



**EFEK PEMBERIAN METFORMIN TERHADAP HIPERTROFI
JANTUNG DAN KESINTASAN PADA MENCIT PASCA-
INFARK MIOKARDIUM YANG DIINDUKSI
ISOPROTERENOL**

**LAPORAN HASIL
KARYA TULIS ILMIAH**

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

**IHSAN FADILAH
22010110120066**

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

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI
EFEK PEMBERIAN METFORMIN TERHADAP HIPERTROFI
JANTUNG DAN KESINTASAN PADA MENCIT PASCA-
INFARK MIOKARDIUM YANG DIINDUKSI
ISOPROTERENOL

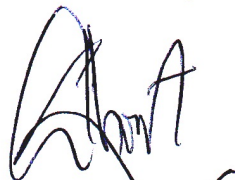
Disusun oleh

IHSAN FADILAH
22010110120066

Telah disetujui

Semarang, 22 Juli 2014

Pembimbing



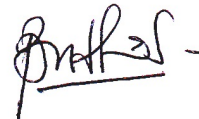
dr. Mochamad Ali Sobirin, Ph.D.
19780613 200812 1 002

Ketua Penguji



dr. Amallia Nuggetsiana S., M.Si.Med.
19821201 200812 2 004

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 : Ihsan Fadilah
NIM : 22010110120066
Program Studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi Pendidikan
Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Judul KTI : Efek Pemberian Metformin terhadap Hipertrofi Jantung
dan Kesintasan pada Mencit Pasca-Infark Miokardium
yang diinduksi 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,

Ihsan Fadilah

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
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN.....	ix
DAFTAR SINGKATAN	x
ABSTRAK.....	xii
<i>ABSTRACT</i>	xiii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Permasalahan Penelitian	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.5 Keaslian Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Hipertrofi Jantung Pasca-Infark Miokardium	9
2.1.1 Infark Miokardium.....	9
2.1.2 Infark Miokardium yang diinduksi Isoproterenol	13
2.1.3 <i>Cardiac Remodeling</i> dan Hipertrofi Jantung	15
2.2 Metformin	19
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS	
3.1 Kerangka Teori	24
3.2 Kerangka Konsep	25
3.3 Hipotesis	25
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Ruang Lingkup Penelitian.....	26

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	26
4.3 Jenis dan Rancangan Penelitian	26
4.4 Sampel	26
4.4.1 Kriteria Inklusi	26
4.4.2 Kriteria Eksklusi	27
4.4.3 Kriteria <i>Dropout</i>	27
4.4.4 Besar Sampel	27
4.5 Variabel Penelitian	28
4.5.1 Variabel Bebas	28
4.5.2 Variabel Terikat	29
4.6 Definisi Operasional	29
4.7 Cara Pengumpulan Data	29
4.7.1 Bahan	29
4.7.2 Alat	30
4.7.3 Jenis Data	30
4.7.4 Cara Kerja	31
4.7.4.1 Pemilihan Subjek	31
4.7.4.2 Perlakuan	31
4.7.4.3 Pembedahan	33
4.7.4.4 Pembuatan Preparat Histopatologi Miokardium	34
4.7.4.5 Pengukuran Luas Penampang Kardiomyosit	35
4.8 Alur Penelitian	37
4.9 Analisis Data	38
4.9.1 Analisis Komparatif	38
4.9.2 Analisis Kesintasan	39
4.10 Etika Penelitian	39
BAB V HASIL PENELITIAN	40
BAB VI PEMBAHASAN	44
BAB VII SIMPULAN DAN SARAN	49
DAFTAR PUSTAKA	50
LAMPIRAN.....	60

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian penelitian	5
Tabel 2. <i>Universal classification of myocardial infarction</i>	11
Tabel 3. Definisi operasional	29
Tabel 4. Karakteristik morfometrik	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Determinan utama keseimbangan suplai dan konsumsi oksigen miokardium	10
Gambar 2.	Perbedaan IM tipe 1 dan 2	13
Gambar 3.	Patogenesis hipertrofi dalam <i>cardiac remodeling</i>	17
Gambar 4.	Kompleks I rantai respirasi mitokondria sebagai target metformin	20
Gambar 5.	Faktor-faktor yang mempengaruhi AMPK dan efeknya terhadap jantung	22
Gambar 6.	Kerangka teori	24
Gambar 7.	Kerangka konsep	25
Gambar 8.	Alur penelitian	37
Gambar 9.	Luas penampang kardiomyosit	41
Gambar 10.	Histopatologi jantung mencit (pembesaran objektif 40×).....	41
Gambar 11.	Kurva kesintasan Kaplan-Meier	43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i>	60
Lampiran 2. Izin Penelitian	61
Lampiran 3. Sertifikat Hewan Coba.....	62
Lampiran 4. Dokumentasi Penelitian	63
Lampiran 5. Luaran Analisis Program Statistik	64
Lampiran 6. Biodata Mahasiswa	77

DAFTAR SINGKATAN

4EBP1	: <i>4E-binding protein-1</i>
µm	: mikrometer
ACE-i	: <i>Angiotensin-converting enzyme inhibitor</i>
ADP	: <i>Adenosine diphosphate</i>
AMPK	: <i>Adenosine monophosphate-activated protein kinase</i>
Anova	: <i>Analysis of variance</i>
ARB	: <i>Angiotensin II receptor blocker</i>
ATP	: <i>Adenosine triphosphate</i>
BJ/BB	: Rasio antara berat jantung dan berat badan
BJ/PT	: Rasio antara berat jantung dan panjang tibia
BNF	: <i>Buffered neutral formalin</i>
BVKi/BB	: Rasio antara berat ventrikel kiri dan berat badan
CABG	: <i>Coronary artery bypass grafting</i>
CAD	: <i>Coronary artery disease</i>
cTn	: <i>Cardiac troponin</i>
DMT2	: Diabetes melitus tipe 2
ECG	: <i>Electrocardiogram</i>
eEF2K	: <i>Eukaryotic elongation factor 2 kinase</i>
EKG	: Elektrokardiogram
FMIPA	: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
g	: gram
H&E	: <i>Hematoxylin and eosin</i>
IM	: Infark miokardium
KEPK	: Komisi Etik Penelitian Kesehatan
LBBB	: <i>Left bundle branch block</i>
LPPT UGM	: Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu Universitas Gadjah Mada
LSD	: <i>Least significant difference</i>
LVH	: <i>Left ventricular hypertrophy</i>

mg	: miligram
MI	: <i>Myocardial infarction</i>
mm	: milimeter
mTOR	: <i>Mammalian target of rapamycin</i>
NADH	: <i>Nicotinamide adenine dinucleotide plus hydrogen</i>
NO	: <i>Nitric oxide</i>
p	: <i>probability</i>
p70S6K	: <i>p70 ribosomal S6 protein kinase</i>
PBS	: <i>Phosphate buffer saline</i>
PCI	: <i>Percutaneous coronary intervention</i>
P _i	: <i>Inorganic phosphate</i>
RAAS	: <i>Renin-angiotensin-aldosterone system</i>
SD	: Standar deviasi
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
Thr	: Threonin
TNF	: <i>Tumor necrosis factor</i>
UKPDS	: <i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
Unnes	: Universitas Negeri Semarang
URL	: <i>Upper reference limit</i>

ABSTRAK

Latar belakang *Cardiac remodeling* pasca-infark miokardium (IM) merupakan peristiwa penentu terjadinya gagal jantung. Salah satu bentuk *remodeling* ini yaitu hipertrofi jantung. Hipertrofi jantung merupakan faktor risiko yang independen terhadap kejadian gagal jantung. Metformin, obat golongan biguanida yang lazim digunakan dalam tatalaksana diabetes melitus tipe 2, dibuktikan memiliki efek kardioprotektif yang independen dari efek antidiabetesnya melalui mekanisme aktivasi AMPK. Meskipun demikian, penelitian yang dipublikasi mengenai pengaruh pemberian metformin terhadap hipertrofi jantung dan kesintasan pasca-IM masih sangat terbatas.

Tujuan Diketuainya efek pemberian metformin terhadap luas penampang kardiomiosit (sebagai indikator hipertrofi jantung) dan kesintasan pada mencit pasca-IM yang diinduksi isoproterenol.

Metode Empat puluh empat mencit Swiss betina dialokasikan secara acak menjadi empat kelompok (sebelas mencit pada tiap kelompok yaitu kontrol, metformin, isoproterenol, metformin+isoproterenol). Hipertrofi jantung pasca-IM diinduksi dengan injeksi subkutan isoproterenol 10 mg/kg/hari selama 2 hari. Metformin 300 mg/kg/hari selama 28 hari periode pasca-IM diberikan secara per oral menggunakan sonde lambung untuk dilihat efeknya terhadap luas penampang kardiomiosit dan kesintasan.

Hasil Pemberian metformin mampu menurunkan luas penampang kardiomiosit hingga 29,4% ($p = 0,001$) pada mencit dengan hipertrofi jantung pasca-IM. Meskipun demikian, model hipertrofi pasca-IM pada mencit ini belum adekuat untuk digunakan dalam penilaian *survival* karena tidak adanya perbedaan kesintasan antara kelompok hipertrofi dengan kelompok kontrol ($p = 0,098$).

Simpulan Metformin mampu menurunkan luas penampang kardiomiosit pada mencit pasca-IM yang diinduksi isoproterenol. Namun, efek pemberian metformin terhadap kesintasan belum dapat diketahui.

Kata kunci: metformin, hipertrofi jantung, kesintasan, pasca-infark miokardium/pasca-IM, isoproterenol, luas penampang kardiomiosit.

ABSTRACT

Background Cardiac remodeling following myocardial infarction (MI) is a determinant of heart failure. One type of the remodeling is cardiac hypertrophy which is an independent risk factor for heart failure. Metformin, a biguanide drug commonly used for type 2 diabetes, is proven to have a cardioprotective effect unrelated from its antidiabetic properties via AMPK activation. However, there are a limited number of published observations concerning about the effect of metformin on cardiac hypertrophy and survival after MI.

Aims To determine the effect of metformin on cross-sectional area of cardiomyocytes (as the indicator of cardiac hypertrophy) and survival in post-MI mice induced by isoproterenol.

Methods Forty four female Swiss mice were randomly allocated into four groups (eleven mice each group viz. control, metformin, isoproterenol, metformin+isoproterenol). Post-MI cardiac hypertrophy was induced by subcutaneous injection of isoproterenol (10 mg/kg/day) in two consecutive days. Metformin (300 mg/kg/day) was given orally for 28 days after the induction and was seen for its effect on cardiomyocytes' cross-sectional area and survival.

Results There was a 29,4% decrease in cross-sectional area of cardiomyocytes ($p = 0,001$) in the post-MI hypertrophic hearts. Yet, this cardiac hypertrophy model was not adequate to determine survival of the mice owing to there was no significant difference between the hypertrophic group and the control group in terms of survival ($p = 0,098$).

Conclusions Metformin can decrease cross-sectional area of cardiomyocytes in post-MI mice. Nonetheless, its effect on survival is still unknown.

Keywords: metformin, cardiac hypertrophy, survival, post-myocardial infarction/post-MI, isoproterenol, cross-sectional area of cardiomyocyte.