

Analisis Kadar Glutamat pada Pasien Fibrilasi Atrium dengan Gangguan Fungsi Kognitif

Yuliarni Syafrita¹, Marfri Andy¹, Hauda El Rasyid²

Abstrak

Salah satu permasalahan neurologi yang ditemukan pada penderita fibrilasi atrium (FA) adalah gangguan kognitif. *Silent Brain Infarction* (SBI) diyakini menjadi salah satu mekanisme utama yang mendasari terjadinya gangguan ini. Sudah dilaporkan juga bahwa hipoksia serebri akan menimbulkan peningkatan kadar glutamat ekstraseluler sehingga bersifat neurotoksisitas dan menimbulkan kematian sel. **Tujuan:** Menganalisis kadar serum glutamat pada pasien Fibrilasi Atrial (FA) dengan gangguan kognitif. **Metode:** Penelitian dengan disain potong lintang dilakukan di Poliklinik Kardiologi dan Neurologi RS DR M Djamil Padang serta Laboratorium Biomed Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Pemeriksaan kadar glutamat serum dilakukan dengan metode Elisa dan pemeriksaan fungsi kognitif dengan test neuropsikologi Montreal Cognitive Assesment versi Indonesia (MoCA-Ina). Perbedaan kadar glutamat serum pada kelompok FA dengan gangguan kognitif dan kelompok FA tanpa gangguan kognitif diuji dengan t test bila distribusi data normal dan test Mann Whitney bila data tidak terdistribusi normal. Hubungan antara kadar glutamat dengan kejadian gangguan kognitif dilakukan dengan uji Chi-square, setelah dicari dulu nilai cut off point untuk kadar glutamat serum. Uji dikatakan bermakna bila nilai $p < 0,05$. **Hasil:** Kadar glutamat serum kelompok FA dengan ganggan kognitif lebih tinggi dari kelompok FA tanpa gangguan kognitif. Pasien FA yang mempunyai kadar glutamat tinggi ($> 29,5\mu\text{Mol/L}$) beresiko mengalami gangguan kognitif 10,2 kali lebih tinggi dari penderita yang mempunyai kadar glutamat normal ($< 29,5 \mu\text{Mol}$). **Simpulan:** Ada hubungan antara kadar glutamat serum dengan terjadinya gangguan kognitif pada penderita FA.

Kata kunci: fibrilasi atrial, fungsi kognitif, glutamat, silent brain infarction

Abstract

Cognitive impairment is one of the neurological problem found in the patient with atrial fibrillation (AF). Silent brain infarction (SBI) is considered one of the main mechanisms of this impairment. A previous study shows cerebral hypoxia will elevate extracellular glutamate concentration. Objectives: To analyzed the serum glutamate concentration in AF patients with cognitive impairment. Methods: This was a cross-sectional study conducted at Cardiology and Neurology Clinic Dr. M. Djamil Hospital and Biomedical Laboratory Medical Faculty of Universitas Andalas. The concentration of serum glutamate was measured by ELISA and the cognitive function was assessed by Montreal Cognitive Assessment Indonesian version (MoCA-Ina) neuropsychological test. The difference of serum glutamate concentration between AF group with cognitive impairment and AF group without cognitive impairment was analyzed with a t-test if for data with normal distribution and Mann Whitney test for data with the abnormal distribution. The correlation between glutamate concentration and the occurrence of cognitive impairment was analyzed by using the Chi-square test after the concentration of glutamate serum cut-off point was found. The $p\text{-value} \leq 0.05$ was statistically significant. Results: The concentration of serum glutamate in AF group with cognitive impairment is higher than AF group without cognitive impairment. The risk of cognitive impairment is 10.2 times higher in atrial fibrillation patients with high glutamate concentration ($>29.5\mu\text{Mol/L}$) than atrial fibrillation patients with normal glutamate concentration ($<29.5\mu\text{Mol/L}$). Conclusion: There is a correlation between serum glutamate concentration and the occurrence of cognitive impairment in AF patients.

Keywords: atrial fibrillation, cognitive function, glutamate, silent brain infarction

Afiliasi penulis: ¹Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia. ²Bagian Kardiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia.

Korespondensi: Yuliarni Syafrita, Email: ysyafrita@yahoo.com.

Telp : 081363308825Ariah

PENDAHULUAN

Fibrilasi atrium (FA) merupakan gangguan irama jantung yang paling banyak ditemukan dalam praktek klinis sehari-hari dan kejadiannya meningkat dengan bertambahnya umur.^{1,2} Gangguan irama jantung ini dikaitkan dengan berbagai kondisi kesehatan yang merugikan karena dikaitkan dengan memburuknya kualitas hidup, meningkatnya berbagai resiko komplikasi dan bahkan kematian. Salah satu permasalahan neurologi yang ditemukan pada penderita fibrilasi atrium (FA) adalah gangguan kognitif. *Silent brain infarction* (SBI) sering ditemukan pada penderita FA dan diyakini menjadi salah satu mekanisme utama yang mendasari terjadinya gangguan fungsi kognitif. Ditemukan kejadian SBI dua sampai tujuh kali lebih sering pada penderita FA dibandingkan irama sinus.^{3,4,5,6} *Silent brain infarction* biasanya tidak menimbulkan gejala karena lesi yang terjadi sangatlah kecil, namun pada penderita FA kejadian *silent brain infarction* yang sering berulang selama bertahun-tahun sehingga bisa menimbulkan lesi yang cukup bermakna. Orang lanjut usia dengan *silent brain infarcts* memiliki peningkatan risiko demensia dan penurunan fungsi kognitif yang lebih tajam dibandingkan mereka yang tidak mengalami lesi tersebut.⁷

Suatu studi metaanalisis melaporkan adanya hubungan antara FA dengan terjadinya gangguan kognitif dan demensia, meskipun pasiennya tidak mengalami stroke sebelumnya.⁸ Rotterdam study melaporkan resiko stroke 3 kali dan resiko demensia 2,3 kali lebih tinggi pada pasien FA dibanding populasi non FA.⁹ Sejumlah studi longitudinal maupun potong lintang melaporkan bahwa ada hubungan antara FA dengan kejadian gangguan fungsi kognitif dan dinyatakan bahwa FA sebagai faktor independent untuk terjadinya demensia maupun gangguan kognitif ringan.^{7,10,11,12} *Silent brain infarction* sebagai mekanisme dasar terjadinya gangguan kognitif pada FA dilaporkan oleh beberapa peneliti seperti Gaita et

al (2013), yang melaporkan adanya SCI pada 90% kasus FA dibanding hanya 46% kontrol dan banyaknya SBI berhubungan pula dengan derajat gangguan kognitif.³

Gangguan kognitif akibat SBI pada FA ini diduga berhubungan dengan kerusakan neuron akibat meningkatnya kadar glutamat. Dalam kondisi normal pelepasan dan *re-uptake* glutamat berjalan dalam keadaan seimbang dan dinamis, memungkinkan konsentrasi glutamat yang rendah di ekstraseluler untuk menghindari eksitotoksitas, dan hanya sejumlah kecil glutamat yang terlibat dalam transduksi sinyal sebagai neurotransmitter eksitasi.^{13,14} Kondisi hipoksia menyebabkan peningkatan pelepasan glutamat dan atau merusak sistem serapan glutamat, sehingga menyebabkan peningkatan kadar glutamat di ekstraseluler; tingginya kadar glutamat berkontribusi pada eksitotoksitas saraf dan mengakibatkan kematian neuron.^{15,16} Berdasarkan rangkaian patogenesis diatas maka studi ini bertujuan menentukan kadar glutamat serum penderita FA dengan gangguan kognitif dibandingkan dengan penderita FA tanpa gangguan kognitif.

METODE

Penelitian dilakukan dengan disain potong lintang di poliklinik dan rawat inap SMF Penyakit Jantung dan poliklinik Neurologi RS DR M Djamil Padang serta laboratorium Biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Andalas pada periode Januari hingga Oktober 2019. Kriteria inklusi adalah penderita FA nonvalvular yang tidak pernah mengalami stroke, epilepsi, penyakit Parkinson dan penyakit lain yang dapat menimbulkan gangguan kognitif. Diagnosis FA nonvalvular ditegakkan dengan pemeriksaan elektroardiografi dan didiagnosis oleh seorang *cardiologist*. Pemeriksaan fungsi kognitif dilakukan dengan memakai kuisioner Montreal Cognitive Assesment, suatu test neuropsikologi yang sudah dikembangkan dalam bahasa Indonesia (MoCA-Ina) yang sudah divalidasi. Nilai MoCA-Ina dikatakan normal bila skor ≥ 26 dan dikatakan kognitif terganggu bila nilainya < 26 . Berdasarkan hasil test MoCA-Ina ini subjek penelitian dibagi atas dua kelompok, yaitu kelompok FA dengan kognitif normal dan kelompok FA

dengan kognitif terganggu. Data yang didapat, dikumpulkan dan dianalisa dengan menggunakan komputer. Beda variabel pada kedua kelompok dianalisa dengan test chi-square dan beda kadar glutamat pada kedua kelompok dianalisis dengan t test bila distribusi data normal atau Mann-Whitney test bila data tidak terdistribusi normal. Uji dinyatakan bermakna bila dilai $p < 0,05$. Penelitian ini sudah lolos kajian dari omite etik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas nomor 558/KEP/FK/2018.

HASIL

Selama periode penelitian didapatkan 70 orang pasien yang memenuhi kriteria inklusi, adapun karakteristik dasar dari subjek penelitian dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 1. Karakteristik umum subjek penelitian

Karakteristik	f	%	Rerata ± SD
Umur			
Rerata			53,33±9,83
Jenis Kelamin			
Laki-laki	26	37,2	
Wanita	44	62,8	
Pendidikan			
Rendah	12	17,1	
Tinggi	58	82,9	
Fungsi Kognitif			
Terganggu	35	50	
Normal	35	50	

Pada penelitian ini didapatkan umur terendah 34 tahun dan paling tinggi 74 tahun, dengan jumlah penderita perempuan lebih banyak dari laki-laki dengan perbandingan 1,7 : 1. Didapatkan kadar rerata glutamat serum pada semua subjek penelitian adalah 29,5 (0 -80) $\mu\text{Mol/L}$. Perbedaan kadar glutamat serum pada kelompok FA dengan gangguan kognitif dan kelompok FA dengan kognitif normal dapat dilihat pada tabel berikut ini.

Tabel 2. Perbedaan kadar glutamat serum antara kelompok FA dengan gangguan kognitif dan FA dengan kognitif normal

Karakteristik Dasar	Subjek Penelitian		p
	Kognitif terganggu (n=35)	Kognitif normal (n=35)	
Usia (tahun)	57,13 ± 10.402	49,52 ± 7.704	0,007*
Jenis kelamin			
Laki/wanita	12/23	14/21	0,760**
Pendidikan			
Rendah/tinggi	7/28	5/30	0,550**
Rerata kadar glutamat serum ($\mu\text{Mol/L}$)	32,26 (9-80)	14,74 (0-78)	0,01***

*Uji independent t-test

**Uji Chi-square

***Uji Mann-Whitney

Pada tabel diatas terlihat bahwa tidak ada perbedaan tingkat pendidikan dan jenis kelamin antara kelompok FA dengan gangguan kognitif dan FA tanpa gangguan kognitif ($p > 0,05$), namun terdapat perbedaan pada variabel usia. Usia kelompok gangguan kognitif lebih tua dibandingkan kelompok tanpa gangguan kognitif ($p < 0,05$). Didapatkan juga perbedaan kadar glutamat serum antara kedua kelompok, yaitu kelompok dengan gangguan kognitif memiliki kadar glutamat serum yang lebih tinggi dibanding kelompok tanpa gangguan kognitif ($p < 0,05$).

Hubungan antara kadar glutamat serum dan gangguan kognitif pada penderita Fibrilasi Atrial, maka kadar glutamat pada masing-masing subjek harus dikelompokkan dulu atas kadar glutamat tinggi dan kadar glutamat normal (rendah). Karena nilai rujukan untuk kadar glutamat serum belum ada, maka ditentukan dulu nilai cut off point (CUP) optimal kadar glutamat terhadap fungsi kognitif. Dengan prosedur

Receiver Operating Characteristic (ROC), didapatkan nilai cutt off pointnya adalah 29,5 $\mu\text{Mol/L}$. Dikelompokkan tinggi bila kadar glutamat > 29,5 $\mu\text{Mol/L}$ dan dikelompokkan rendah (normal bila kadar glutamat \leq 29,5 $\mu\text{Mol/L}$). Hubungan antara kadar glutamat dan gangguan kognitif pada penderita FA nonvalvular bisa dilihat pada tabel berikut.

Tabel 3. Hubungan kadar glutamat dengan gangguan fungsi kognitif pada penderita fibrilasi atrial non valvular

Kadar Glutamat Serum	Fibrilasi atrium		p	OR	95% CI
	Non Valvular Kognitif tergang- gu	Kognitif normal			
Tinggi	24	12	0,001	10,2	2,620-
Normal	11	23			39,717

Pada Tabel 3 dapat diketahui bahwa ada hubungan yang bermakna antara tingginya kadar glutamat serum dengan kejadian gangguan kognitif pada penderita FA nonvalvular dan penderita yang mempunyai kadar glutamat tinggi beresiko 10,2 kali lebih tinggi untuk mengalami gangguan kognitif dibandingkan penderita yang mempunyai kadar glutamat serum normal.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan umur rerata dari subjek penelitian adalah $53,33 \pm 9,83$ dengan rentang antara 34 tahun sampai 74 tahun. Batasan umur tidak ditentukan pada penelitian ini, karena studi ini hanya melihat ada tidaknya gangguan kognitif yang akan dihubungkan dengan kadar glutamat serum. Penderita perempuan lebih banyak ditemukan dari penderita laki-laki, namun sampai sekarang belum diketahui apakah jenis kelamin berpengaruh terhadap kejadian FA dan terdapat laporan yang kontroversial mengenai jenis kelamin dengan kejadian fibrilasi atrial.¹⁷

Kadar glutamat serum yang tinggi pada kelompok dengan gangguan kognitif dibanding kelompok tanpa gangguan kognitif dan kelompok dengan kadar glutamat tinggi beresiko mengalami gangguan kognitif 10,2 kali lebih tinggi dibanding kelompok dengan kadar glutamat serum normal. Nilai *cut off point* (COP) dari glutamat pada penelitian ini

adalah 29,5 $\mu\text{Mol/L}$. Artinya adalah kadar glutamat serum dikatakan tinggi bila kadarnya > COP dan dikatakan normal bila kadarnya \leq COP. Glutamat adalah neurotransmitter eksitasi yang kadarnya selalu dipertahankan rendah di ekstrasel, untuk emenghindarkan efek eksitotoksiknya, namun pada kondisi ada gangguan seperti hipoksia, inflamasi, kondisi stress oksidatif, maka keseimbangannya bisa terganggu, pelepasannya bisa meningkat dan atau serapannya jadi berkurang sehingga kadarnya di ekstrasel jadi meningkat.^{15,16} Tingginya kadar glutamat di ekstrasel bisa menimbulkan efek neurotoksisitas yang dapat menimbulkan kematian sel neuron.

Berbagai laporan dikatakan bahwa temuan kejadian *silent brain infarction* (SBI) lebih tinggi pada kasus FA dibanding populasi normal pada usia yang sama dan ada relevansi antara temuan SCI dengan gangguan fungsi kognitif.^{7,18,19} Kondisi hipoksia yang terjadi akibat SBI akan merangsang pelepasan glutamat ke celah sinaps sehingga konsentrasinya meningkat hingga mencapai konsentrasi neurotoksik. Pada kondisi ini akan terjadi influk natrium, kalsium dan klorida kedalam sel dengan akibat edema sel yang bisa menimbulkan lisis atau kematian sel.²⁰ Gaita *et al* (2013) menemukan bahwa lokasi SCI ditemukan dominan di daerah subkortek lobus frontal.³

Belum banyak penelitian yang menghubungkan temuan biomarker di plasma/serum dengan kejadian gangguan kognitif pada penderita Fibrilasi Atrial, masih dibutuhkan penelitian sejenis dan eksplorasi berbagai marker lainnya. Pada penelitian ini, kami menemukan adanya usia yang lebih tua pada kelompok dengan gangguan kognitif dibanding kelompok tanpa gangguan kognitif, namun kami tidak menganalisis pengaruh umur pada gangguan kognitif pada penelitian ini.

SIMPULAN

Kadar glutamat serum yang tinggi pada kelompok penderita fibrilasi atrium dengan gangguan kognitif di banding kelompok penderita fibrilasi atrium tanpa gangguan kognitif dan penderita fibrilasi atrial yang mempunyai kadar glutamat yang tinggi (> 29,5 $\mu\text{Mol/L}$) beresiko mengalami gangguan kognitif 10,2 kali lebih tinggi dibanding penderita Fibrilasi Atrial yang mempunyai kadar glutamat yang normal.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada semua pihak di RSUP Dr. M. Djami Padang dan Laboratorium Biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

DAFTAR PUSTAKA

- Hindricks G, Sepehri Shamloo A, Lenarczyk R, Kalarus Z, Arya A, Kircher S, *et al.* Catheter ablation of atrial fibrillation: current status, techniques, outcomes and challenges. *Catheter ablation of atrial fibrillation: current status, techniques, outcomes, and challenges.* *Kardiol Pol.* 2018;76:1680–6.
- Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.* 2014;6:213 – 220.
- Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, Raimondo C, Pianelli M, Toso E, *et al.* Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1990–7.
- Haeusler KG, Wilson D, Fiebach JB, Kirchhof P, Werring DJ. Brain MRI to personalise atrial fibrillation therapy: current evidence and perspectives. *Heart.* 2014;100:1408–13.
- Conen D, Rodondi N, Mueller A, Beer J, Auricchio A, Ammann P, *et al.* Design of the Swiss atrial fibrillation cohort study (SwissAF): Structural brain damage and cognitive decline among patients with atrial fibrillation. *Swiss Med Wkly* 2017;147:w14467
- Conen D, Rodondi N, Müller A, Beer JH, Ammann P, Moschovitis G, *et al.* Relationships of overt and silent brain lesions with cognitive function in patients with atrial fibrillation. *JACC.* 2019; 73(9):989-99.
- Vermeer S.E, Prins, N.D, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Monique MB. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med.* 2003;348(13):1215-22.
- Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;158:338–46.
- Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal P, Breteler MMBI. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population. The Rotterdam Scan Study. *Stroke.* 2003;34:1126-9.
- Vermeer S.E, Prins, N.D, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Monique MB. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med.* 2003;348(13):1215-22.
- Kwok CS, Loke YK, Hale R, Potter JF and Myint PK. Atrial fibrillation and incidence of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2011;76:914-22.
- Udompanich S, Lip GY, Apostolakis S and Lane DA. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive impairment: A semi-systematic review. *QJM.* 2013;106:795-802.
- Santangeli P, Biase LD, Bai R, Russo AD, Tondo C, Natale A. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: A meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2012;9:1761-8.
- Cooper AJ, Jeitner TM. Central role of glutamate metabolism in the maintenance of nitrogen homeostasis in normal and hyperammonemic brain. *Biomolecules.* 201;6(2).
- Danbolt NC, Furness DN, Zhou Y. Neuronal vs glial glutamate uptake: resolving the conundrum. *Neurochem Int.* 2016; 98:29–45.
- Wang XY, Wang HW, Fu XH, Zhang WQ, Wu XY, Guo QY, *et al.* Expression of N-methyl-d-aspartate receptor 1 and its phosphorylated state in basal ganglia of a neonatal piglet hypoxic-ischemic brain injury model: a controlled study of (1)H MRS. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012 Sep;16(5):492-500.
- Dang YX, Shi KN, Wang XM. Early changes in glutamate metabolism and perfusion in basal ganglia following hypoxia-ischemia in neonatal Piglets: A multi-sequence 3.0T MR study. *Front. Physiol.* 2017;8:237.
- Westerman S, Wenger N. Gender differences in atrial fibrillation: A review of epidemiology, management, and outcomes. *Current Cardiology Reviews.* 2019;15:136-44.
- Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2007;6:611–9.
- Hahne K, Monnig G, Samol A. Atrial fibrillation and silent stroke: Links, risks, and challenges. *Vasc Health Risk Manag.* 2016;12: 65-74.