

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Infark miokardium akut didefinisikan sebagai kematian jaringan miokardium dikarenakan iskemia berkepanjangan yang dapat ditegakkan diagnosisnya dari gejala, abnormalitas elektrokardiografi (EKG), dan enzim-enzim yang dikeluarkan. Penyakit kardiovaskular menyebabkan 12 juta kematian setiap tahunnya sehingga menduduki peringkat pertama penyebab kematian dan disabilitas di seluruh dunia. Tren yang meningkat juga terlihat di negara berkembang, menjadikannya salah satu masalah kesehatan masyarakat paling umum dewasa ini.<sup>1-3</sup>

Infark miokardium membawa dampak tidak menyenangkan baik fisik maupun psikologis.<sup>2</sup> Pasca-infark miokardium terjadi proses *cardiac remodeling*, yaitu perubahan seluler dan interstisial yang bermanifestasi pada ukuran, bentuk, dan fungsi kontraktilitas jantung setelah terjadinya jejas.<sup>4</sup> Perubahan maladaptasi pada miosit dan matriks ekstraseluler menimbulkan *remodeling* patologis pada ventrikel kiri dengan dilatasi dan gangguan kontraktilitas.<sup>5</sup> Proses ini merupakan penentu utama terjadinya gagal jantung di kemudian hari yang meningkatkan angka morbiditas termasuk adanya penurunan kapasitas fungsional, anemia, episode dekompensasi yang membutuhkan perawatan di rumah sakit, ketidakstabilan sinyal listrik pada miokardium, serta kematian dini akibat kegagalan pompa dan aritmia ventrikular.<sup>4,5</sup> Selain itu, gagal jantung juga

memperburuk kualitas hidup seseorang karena dapat memicu timbulnya depresi pada penderitanya.<sup>6</sup>

Meskipun angka kelangsungan hidup semakin membaik, angka mortalitas absolut gagal jantung tetap sebesar 50% dalam 5 tahun diagnosis.<sup>7</sup> Hal ini menyebabkan semakin pentingnya prevensi progresivitas gagal jantung terutama pada pasien pasca-infark miokardium. Meskipun telah banyak pedoman penatalaksanaan gagal jantung pasca-infark miokardium seperti penggunaan obat penghambat *angiotensin converting enzyme* (ACE-i), obat penyekat beta, serta pembedahan, kesintasan para penderitanya tidak juga mengalami perbaikan.<sup>7</sup> Hal ini memunculkan pertanyaan mengenai tatalaksana baru yang efektif bagi pasien pasca-infark miokardium.

Metformin adalah derivat biguanida yang merupakan obat lini pertama dalam penatalaksanaan diabetes tipe 2. Sebagai obat antihiperqlikemia, metformin mampu menurunkan kadar gula darah tanpa menyebabkan hipoglikemia dan mensensitisasi insulin sehingga menurunkan resistensi serta kadarnya di plasma. Pada pasien diabetes yang mengonsumsi metformin terjadi penurunan mortalitas akibat penyakit kardiovaskular.<sup>8,9</sup> Metformin juga diketahui mampu memperbaiki fungsi jantung pada infark miokardium terlepas dari efek antidiabetesnya, melalui aktivasi *adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK).<sup>10,11</sup>

Meskipun begitu, belum ada penelitian terpublikasi mengenai pengaruh metformin pasca-infark miokardium yang diinduksi isoproterenol. Oleh karena itu, peneliti ingin mengkaji pengaruh metformin terhadap fibrosis interstisial

jantung dan kesintasan pada mencit pasca-infark miokardium yang diinduksi dengan isoproterenol.

## **1.2 Permasalahan Penelitian**

Belum ada penelitian terpublikasi mengenai pengaruh metformin terhadap luas fibrosis interstisial miokardium dan kesintasan pada mencit pasca-infark miokardium yang diinduksi dengan isoproterenol sehingga dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

- 1) Apa pengaruh metformin terhadap luas fibrosis interstisial miokardium pada mencit pasca-infark miokardium yang diinduksi dengan isoproterenol?
- 2) Apa pengaruh metformin terhadap kesintasan mencit pasca-infark miokardium yang diinduksi dengan isoproterenol?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

- 1) Mengetahui pengaruh metformin terhadap luas fibrosis interstisial miokardium pada mencit pasca-infark miokardium yang diinduksi dengan isoproterenol.
- 2) Mengetahui pengaruh metformin terhadap kesintasan mencit pasca-infark miokardium yang diinduksi isoproterenol.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

- 1) Sumbangan teoritis dan metodologis bukti empiris pengaruh metformin terhadap fibrosis interstisial jantung dan kesintasan pada mencit pasca-infark miokardium yang diinduksi dengan isoproterenol.

- 2) Masukan untuk para klinisi mengenai potensi metformin terhadap fibrosis jantung dan kesintasan bagi para pasien pasca-infark miokardium.
- 3) Landasan penelitian selanjutnya, terutama mengenai efikasi metformin terhadap fibrosis interstisial jantung dan kesintasan pasca-infark miokardium.

### 1.5 Keaslian Penelitian

Penulis telah melakukan upaya penelusuran pustaka dan tidak menjumpai adanya penelitian terpublikasi yang telah menjawab permasalahan penelitian, yaitu pengaruh metformin terhadap luas fibrosis interstisial miokardium dan kesintasan pasca-infark miokardium.

Tabel 1. Keaslian penelitian

Nama peneliti	Metode penelitian	Hasil
Xiao H, et al. <sup>12</sup> Metformin attenuates cardiac fibrosis by inhibiting the TGF $\beta$ 1-Smad3 signalling pathway. Cardiovasc Res. 2010;87(3):504-513.	<b>Jenis dan desain:</b> eksperimental murni berupa <i>randomized post-test only control group design</i> . <b>Subjek:</b> mencit C57BL/6 yang diinduksi infark miokardium dengan konstriksi <i>aorta thoracalis</i> <b>Variabel bebas:</b> pemberian metformin dosis 200 mg/kg/hari dimulai pada hari ke-3 pasca-induksi infark selama 12 minggu <b>Variabel terikat:</b> persentase area fibrosis interstisial miokardium	Metformin menghambat fibrosis jantung yang diinduksi dengan <i>pressure overload</i> .
Yin M, et al. <sup>13</sup> Metformin improves cardiac function in a nondiabetic rat model of post-MI heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011;301:H549-H468.	<b>Jenis dan desain:</b> eksperimental murni berupa <i>randomized post-test only control group design</i> . <b>Subjek:</b> tikus Sprague-Dawley yang diinduksi infark miokardium dengan ligasi <i>arteria coronaria</i> <b>Variabel bebas:</b> pemberian metformin 250 mg/kg/hari dimulai pada hari ke-2 pasca-induksi infark selama 12 minggu <b>Variabel terikat:</b> persentase area fibrosis interstisial miokardium	Metformin memiliki efek protektif pada <i>cardiac remodeling</i> tikus nondiabetik yang mengalami gagal jantung pasca-infark miokardium.

Tabel 1. Keaslian penelitian (lanjutan)

Nama peneliti	Metode penelitian	Hasil
Cha H, et al. <sup>14</sup> Metformin inhibits isoproterenol-induced cardiac hypertrophy in mice. Korean J Physiol Pharmacol. 2010; 14:377-384.	<b>Jenis dan desain:</b> eksperimental murni berupa <i>post-test only control group design</i> . <b>Subjek:</b> mencit C57BL/6 yang diinjeksi isoproterenol 16 mg/kg/hari selama 1 minggu <b>Variabel bebas:</b> pemberian metformin 150 mg/kg/hari bersamaan dengan injeksi isoproterenol selama 1 minggu <b>Variabel terikat:</b> hipertrofi jantung, terutama ekspresi kolagen I dan III yang dinilai dengan <i>polymerase chain reaction (PCR)</i>	Pemberian metformin bersamaan dengan isoproterenol tidak meningkatkan ekspresi gen kolagen I dan III secara signifikan.
Gundewar S, et al. <sup>15</sup> Activation of AMPK-activated protein kinase by metformin improves left ventricular function and survival in heart failure. Circ Res. 2009;104(3):403-11.	<b>Jenis dan desain:</b> eksperimental murni berupa <i>randomized post-test only control group design</i> dan <i>cohort</i> <b>Subjek:</b> mencit C57BL/6J dengan oklusi <i>arteria coronaria sinistra</i> permanen <b>Variabel bebas:</b> pemberian metformin 125 µg/kg via injeksi intrakardium satu kali saat reperfusi dan dilanjutkan dengan injeksi intraperitoneum per hari selama 4 minggu <b>Variabel terikat:</b> luas daerah infark yang dinilai secara histopatologi dan <i>survival rate</i> pada minggu ke-4	Pemberian metformin menurunkan luas area infark secara signifikan dan meningkatkan <i>survival rate</i> sebesar 47%.

Keaslian usulan penelitian ini didasarkan atas perbedaan aspek berikut:

**Subjek:** mencit Swiss yang diinduksi infark miokardium dengan injeksi subkutan isoproterenol 10 mg/kg/hari selama dua kali dengan interval 24 jam yang kemudian dibiarkan hingga hari ke-30.

**Variabel bebas:** metformin 250 mg/kg/hari secara per oral dimulai 24 jam setelah injeksi isoproterenol terakhir selama 4 minggu.

**Variabel terikat:** luas fibrosis interstisial miokardium dan kesintasan.