

## **The Lactate/Pyruvate Ratio of Metabolic Modulation using Glucose Insulin Kalium and Lactate Solution and their Effect on Functional Mechanical Recovery of the Isolated Perfused Heart**

I Wayan Suranadi<sup>1✉</sup>, Made Bakta<sup>2</sup>, I Nyoman Arhya<sup>2</sup> Xavier Leverve

<sup>1</sup> School for Graduate Study, Udayana University

<sup>2</sup> Faculty of Medicine, Udayana University

Email : suranadi@indosat.net.id

### **Abstract**

Metabolic modulation with Glucose Insulin Kalium (GIK) solution has been really well known in their capacity to improve post ischemic heart function. In this regard GIK intervention on post operative Coronary Artery Bypass Graft (CABG) can improve heart function recovery on reperfusion period (Goldhaber dan Weiss, 1992; Atwell et al., 1997). Post operative CABG intervention with GIK will produce a beneficial effect on the elevation of heart energy to prevent ionic homeostasis disturbance and reactive oxygen species (ROS) production that become the basis of reperfusion injury (Silverman dan Stern, 1994; Cross et al., 1995; Taegtmeier et al., 1997; Opie, 1999; Lazar, 2002; Doenst et al., 2003; Trencze et al., 2003).

Many efforts have been made to clarify how exactly GIK works to improve post ischemic heart function as in CABG. This is crucially done in order to be able to modify the solution concerned. Although this solution has been clearly proved to improve post ischemic heart function, it is not totally free from its adverse effect. Its main side effect is that it can provoke hyperglycemic state, which contrasts with the tight glucose control in continuously normal range for the patients who are critically ill.

In this study lactate and pyruvate level in the coronary effluent were measured from the isolated heart directly perfused with GIK and lactate. It was shown that the preischemic lactate level was low and then clearly elevated as soon as the reperfusion took place due to anaerobic metabolism. In accordance with reperfusion time lactate level decreased gradually. In relation with pyruvate level, this substrate evolution looked like the appearance of lactate but its value was lower if compared with lactate.

The recovery in functional mechanical activity of the post ischemic heart seems to be much more related to the pattern of the evolution of logarithmic lactate/pyruvate ratio (L/P ratio). Logarithmic value of L/P ratio in GIK group increased since the early reperfusion period (+40%,  $p < 0.05$ ), followed by improvement in recovery of mechanical activity in this group which was significantly higher if compared with the control group. Similar fashion was found in lactate group in regard to the evolution of the logarithmic value of L/P ratio in this group, where its value was significantly higher compared with the control group. The logarithmic evolution pattern on L/P ratio for this group increased along the reperfusion time (+34%  $p < 0.05$ ).

From the present study, it can be concluded that the recovery of functional mechanical activity of the post ischemic heart perfused with GIK is through modification on cellular lactate metabolism.

**Keyword:** *Reperfusion, Functional Mechanical Activity, GIK, Lactate, Pyruvate, Lactate/Pyruvate ratio.*

## **Problem Background**

Up to now no wide attention has been paid to post ischemic metabolic approach as in cases of post CABG operation. Pharmacologic approach like inotropic vasoconstrictor still becomes the main modality in the management of heart function adequacy on the critical period of post operative recovery. That kind of pharmacologic intervention during the period of early reperfusion is exactly dangerous in its potential to increase the heart work, which is not stable yet.

One thing, among many approaches, which is not well explored yet in metabolic intervention, is low understanding of the mechanism of action of the metabolic intervention modality which is frequently applied in the clinic. The mechanism of action, which is not well explored, will make the metabolic intervention not optimal in its performance. In this case, lack of understanding of the mechanism of action will reduce the effort to avoid the adverse effect of this modality. As in the case of GIK intervention, its own mechanism of action is not properly established yet up to now. The proper establishment of the GIK mechanism of action will facilitate the optimal ways of applying this metabolic solution as a metabolic substrate.

## **Research Methodology**

This is an experimental study (true experimental) using randomised post test only control group design in laboratory. The study was done using a group of *Albino Wistar* rats as a sample where their hearts were isolated and perfused in retrograde manner. The study was divided in 5 groups of sample where the GIK and lactate group became the main group which was studied and the three other groups (control, pyruvate, and pyruvate-ethanol) became a reference to confirm the exact results produced in this study.

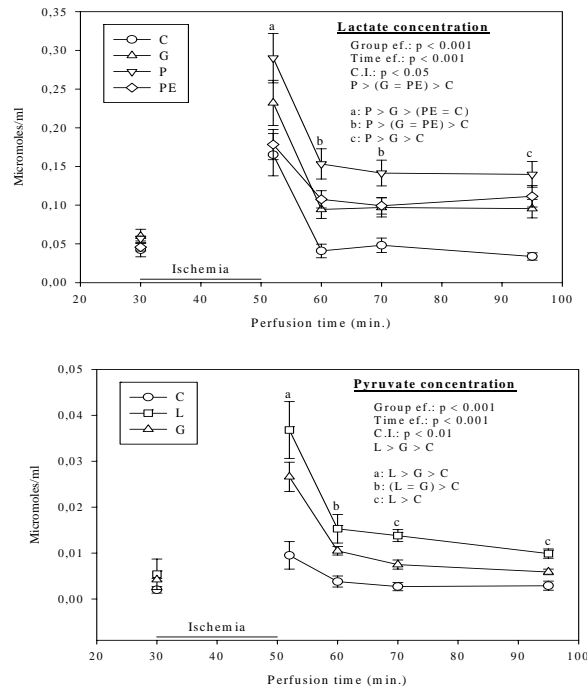
The basic solution was the main perfusate and the control solution in this study is a solution that contains (in mM): NaCl (129), MgCl<sub>2</sub>, 6 H<sub>2</sub>O (2.4), NaHCO<sub>3</sub> (21), KCl (4.5), CaCl<sub>2</sub>, 2H<sub>2</sub>O (2.5), glucose (5.5) and hexanoate (0.5) as a hydrosoluble source of fatty acid. The other types of the solution were made from the same materials. The difference was that representative material of the group concern (GIK, lactate, pyruvate dan pyruvate-ethanol) was added to each type of the solution. The buffer was maintained at 37°C and was continuously gassed with 95% oxygen-5% CO<sub>2</sub>. The perfusion pressure was maintained at 59 mmHg in order to ensure a sufficient supply of perfusion medium to the coronary network. The perfusion was conducted according to the Langendorff mode (23) with respective solution.

Perfusion procedures were done in three stages on all of the study group. In stage 1 the stabilization period was for 30 minutes, in stage 2 the ischemic time was 20 minutes, and in the 3<sup>rd</sup> stage, the reperfusion phase was for 45 minutes. In all of the stages of the perfusion process, functional mechanical activity measurement was done and was represented by the "rate pressure product" (RPP), and the biochemical evaluation of the coronary effluent was also done. The biochemical evaluation of the coronary effluent which was mainly done related to lactate and pyruvate level. Mathematical calculation was done for each substrate to determine the lactate/pyruvate ratio and its evolution pattern.

## Result and Discussion

### The Lactate and Pyruvate Level During Perfusion

Lactate and pyruvate in the coronary effluent were spectrometrically evaluated according to Bergmeyer using the concept of transformation of each compound under the lactate dehydrogenase and the appearance or disappearance of NADH (Bergmeyer, 1974). Lactate and pyruvate concentrations in the coronary effluent were already evaluated in all of the groups (Figure 1).



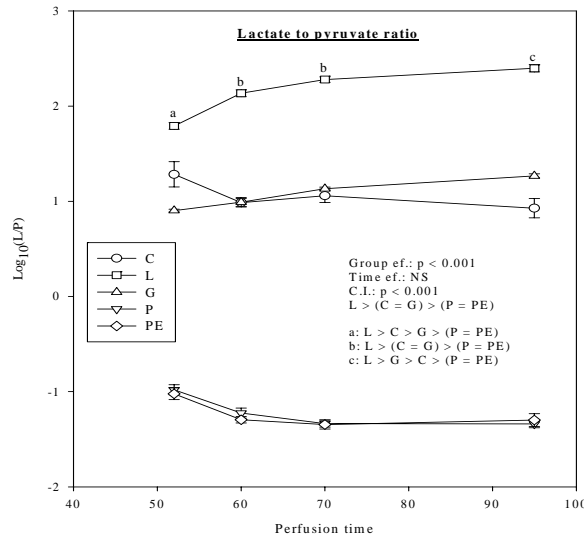
**Figure 1.** Effect of ischemia/reperfusion on the lactate and pyruvate concentrations in the coronary effluents of the control (C), lactate (L), pyruvate (P), pyruvate + ethanol (PE) and GIK (G) groups. The number of experiments was ten per group. a,b,c: significantly different; Group ef.: effect of the perfusion buffer; Time ef.: effect of the reperfusion time; C.I.: cross-interaction.

In regard to the lactate concentration, the values were low and similar in the C, G, P and PE groups before ischemia. When the perfusion pressure was restored, the concentrations were high mainly due to a large anaerobic metabolism during ischemia. Then they decreased, but remained high at the end of reperfusion except in the C group. A buffer effect was observed during reperfusion. The lactate concentration of the P group was higher than those of the G and PE groups (+46 and +42% at the twentieth minutes of reperfusion, respectively) that were higher than that of the C group (+101 and 106% at the twentieth minute of reperfusion, respectively).

In regard to the concentration of pyruvate, the evolution during ischemia/reperfusion was similar to that of lactate, but its values were lower than those of lactate (almost ten times). A buffer effect was also seen. The pyruvate concentration was

higher in the L group, lower in the G group and lower again in the C group. As indicated by the significant cross-interaction, the difference tended to disappear with the duration of reperfusion.

Since no correlation was seen between these concentrations and the recovery of RPP, the lactate to pyruvate ratio (L/P) was calculated. It was expressed as its logarithmic form (Figure 2). As indicated by the significant buffer effect, three sets with different L/P ratios were observed. The first one was composed of the lactate group with a L/P whose logarithmic form was higher than 2. The second set had a lower L/P, since its logarithm was close to 1. Finally, the third set, composed of the P and PE groups, had a log L/P lower than -1.



**Figure 2.** Effect of the different perfusion buffers on the lactate to pyruvate ratio upon pre- and post-ischemic conditions. The number of experiments was ten per group. The lactate to pyruvate ratio was expressed as its logarithmic form. C: control group; L: lactate group; G: GIK group; P: pyruvate group; PE: pyruvate plus ethanol group; a,b,c: significantly different; Group ef.: effect of the reperfusion buffer; Time ef.: effect of the perfusion time; C.I.: cross-interaction; NS: not significant.

The absolute values of the log L/P were not interesting, but the evolution of each of them during reperfusion was more remarkable. If the C (low RPP recovery) and G (high RPP recovery) groups were compared, the time-evolutions during reperfusion were opposed. In the C group, the log L/P significantly decreased between the fifth and the forty-fifth minute of reperfusion (-28%). In the G group, it was different, since the log L/P increased between the beginning and completion of reperfusion (+40%,  $p < 0.05$ ). Similarly, in the L group with a high RPP recovery, the log L/P increased during reperfusion (+34% between 5 and 45 minutes of reperfusion,  $p < 0.05$ ). The relationship between the evolution of the log L/P and the mechanical recovery during reperfusion also appeared true for the P group, since its log L/P decreased (-37%,  $p < 0.05$ ) and the recovery of RPP was low during reperfusion. On the contrary, the relation was not confirmed for the PE group with a good mechanical restoration and a decreasing log L/P

during reperfusion (-27%,  $p < 0.05$ ), although the log L/P reduction was of lower magnitude than in the P group (figure 2).

### **Research Novelty**

This study establishes the novelty in GIK mechanism of action as a metabolic regimen. The GIK mechanism of action in improving the post ischemic heart function or in reperfusion period based on this study is through increment of logarithmic evolution of the lactate/pyruvate ratio.

### **Conclusion**

From this study it can be concluded that GIK and lactate solution may modulate improvement of the recovery of mechanical functional activity of the heart on reperfusion period. Those improvement present from the abilities of this formula in elevate the evolution of the logarithmic value of lactate/pyruvate ratio.

### **Suggestion**

Further studies are necessarily in order to explore the role of lactate in improving the cellular energy regulation from the GIK intervention. This is done to satisfy the relation between the possibilities of the evolution of lactate/pyruvate ratio and the recovery rate of post ischemic mechanical functional activity of the heart.

### **References**

- Atwell, D. M., Welsby, I., White, W. D. 1997. Post Operative Complication Following Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. *Crit Care*;1(Suppl.):57.
- Bergmeyer H. U., 1974. *Methods of enzymatic analysis*, ed. Bergmeyer H. U. London: Verlag Chemie Weinheim, Academic Press Inc.
- Cross, H. R., Clarke, K., Opie, L. H., et al., 1995. Is Lactate-Induced Myocardial Ischaemic Injury Mediated by Decreased pH or Increased Intracellular Lactate? *J Mol Cell Cardiol*, 27:1369-1381.
- Doenst, T., Bothe, W., Beyersdorf, F. 2003. Therapy with Insulin in Cardiac Surgery: Controversies and Possible Solutions. *Ann Thorac Surg*, 75:S721-S728.
- Goldhaber, J. I. 1996. Free Radicals Enhance  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  Exchange in Ventricular Myocytes. *Am J Physiol*, 271:H823-H833.
- Langendorff, O., 1895. Untersuchungen am überlebenden säugetierherzen. *Pflueg Arch Eur J Physiol* **61**: 291-332.
- Lazar, H. L. 2002. The Insulin Cardioplegia Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 123:842-4.
- Opie, L. H. 1999. Proof that Glucose-Insulin-Potassium Provides Metabolic Protection of Ischaemic Myocardium? *Lancet*, 353:768-9.

Silverman, H. S., Stern, M. D. 1994. Ionic Basis of Ischaemic Cardiac Injury: Insight from Cellular Studies. *Cardiovasc Res*, 28:581-597.

Taegtmeyer, H., Goodwin, G. W., Doenst, T., et al., 1997. Substrate Metabolism as a Determinant for Postischemic Functional Recovery of the Heart. *Am J Cardiology*, 80:3A-10A.

Trence, D. L., Kelly, J. L., Hirsch, I. B. 2003. The Rationale and Management of Hyperglycemia for in-patients with Cardiovascular Disease: Time for Change. *J Clin Endoc & Metab*, 88:2430-2437.

# Efek Modulasi Metabolik Larutan Glukosa Insulin Kalium dan Larutan Laktat Terhadap Rasio Laktat/Piruvat dan Pemulihan Aktifitas Mekanis Fungsional pada Perfusi Jantung Isolasi

I Wayan Suranadi, Made Bakta, I N Arhya, Xavier Leverve  
Program Pasca Sarjana Universitas Udayana  
Denpasar – B A L I

## Abstrak

Manipulasi metabolik menggunakan Larutan Glukosa Insulin Kalium (GIK) telah diketahui secara luas, dapat memperbaiki fungsi jantung pasca iskemia. Dalam hal ini pemakaian larutan GIK pasca operasi *Coronary Artery Bypass Graft* (CABG) dapat memperbaiki pemulihan fungsi jantung dalam periode reperfusi (Goldhaber dan Weiss, 1992; Atwell et al., 1997). Pendekatan metabolik pasca operasi CABG bermanfaat dalam meningkatkan energi jantung, untuk mencegah terganggunya homeostasis ionik dan terbentuknya *reactive oxygen species* (ROS) yang mendasari timbulnya cedera reperfusi (Silverman dan Stern, 1994; Cross et al., 1995; Taegtmeier et al., 1997; Opie, 1999; Lazar, 2002; Doenst et al., 2003; Trence et al., 2003).

Banyak upaya telah dilakukan untuk membuktikan bagaimana sesungguhnya mekanisme kerja larutan GIK memperbaiki fungsi jantung pada pasien-pasien pasca iskemia seperti halnya pasca CABG. Hal ini penting dilakukan untuk memodifikasi larutan ini, oleh karena meskipun larutan ini telah terbukti dapat memperbaiki fungsi jantung pasca iskemia namun larutan ini tidak terlepas dari keburukannya. Keburukan utama dari larutan ini adalah dapat menyebabkan hiperglikemia, sebagai suatu hal yang bertentangan dengan konsep perawatan pasien-pasien sakit kritis masa kini, yang mengacu kepada pengendalian kadar gula darah secara ketat dalam rentang normal secara berkelanjutan.

Dalam penelitian ini telah dilakukan upaya pengukuran terhadap kadar laktat dan piruvat dalam larutan *effluent* koroner dari jantung yang diperfusi secara langsung menggunakan larutan GIK dan laktat. Tampak bahwa nilai laktat rendah sebelum dilakukan iskemia dan nyata meningkat segera pasca iskemia akibat peningkatan laju metabolisme anaerobik pada fase iskemia. Seiring berjalannya periode reperfusi maka kadar laktat menurun secara bertahap. Dalam kaitannya dengan kadar piruvat, evolusi substrat ini menyerupai penampilan laktat, namun nilai-nilainya lebih rendah dibandingkan dengan laktat.

Pemulihan aktifitas mekanik fungsional dari jantung pasca iskemia tampaknya lebih berkaitan dengan pola nilai evolusi logaritme rasio laktat/piruvat (rasio L/P). Pada kelompok GIK nilai logaritme rasio L/P meningkat dari sejak awal reperfusi (+40%,  $p < 0.05$ ), dan pemulihan aktifitas mekanik pada kelompok ini juga mengalami peningkatan bermakna dibandingkan kontrol. Pada kelompok laktat tampak bahwa pemulihan aktifitas mekanik dari kelompok ini juga mengalami peningkatan layaknya pada kelompok GIK, yang lebih tinggi secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol. Pola evolusi nilai logaritme rasio L/P pada kelompok laktat meningkat selama reperfusi (+34%  $p < 0.05$ ).

Melalui penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemulihan aktifitas mekanik fungsional dari jantung pasca iskemia yang memperoleh larutan GIK adalah melalui modifikasi metabolisme laktat seluler.

Kata kunci: *Reperfusi, Aktifitas mekanik fungsional, GIK, Laktat, Piruvat, rasio laktat/piruvat.*

### **Latar Belakang Masalah**

Pendekatan metabolik pasca iskemia seperti pada kasus-kasus pasca CABG belum mendapat perhatian secara luas hingga akhir-akhir ini. Pendekatan utama yang dikedepankan pada kasus-kasus pasca iskemia myokard masih menggunakan obat-obat inotropik vasokonstriktor dalam upaya menjaga keamanan fungsi jantung dalam masa kritis pemulihan dari pasca operasi. Namun demikian modalitas pendekatan farmakologik seperti ini sangat berisiko meningkatkan beban jantung yang masih sangat labil.

Salah satu dari beberapa hal yang belum banyak dieksplorasi dalam pendekatan metabolik ini adalah mengenai rendahnya pemahaman mekanisme kerja dari modalitas pendekatan metabolik yang kerap dikerjakan di klinik. Mekanisme kerja yang belum dieksplorasi dengan baik akan memberi potensi kurang optimalnya intervensi metabolik. Dalam hal ini berisiko pada rendahnya upaya untuk mengurangi efek samping dari modalitas pendekatan metabolik. Seperti halnya dalam manipulasi metabolik menggunakan larutan GIK, hingga kini mekanisme kerjanya belum dapat ditegakkan secara pasti. Penegakan mekanisme kerja GIK secara pasti akan mempermudah mengoptimalkan prinsip-prinsip pemakaian larutan ini, sebagai substrat metabolik.

### **Metode penelitian**

Penelitian ini merupakan studi eksperimental (*true experimental*), dengan rancangan *randomised post test only control group design* di laboratorium. Penelitian dikerjakan menggunakan sekelompok *Albino Wistar Rat* sebagai sampel dimana jantung dari sampel terpilih diisolasi dan diperfusi dengan larutan perfusat secara *retrograde*. Kelompok penelitian terdiri dari 5 kelompok dimana kelompok GIK dan laktat merupakan kelompok yang diuji efektifitas pemulihan fungsi mekaniknya dan analisis terhadap kadar laktat dan piruvatnya. Sedangkan tiga kelompok lainnya yakni kelompok kontrol, piruvat dan piruvat-etanol (PE) adalah sebagai kelompok pembandingan.

Larutan dasar sebagai perfusat utama dan merupakan larutan kontrol dalam penelitian ini adalah larutan yang terdiri dari: (dalam mM) NaCl (129), MgCl<sub>2</sub>, 6 H<sub>2</sub>O (2,4), NaHCO<sub>3</sub> (21), KCl (4,5), CaCl<sub>2</sub>, 2H<sub>2</sub>O (2,5), glukosa (5,5) dan heksanoat (0,5) sebagai sumber *free fatty acid* (FFA) *hydrosoluble*. Jenis larutan lainnya terdiri dari bahan-bahan yang sama dengan larutan dasar tersebut, hanya bedanya masing-masing jenis larutan ditambahkan substrat terkait sesuai kelompoknya (GIK, laktat, piruvat dan piruvat-etanol). Larutan masing-masing dipertahankan dalam suhu 37°C dan dialiri gas secara berkelanjutan dengan oksigen 95% dan CO<sub>2</sub> 5%. Tekanan perfusi terhadap jantung isolasi dipertahankan setinggi 59 mmHg untuk menjamin kelangsungan perfusi ke dalam seluruh percabangan arteri koroner. Tindakan perfusi dikerjakan sesuai dengan *Langendorff mode* (Langendorff, 1895) dengan larutan masing-masing.

Terhadap semua jantung isolasi dilakukan prosedur perfusi yang terdiri dari tiga tahap. Tahap 1 fase stabilisasi selama 30 menit, tahap 2 fase iskemia selama 20 menit, dan tahap 3 fase reperfusi selama 45 menit. Dalam keseluruhan tahapan proses perfusi maka dilakukan pengukuran aktifitas mekanis fungsional yang direpresentasikan oleh rate pressure product (RPP), dan evaluasi biokimia terhadap larutan *effluent* koroner. Evaluasi biokimia *effluent* koroner yang dilakukan utamanya adalah menyangkut kadar

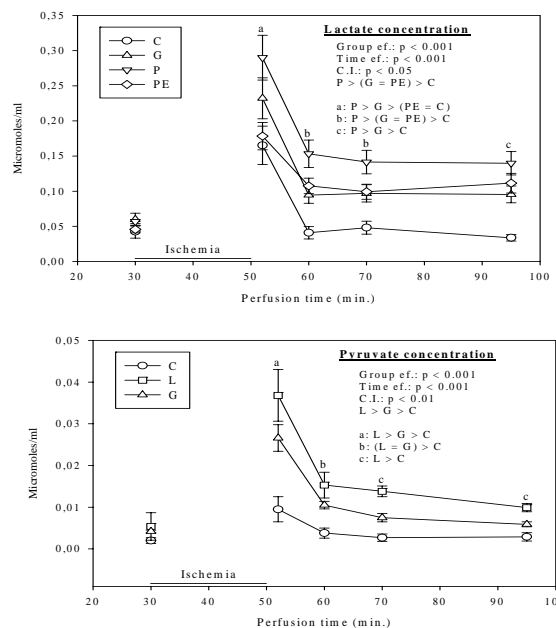


laktat dan piruvat. Terhadap kadar masing-masing substrat maka dilakukan kalkulasi matematis untuk menetapkan rasio laktat/piruvat dan pola evolusinya.

## Hasil dan Pembahasan

### Kadar Laktat dan Piruvat dalam Periode Perfusi

Kadar laktat dan piruvat pada *coronary effluent* telah dievaluasi secara spektrometrik menurut teknik Bergmeyer menggunakan konsep transformasi dari setiap larutan di bawah fasilitasi *lactate dehydrogenase* dan kemunculan atau hilangnya NADH (Bergmeyer, 1974). Kadar laktat dan piruvat dalam *coronary effluent* telah dievaluasi pada semua kelompok (Gambar 1). Dalam kaitannya dengan laktat, kadar substrat ini ternyata rendah dan serupa pada kelompok kontrol, GIK, piruvat dan PE dalam periode sebelum dilakukan iskemia. Pasca iskemia dan dalam periode dimana tekanan perfusi telah dipulihkan kembali, kadar laktat pada masing-masing kelompok ternyata tinggi terutama karena besarnya laju metabolisme anaerobik, selama periode iskemia.

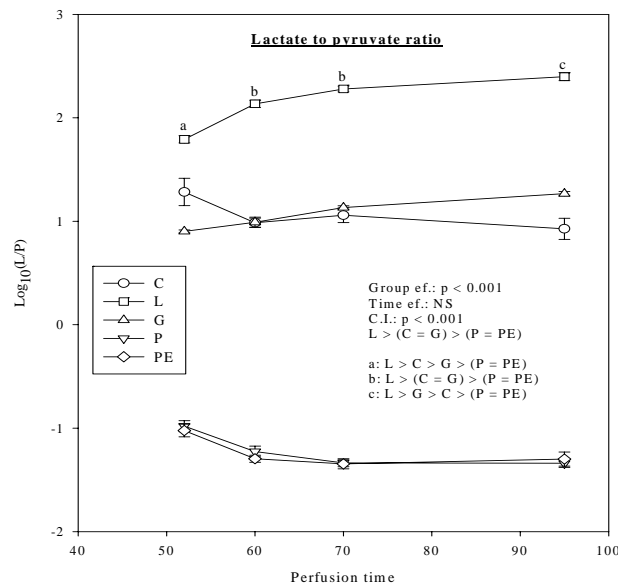


**Gambar 1.** Kadar laktat dan piruvat dari masing-masing *coronary effluents* jantung tikus percobaan

Dalam gambar di atas ditunjukkan pengaruh iskemia/reperfusi terhadap kadar laktat dan piruvat dalam *coronary effluents* dari masing-masing kelompok percobaan. Keterangan, C: kelompok kontrol; L: laktat; P: piruvat; PE: piruvat + etanol dan G: GIK. Jumlah eksperimen masing-masing 10 ekor per kelompok. Keterangan: a,b,c: berbeda secara bermakna; Group ef.: *effect of the perfusion buffer*; Time ef.: *effect of the reperfusion time*; C.I.: *cross-interaction*.

Dalam periode selanjutnya, kadar laktat segera menurun namun tetap tinggi pada masing-masing kelompok sampai pada akhir reperfusi, kecuali pada kelompok kontrol. Efek *buffer* telah ditemukan selama periode reperfusi. Kadar laktat pada kelompok piruvat ternyata lebih tinggi dibandingkan pada kelompok GIK dan piruvat-etanol (yakni +46% lebih tinggi dari kelompok GIK dan +42% lebih tinggi dari kelompok piruvat-etanol, pada 20 menit setelah reperfusi). Sedangkan kadar laktat pada kelompok GIK dan piruvat-etanol ternyata lebih tinggi (yakni +101% lebih tinggi pada kelompok GIK dan +106% lebih tinggi pada kelompok piruvat-etanol, dalam 20 menit setelah reperfusi), dibandingkan kelompok kontrol.

Berkaitan dengan kadar piruvat, selama periode iskemia/reperfusi ternyata mengalami evolusi yang serupa dengan kadar laktat, akan tetapi nilai-nilainya tampak lebih rendah dibandingkan dengan kadar laktat (hampir 10 kali lebih rendah). Dalam hal ini ditemukan pula adanya efek *buffer*, dimana kadar piruvat tampak lebih tinggi pada kelompok laktat, lebih rendah pada kelompok GIK dan lebih rendah lagi pada kelompok kontrol. Sebagaimana halnya ditunjukkan pada *cross-interaction* yang bermakna, perbedaan yang muncul, cenderung menghilang sejalan dengan durasi reperfusi.



**Gambar 2.** Rasio laktat terhadap piruvat dalam *coronary effluents*

Gambar di atas menunjukkan pengaruh masing-masing *buffers* perfusi terhadap rasio laktat/piruvat selama periode pre- dan post-iskemia. Jumlah eksperimen adalah 10 ekor untuk masing-masing kelompok. Rasio laktat/piruvat dinyatakan dalam bentuk logaritmiknya. Keterangan: C = kelompok kontrol; L = kelompok laktat; G = kelompok GIK; P = kelompok piruvat; PE = kelompok piruvat-etanol; a,b,c: berbeda secara bermakna; Group ef. = *effect of the reperfusion buffer*; Time ef. = *effect of the perfusion time*; C.I. = *cross-interaction*; NS = *not significant*.

Sementara tidak ditemukan korelasi antara kadar laktat dengan pemulihan RPP, maka dilakukan penghitungan rasio kadar laktat/piruvat (rasio L/P). Hasil perhitungan

rasio terkait telah ditampilkan dalam bentuk logaritmiknya, seperti dilukiskan dalam gambar 2. Sebagai halnya telah ditunjukkan oleh efek *buffer* yang bermakna, maka telah ditemukan tiga set rasio laktat/piruvat yang berbeda. Set pertama terdiri dari rasio L/P dengan nilai logaritma lebih tinggi dari 2. Set kedua terdiri dari rasio L/P yang lebih rendah, dimana nilai logaritmanya mendekati 1. Set ketiga terdiri dari kelompok dengan rasio L/P terendah dibandingkan dua kelompok sebelumnya, yakni dengan nilai logaritma -1. Rasio L/P set pertama merupakan representasi kelompok laktat, set kedua merupakan representasi kelompok GIK dan kontrol, sedangkan set ketiga merupakan representasi kelompok piruvat dan piruvat-etanol.

Nilai absolut dari logaritme L/P tampak tidak terlalu menarik, akan tetapi evolusi dari masing-masing set selama reperfusi tampak memberikan gambaran yang lebih menarik. Apabila kelompok kontrol (dengan pemulihan RPP rendah) dan kelompok GIK (dengan pemulihan RPP tinggi) dibandingkan, ditemukan pola *time-evolution* selama reperfusi yang berlawanan. Pada kelompok kontrol, nilai logaritma L/P menurun secara bermakna, antara periode reperfusi menit ke 5 hingga menit ke 45 (-28%). Pada kelompok GIK ternyata berbeda, dimana nilai logaritma L/P bersangkutan meningkat pada fase awal dan pada fase akhir reperfusi (+40%,  $p < 0,05$ ). Hal serupa pada kelompok laktat dengan pemulihan RPP yang tinggi, nilai logaritma L/P bersangkutan meningkat selama reperfusi (+34% antara menit ke 5 hingga menit ke 45 reperfusi,  $p < 0,05$ ).

Hubungan antara evolusi nilai logaritma L/P dengan pemulihan fungsi mekanik selama reperfusi, berlaku juga pada kelompok piruvat dimana nilai logaritma L/P bersangkutan menurun (-37%,  $p < 0,05$ ) dan pemulihan RPP pada kelompok ini ternyata rendah selama reperfusi. Sebaliknya hubungan tersebut tidak dapat digambarkan untuk kelompok piruvat-etanol yang memiliki pemulihan mekanik yang baik dan nilai logaritma L/P bersangkutan menurun selama reperfusi (-27%,  $p < 0,05$ ). Namun demikian pola penurunan nilai logaritma L/P kelompok piruvat, ternyata lebih besar dibandingkan dengan kelompok piruvat-etanol (-37% pada kelompok piruvat dibandingkan -27% pada kelompok piruvat-etanol,  $p < 0,05$ ). Sehingga dengan demikian dapat dinyatakan bahwa kelompok GIK, laktat, dan piruvat yang memiliki efek pemulihan fungsi mekanik yang lebih baik, ternyata memiliki kemiripan pola evolusi set rasio L/P sedemikian rupa, seperti tampak dalam gambar 2.

### **Temuan Baru**

Penelitian ini telah memberikan temuan baru berupa mekanisme kerja GIK sebagai formula metabolik. Mekanisme kerja larutan GIK memperbaiki fungsi jantung pasca iskemia atau dalam periode reperfusi berdasarkan penelitian ini adalah dengan jalan meningkatkan evolusi logaritma dari rasio laktat/piruvat.

### **Kesimpulan**

Melalui penelitian ini dapat disimpulkan bahwa larutan GIK dan laktat dapat meningkatkan pemulihan aktifitas mekanis fungsional jantung dalam periode reperfusi. Pemulihan aktifitas terkait disebabkan oleh kemampuan formula larutan ini meningkatkan evolusi nilai logaritme rasio laktat/piruvat.

**Saran**

Penelitian lebih lanjut dalam rangka mengeksplorasi peran laktat memperbaiki regulasi energi seluler akibat pemberian GIK, masih perlu dilaksanakan. Hal ini untuk meyakinkan keterkaitan antara kemampuan evolusi nilai logaritma rasio laktat/piruvat dengan pemulihan aktifitas mekanis fungsional jantung pasca iskemia.

