bayi RSUP Manado.Dalam: Abstrak PIT IKA 11-IDAI: 12-14 Juli 2004; Batam:342.
5. Brenner BM, MacKenzie HS. Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease. Kidney Int.1997;52:124-7.
6. Sesso R, Franco MC.Abnormalities in metalloproteinase pathways and IGF-I axis: a link between birth weight, hypertension, and vascular damage in childhood.Am J Hypertens.2010;23(1):6-11.
7. Isenberg JS, Wink DA, Roberts DD. Thrombospondin-1 antagonizes nitric oxide Stimulated vascular smooth muscle cell response. Cardiovascular Res.2006;71;785-93.
8. Andhaweera PH, Dekker A, Thompson SD, North RA, Mccowan ME, Roberts CT. A functional variant in the thrombospondin 1 gene and the risk of small for gestational age infants. Thromb Homeost.2011;9:2221-2228.
9. Damanik SM.Klasifikasi bayi menurut berat lahir dan masa gestasi.Dalam: Kosim MS, Yunanto A, Dewi R, Serosa GI, Usman A, penyunting. Buku AjarNeonatologi. Edisi

1. Jakarta: Balai Penerbit IDAI; 2008. h. 11-30.
10. World Health Organization, International statistical classification of diseases and related health problems, tenth revision, WHO, Geneva. 1992.
11. Agusman IS. Retardasi pertumbuhan intrauterin dan gagal tumbuh. Dalam: Firmansyah A, Bisanto J, Nasar SS, Dwipurwantoro PG, Oswari H. PKB IKA XLII. FKUI; 22-23 Februari 1999; Jakarta. Balai penerbit FKUI, 1993.
12. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Indonesia Tahun 2007. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI. Jakarta. 2008.
13. Barker DJ. , Winter BD, Osmund C, Margetts, B, and Simmond SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989;2(8663): 381383.
14. Weiss NS, Hamill PV, Dridz T. Blood pressure levels of children 6–11 years. In *Vital and Health Statistics*, , National Health Survey Number 135. 1973.
15. Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Ann Rev Cell Dev Biol*. 2001;17:463–516.
16. Halade GV, Jin YF, Lindsey ML. Matrix metalloproteinase (MMP)-9: a proximal biomarker for cardiac remodeling and a distal biomarker for inflammation. *Pharmacol Therap*. 2013;139:32–40.
17. Resovi A, Pinessi D, Chiorino G, Taraboletti G. Current understanding of the thrombospondin-1 interactome. *Matrix Biol*. 2014;37: 83-91.
18. Visner MS. Cardiovascular disease and weight at birth. *Blood J*. 2011; 118: 1439-41.
19. Zatterstrom UK, Ffelbor U, Fukai N, Olsen BR. Collagen XVIII/endostatin structure and function role in angiogenesis. *Cell structure and function*. 2000;25:97-101.
20. Frisca, Sardjono CT, Sandra F. Angiogenesis: patofisiologi dan aplikasi klinis. *JKM*. 2009;8:174-87.