

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Infark miokardium (IM) adalah suatu keadaan patologis pada otot jantung dimana terjadi nekrosis jaringan akibat iskemia yang signifikan dan berkepanjangan.^{1,2} Penyakit jantung iskemik ini merupakan penyebab utama kematian secara global.³ Kemajuan ilmu pengetahuan yang pesat dalam penatalaksanaan IM beberapa dekade terakhir berhasil memberikan dampak positif dengan turunnya angka mortalitas pada pasien-pasien IM.^{4,5} Meskipun begitu, muncul tantangan berikutnya terkait komplikasi pasca-IM yang dialami para *survivor*. Gagal jantung adalah salah satu komplikasi pasca-IM yang lazim ditemui.⁶ Perkiraan insidensi gagal jantung pasca-IM mencapai 10-40%⁷ dengan angka median kesintasan hanya empat tahun sejak diagnosis ditegakkan dan angka harapan hidup setelah lima tahun sebesar 45%.⁸

Peristiwa penting yang bertanggung jawab sebagai penentu perjalanan klinis gagal jantung pasca-IM ialah *cardiac remodeling*. *Cardiac remodeling* didefinisikan sebagai perubahan molekuler, seluler, interstisial, dan ekspresi genom yang bermanifestasi klinis sebagai perubahan ukuran, bentuk, dan fungsi jantung pasca-jejas pada organ tersebut.⁹ Salah satu proses yang berperan dalam *cardiac remodeling* yaitu hipertrofi jantung.¹⁰ Sebagai dampak dari jejas iskemia, sel-sel otot jantung (kardiomyosit) mengalami nekrosis dan jumlahnya berkurang sehingga kardiomyosit tersisa yang masih hidup akan berusaha mengkompensasi dengan adaptasi hipertrofi untuk menjaga kontraktilitas dan curah jantung.⁹

Sayangnya, jika tidak segera ditangani, hipertrofi yang dipicu oleh keadaan patologis seperti IM akan bersifat maladaptif dan cenderung mempercepat progresi gagal jantung.¹¹ Oleh sebab itu, hipertrofi jantung patologis dianggap sebagai faktor risiko yang independen terhadap kejadian gagal jantung.¹¹

Dengan segenap kemajuan medis terkini seperti terapi reperfusi dan terapi farmakologik pada fase kronik pasca-IM (*angiotensin-converting enzyme inhibitor/ACE-i, angiotensin II receptor blocker/ARB, renin inhibitor, β -blocker, spironolactone, nicorandil, HMG-CoA reductase inhibitor*),¹² insidensi gagal jantung sebagai komplikasi terminal pada pasien-pasien pasca-IM masih tinggi.¹³ Kesintasan para penderitanya pun sangat rendah¹³ sehingga kebutuhan akan terapi baru yang mampu menekan progresi gagal jantung pasca-IM menjadi krusial. Pentingnya peran hipertrofi miokardium dalam patogenesis gagal jantung pasca-IM menjadikannya target terapeutik yang potensial untuk optimalisasi upaya prevensi sekunder terjadinya gagal jantung pada para *survivor* IM.

Metformin, obat golongan biguanida yang pertama kali dipasarkan setengah abad silam, dikenal sebagai obat lini pertama terpilih untuk diabetes melitus tipe 2 (DMT2).¹⁴ Dalam beberapa tahun terakhir, pelbagai indikasi baru penggunaan metformin pada praktik klinis mulai muncul.¹⁴ Studi-studi epidemiologis menunjukkan bahwa penderita DMT2 yang diobati metformin memiliki risiko komplikasi kardiovaskuler pasca-IM dan angka mortalitas lebih rendah dibandingkan penderita yang mengonsumsi obat konvensional lain dengan potensi antihiperlikemia sebanding.¹⁵⁻¹⁷ Oleh karena itu, metformin ditengarai memiliki pengaruh kardioprotektif yang independen dari efek antidiabetesnya. Sejumlah

studi eksperimental laboratoris, baik *in vitro* maupun *in vivo*, yang menilai efek pemberian metformin terhadap parameter-parameter hipertrofi pada jantung nondiabetes mengindikasikan bahwa obat ini dapat berperan sebagai agen antihipertrofi jantung yang potensial¹⁸⁻²⁰ melalui mekanisme utamanya dalam mengaktivasi *AMP-activated protein kinase* (AMPK).^{21,22}

Meskipun demikian, penelitian yang dipublikasi mengenai pengaruh pemberian metformin terhadap hipertrofi jantung dan kesintasan pasca-IM masih sangat terbatas. Oleh sebab itu, melalui penelitian ini penulis hendak mengetahui efek pemberian metformin terhadap luas penampang kardiomyosit sebagai indikator hipertrofi jantung²³ dan kesintasan pada mencit model hipertrofi jantung pasca-IM yang diinduksi dengan isoproterenol.

1.2 Permasalahan Penelitian

Belum ada penelitian yang dipublikasi mengenai efek pemberian metformin terhadap luas penampang kardiomyosit dan kesintasan pada mencit pasca-IM yang diinduksi isoproterenol sehingga dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

- 1) Apa efek pemberian metformin terhadap luas penampang kardiomyosit pada mencit pasca-IM yang diinduksi isoproterenol?
- 2) Apa efek pemberian metformin terhadap kesintasan mencit pasca-IM yang diinduksi isoproterenol?

1.3 Tujuan Penelitian

- 1) Diketuainya efek pemberian metformin terhadap luas penampang kardiomiosit pada mencit pasca-IM yang diinduksi isoproterenol.
- 2) Diketuainya efek pemberian metformin terhadap kesintasan mencit pasca-IM yang diinduksi isoproterenol.

1.4 Manfaat Penelitian

- 1) Sumbangan untuk ilmu pengetahuan berupa bukti empiris mengenai efek pemberian metformin terhadap hipertrofi jantung dan kesintasan pada mencit pasca-IM yang diinduksi isoproterenol.
- 2) Masukan untuk para klinisi mengenai potensi efek terapi metformin terhadap hipertrofi jantung dan kesintasan bagi para pasien pasca-IM.
- 3) Landasan bagi penelitian selanjutnya, baik preklinik maupu klinik, untuk lebih mendalami dan menyempurnakan pemahaman mengenai efek pemberian metformin terhadap hipertrofi jantung dan kesintasan pasca-IM.

1.5 Keaslian Penelitian

Penulis telah melakukan upaya penelusuran pustaka dan tidak menjumpai adanya penelitian atau publikasi sebelumnya yang telah menjawab permasalahan penelitian.

Tabel 1. Keaslian penelitian

Artikel	Metode Penelitian	Hasil
Yin M, et al. Metformin improves cardiac function in a nondiabetic rat model of post-MI heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011;301:H459-H68. ²³	<p>Jenis dan desain: eksperimental murni dengan <i>randomized post-test only control group design</i>.</p> <p>Subjek: tikus Sprague-Dawley jantan.</p> <p>Variabel bebas: pemberian metformin 250 mg/kg/hari yang terlarut dalam air minum selama 2 hari sebelum induksi IM dan dilanjutkan selama 12 minggu pasca-induksi IM.</p> <p>Variabel terikat: luas penampang kardiomiosit, rasio antara berat ventrikel kiri dan berat badan (BVKi/BB).</p> <p>Cara induksi hipertrofi: pasca-IM dengan ligasi <i>arteria coronaria sinistra</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pemberian metformin tidak berefek pada hipertrofi kardiomiosit ($p > 0,05$) ▪ Pemberian metformin meningkatkan BVKi/BB ($p < 0,05$)

Tabel 1. Keaslian penelitian (lanjutan)

Artikel	Metode Penelitian	Hasil
Gundewar S, et al. Activation of AMP-activated protein kinase by metformin improves left ventricular function and survival in heart failure. <i>Circ Res.</i> 2009;104(3):403-11. ²⁴	<p>Jenis dan desain: eksperimental murni dengan <i>randomized post-test only control group design</i> dan <i>cohort</i>.</p> <p>Subjek: mencit C57BL/6J</p> <p>Variabel bebas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pemberian metformin 125 µg/kg via injeksi intrakardium satu kali saat reperfusi yang dilanjutkan dengan injeksi intraperitoneum per hari selama 4 minggu. (parameter hipertrofi) ▪ pemberian metformin 125 µg/kg via injeksi intrakardium satu kali saat onset iskemia yang dilanjutkan dengan injeksi intraperitoneum per hari selama 4 minggu. (parameter kesintasan) <p>Variabel terikat:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ rasio antara berat jantung dan berat badan (BJ/BB). ▪ <i>survival</i> <p>Cara induksi hipertrofi:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pasca-IM dengan oklusi <i>arteria coronaria sinistra</i> selama 60 menit yang dilanjutkan dengan reperfusi selama 4 minggu. (parameter hipertrofi) ▪ pasca-IM dengan oklusi <i>arteria coronaria sinistra</i> permanen selama 4 minggu. (parameter kesintasan) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pemberian metformin menurunkan BJ/BB ($p < 0,05$) ▪ Pemberian metformin meningkatkan kesintasan sebesar 47% ($p < 0,05$)

Tabel 1. Keaslian penelitian (lanjutan)

Artikel	Metode Penelitian	Hasil
Benes J, et al. Effect of metformin therapy on cardiac function and survival in a volume-overload model of heart failure in rats. Clin Sci (Lond). 2011;121(1):29-41. ²⁵	<p>Jenis dan desain: eksperimental murni dengan <i>randomized post-test only control group design</i> dan <i>cohort</i>.</p> <p>Subjek: tikus Wistar jantan</p> <p>Variabel bebas: pemberian metformin 300mg/kg/hari sebanyak 0,5% yang dicampur dalam pakan hewan coba selama 21 minggu (parameter hipertrofi). Pada analisis kesintasan, pengamatan hingga minggu ke-52.</p> <p>Variabel terikat:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ rasio antara berat jantung dan berat badan (BJ/BB), ketebalan dinding ventrikel kiri anterior & posterior diastolik ▪ kesintasan <p>Cara induksi hipertrofi: <i>volume overload model</i> dengan fistula aortokava menggunakan teknik jarum.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Terapi metformin tidak berefek pada hipertrofi jantung ($p>0,05$) ▪ Terapi metformin tidak berefek pada kesintasan ($p>0,05$)
Cha HN, et al. Metformin inhibits isoproterenol-induced cardiac hypertrophy in mice. Korean J Physiol Pharmacol. 2010;14(6):377-84. ²⁰	<p>Jenis dan desain: eksperimental murni dengan <i>randomized post-test only control group design</i>.</p> <p>Subjek: mencit C57BL/6J jantan</p> <p>Variabel bebas: pemberian metformin 150 mg/kg/hari <i>via osmotic minipump</i> selama satu minggu.</p> <p>Variabel terikat: ketebalan dinding posterior diastolik, rasio antara berat jantung dan berat badan (BJ/BB)</p> <p>Cara induksi hipertrofi: pemberian isoproterenol (15 mg/kg/hari) selama satu minggu <i>via osmotic minipump</i>.</p>	Pemberian metformin menekan hipertrofi jantung (ketebalan dinding ventrikel posterior diastolik $p<0,05$, BJ/BB $p<0,05$)

Keaslian usulan penelitian yang penulis ajukan didasarkan atas perbedaan pada beberapa aspek berikut,

- 1) **Subjek:** mencit Swiss betina.
- 2) **Variabel bebas:** pemberian metformin dosis 300 mg/kg/hari selama 28 hari secara per oral dengan sonde lambung yang pertama kali diberikan 24 jam setelah injeksi isoproterenol terakhir (terapi diberikan *setelah* IM terjadi).
- 3) **Variabel terikat:** luas penampang kardiomyosit dan kesintasan.
- 4) **Cara induksi hipertrofi:** hipertrofi terinduksi setelah mencit mengalami IM yang dibuat dengan cara injeksi subkutan isoproterenol dosis 10 mg/kg/hari selama dua hari dengan interval antar injeksi 24 jam yang kemudian dibiarkan selama 28 hari.