



**PENGARUH METFORMIN TERHADAP FIBROSIS  
INTERSTITIAL JANTUNG DAN KESINTASAN PADA  
MENCIT PASCA-INFARK MIOKARDIUM YANG DIINDUKSI  
DENGAN ISOPROTERENOL**

**LAPORAN HASIL  
KARYA TULIS ILMIAH**

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai  
gelar sarjana strata 1 kedokteran umum**

**FARAH FIRDAUSI  
22010110130144**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
2014**

**LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI**

**PENGARUH METFORMIN TERHADAP FIBROSIS INTERSTISIAL  
JANTUNG DAN KESINTASAN PADA MENCIT PASCA-INFARK  
MIOKARDIUM YANG DIINDUKSI DENGAN ISOPROTERENOL**

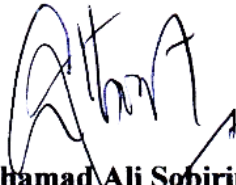
Disusun oleh

**FARAH FIRDAUSI  
22010110130144**

**Telah disetujui**

Semarang, 22 Juli 2014

**Pembimbing**



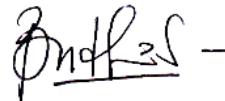
**dr. Mochamad Ali Sobirin, Ph.D  
19780613 200812 1 002**

**Ketua penguji**



**dr. Amallia Nuggetsiana S., M.Si.Med  
19821201 200812 2 002**

**Penguji**



**dr. Budhi Surastri S., M.Si.Med  
19520102 198003 2 001**

**Mengetahui,  
a.n. Dekan**

**Ketua Program Studi Pendidikan Dokter**

**dr. Erie B.P.S. Andar, Sp.BS.PAK(K)  
19541211 198103 1 014**

## PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama mahasiswa : Farah Firdausi  
NIM : 22010110130144  
Program Studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi Pendidikan  
Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro  
Judul KTI : Pengaruh Metformin terhadap Fibrosis Interstisial Jantung  
dan Kesintasan pada Mencit Pasca-Infark Miokardium  
yang Diinduksi dengan Isoproterenol

Dengan ini menyatakan bahwa:

- 1) KTI ini ditulis sendiri tulisan asli saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing
- 2) KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasi dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain
- 3) Dalam KTI ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum pada daftar kepustakaan

Semarang, 22 Juli 2014

Yang membuat pernyataan,

Farah Firdausi

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT karena atas berkat dan rahmat-Nya saya dapat menyelesaikan tugas karya tulis ilmiah ini. Penulisan karya ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Saya menyadari sangatlah sulit untuk menyelesaikan tulisan ini tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sejak penyusunan proposal sampai dengan terselesaikannya laporan hasil. Bersama ini saya menyampaikan terima kasih serta penghargaan kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk menimba ilmu di Universitas Diponegoro.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan sarana dan prasarana sehingga saya dapat menyelesaikan tugas ini dengan baik.
3. dr. Mochamad Ali Sobirin, Ph.D. selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing saya dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
4. Orang tua beserta keluarga saya yang senantiasa memberikan dukungan moral maupun material.
5. Para sahabat yang selalu memberi dukungan dalam menyelesaikan karya ini.
6. Pihak lain yang tidak mungkin disebutkan satu per satu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung.

Akhir kata, saya berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Semarang, 22 Juli 2014

Penulis

## DAFTAR ISI

Halaman Judul .....	i
Lembar Pengesahan Laporan Hasil KTI .....	ii
Pernyataan Keaslian .....	iii
Kata Pengantar .....	iv
Daftar Isi .....	v
Daftar Tabel .....	viii
Daftar Gambar .....	ix
Daftar Lampiran .....	x
Daftar Singkatan .....	xi
Abstrak .....	xiii
<i>Abstract</i> .....	xiv
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Permasalahan Penelitian .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.4 Manfaat Penelitian .....	3
1.5 Keaslian Penelitian .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Fibrosis Interstisial Jantung Pasca-Infark Miokardium .....	6
2.1.1 Infark Miokardium.....	6
2.1.2 Induksi Infark Miokardium dengan Isoproterenol .....	8
2.1.3 <i>Cardiac Remodeling</i> dan Pembentukan Jaringan Fibrosis .....	11
2.2 Metformin .....	14
2.2.1 Pengaruh Metformin Pasca-Infark Miokardium .....	14
2.2.2 Pengaruh Metformin pada Fibrosis Interstisial Jantung .....	16
<b>BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS</b>	
3.1 Kerangka Teori .....	18
3.2 Kerangka Konsep .....	19

3.3 Hipotesis .....	19
---------------------	----

## **BAB IV METODE PENELITIAN**

4.1 Ruang Lingkup .....	20
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	20
4.3 Jenis dan Rancangan Penelitian .....	20
4.4 Sampel .....	20
4.4.1 Kriteria Inklusi .....	20
4.4.2 Kriteria Eksklusi .....	21
4.4.3 Kriteria <i>Dropout</i> .....	21
4.4.4 Besar Sampel .....	21
4.5 Variabel Penelitian .....	22
4.5.1 Variabel Bebas .....	22
4.5.2 Variabel Terikat .....	22
4.6 Definisi Operasional .....	23
4.7 Cara Pengumpulan Data .....	23
4.7.1 Bahan .....	23
4.7.2 Alat .....	24
4.7.3 Jenis Data .....	24
4.7.4 Cara Kerja .....	24
4.7.4.1 Pemilihan Subjek .....	24
4.7.4.2 Perlakuan .....	24
4.7.4.3 Pembedahan .....	27
4.7.4.4 Pembuatan Preparat Histopatologi Miokardium .....	27
4.7.4.5 Pengukuran Luas Fibrosis Interstisial Miokardium .....	28
4.8 Alur Penelitian .....	30
4.9 Analisis Data .....	30
4.9.1 Analisis Komparatif .....	31
4.9.2 Analisis Kesintasan .....	32
4.10 Etika Penelitian .....	32

<b>BAB V HASIL PENELITIAN</b>	
5.1 Fibrosis Interstisial Jantung .....	33
5.2 Kesintasan .....	36
<b>BAB VI PEMBAHASAN</b> .....	37
<b>BAB VII SIMPULAN DAN SARAN</b>	
7.1 Simpulan .....	40
7.2 Saran .....	40
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	41
<b>LAMPIRAN</b> .....	49

## DAFTAR TABEL

Tabel 1	Keaslian penelitian .....	4
Tabel 2	<i>Universal classification of myocardial infarction</i> .....	7
Tabel 3	Definisi operasional .....	23
Tabel 4	Karakteristik morfometrik .....	35



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Perubahan morfologi jantung, pengecatan Masson's Trichrome .....	10
Gambar 2	Deteksi fibrosis pada jantung .....	11
Gambar 3	Patofisiologi pembentukan jaringan fibrosis interstisial pada proses <i>cardiac remodeling</i> .....	13
Gambar 4	Fosforilasi AMPK pada pemberian metformin .....	16
Gambar 5	Metformin menghambat fibrosis jantung pada mencit .....	17
Gambar 6	Kerangka teori .....	18
Gambar 7	Kerangka konsep .....	19
Gambar 8	Alur penelitian .....	30
Gambar 9	Perbandingan luas fibrosis interstisial jantung .....	34
Gambar 10	Histopatologi jantung mencit (pembesaran objektif 40x) .....	34
Gambar 11	Histopatologi jantung mencit (pembesaran objektif 40x) .....	35
Gambar 12	Analisis kesintasan .....	36

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 <i>Ethical Clearance</i> .....	49
Lampiran 2 Izin Penelitian .....	50
Lampiran 3 Sertifikat Hewan Coba .....	51
Lampiran 4 Dokumentasi Penelitian .....	52
Lampiran 5 Luaran Analisis SPSS .....	53
Lampiran 6 Biodata Mahasiswa .....	74

## DAFTAR SINGKATAN

ACE	: <i>Angiotensin converting enzyme</i>
ACE-i	: <i>Angiotensin converting enzyme inhibitor</i>
AICAR	: <i>5-Amino-4-imidazole-1-<math>\beta</math>-D-carboxamide ribofuranoside</i>
AMP	: <i>Adenosine monophosphate</i>
AMPK	: <i>Adenosine monophosphate-activated protein kinase</i>
Anova	: <i>Analysis of variance</i>
ATP	: <i>Adenosine triphosphate</i>
AVMA	: American Veterinary Medical Association
CABG	: <i>Coronary artery bypass grafting</i>
CAD	: <i>Coronary artery disease</i>
cTn	: <i>Cardiac troponin</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
ECG	: <i>Electrocardiography</i>
EKG	: <i>Elektrokardiografi</i>
ERK	: <i>Extracellular signal-regulated kinase</i>
H&E	: <i>Hematoxylin and eosin</i>
IK	: <i>Interval kepercayaan</i>
KEPK	: <i>Komisi Etik Penelitian Kesehatan</i>
LBBB	: <i>Left bundle branch block</i>
LPPT	: <i>Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu Universitas Gadjah Mada</i>
LR	: <i>Likelihood ratio</i>
LSD	: <i>Least significant difference</i>
LV	: <i>Left ventricle</i>
LVH	: <i>Left ventricular hypertrophy</i>
mRNA	: <i>Messenger ribonucleic acid</i>
NaCl	: <i>Sodium chloride</i>
p	: <i>Probability</i>

PBS	: <i>Phosphate buffer saline</i>
PCI	: <i>Percutaneous coronary intervention</i>
PCR	: <i>Polymerase chain reaction</i>
PH	: <i>Proportional hazard</i>
Post-MI	: <i>Post-myocardial infarction</i>
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
SD	: Standar deviasi
TGF- $\beta$ 1	: <i>Transforming growth factor</i>
URL	: <i>Upper reference limit</i>

## ABSTRAK

### **Latar belakang**

Pasca-infark miokardium terjadi proses *cardiac remodeling* yang mekanisme patologisnya menimbulkan gangguan kontraktilitas terutama pada ventrikel kiri. Proses ini merupakan penentu utama terjadinya gagal jantung. Metformin diketahui memiliki efek proteksi terhadap jantung melalui aktivasi *adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK). Meskipun begitu, masih sedikit penelitian terpublikasi mengenai pengaruh metformin pasca-infark miokardium yang diinduksi dengan isoproterenol.

### **Tujuan**

Mengetahui pengaruh metformin terhadap luas fibrosis interstisial miokardium dan kesintasan pada mencit pasca-infark miokardium yang diinduksi isoproterenol.

### **Metode**

Mencit Swiss betina dibagi ke dalam 4 kelompok ( $n = 11$ ), yaitu kontrol, isoproterenol (10 mg/kg/hari untuk induksi infark miokardium), metformin (300 mg/kg/hari), dan isoproterenol-metformin. Isoproterenol diberikan melalui injeksi subkutan selama 2 hari dan metformin diberikan secara per oral selama 28 hari selanjutnya.

### **Hasil**

Isoproterenol mampu meningkatkan luas fibrosis interstisial jantung sebesar 61,44% ( $p < 0,0001$ ). Pemberian metformin mampu menurunkan luas fibrosis mencapai 62,21% ( $p < 0,0001$ ) pada kelompok isoproterenol-metformin. Model hewan coba ini belum cukup adekuat untuk menilai kesintasan meskipun terdapat peningkatan *survival rate* sebesar 18,2% pada kelompok infark miokardium yang diberi metformin.

### **Simpulan**

Metformin mampu menurunkan luas fibrosis interstisial miokardium pada mencit pasca-infark miokardium yang diinduksi dengan isoproterenol. Pengaruh metformin terhadap kesintasan mencit belum dapat diketahui.

### **Kata kunci**

pasca-infark miokardium, *cardiac remodeling*, metformin, isoproterenol, fibrosis interstisial jantung, kesintasan

## ABSTRACT

### **Background**

*Post-myocardial infarction event, called cardiac remodeling, has some pathological mechanisms to cause contractility impairment especially on the left ventricle. This process is a major determinant for heart failure. Metformin is known to have cardioprotective effect via activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK). However, there were limited published studies about the effect of metformin on the interstitial fibrosis and survival in post-myocardial infarction mice induced by isoproterenol.*

### **Aims**

*To determine the effect of metformin on the interstitial fibrosis and survival in post-myocardial infarction mice induced by isoproterenol.*

### **Methods**

*Female Swiss mice were divided into four groups (n = 11) of control, isoproterenol (10 mg/kg/day for induction of myocardial infarction), metformin (300 mg/kg/day), and isoproterenol-metformin. Subsequently, isoproterenol was injected subcutaneously for two days and metformin was administered orally for the next 28 days.*

### **Results**

*We found that isoproterenol elevated interstitial fibrosis area for about 61.44% ( $p < 0.0001$ ). There was a decreasing trend (62.21%,  $p < 0.0001$ ) of fibrosis area in a metformin-given group compare to myocardial infarction group without metformin intervention. On the other hand, this experimental model was not adequate to determine the survival of mice although there was an increased survival rate (18,2%) in a metformin-given group.*

### **Conclusion**

*Metformin can decrease interstitial fibrosis area of myocardium in post-myocardial infarction mice induced by isoproterenol. Nonetheless, the effect of metformin on survival is still unknown.*

### **Keywords**

*post-myocardial infarction, cardiac remodeling, metformin, isoproterenol, interstitial fibrosis, survival*