

TESIS

**HUBUNGAN KADAR MAGNESIUM SERUM
DENGAN FREKUENSI SERANGAN DAN
INTENSITAS NYERI PADA
MIGRAIN EPISODIK**

***THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM MAGNESIUM LEVELS
WITH ATTACK FREQUENCY AND PAIN INTENSITY
IN EPISODIC MIGRAINE***

Disusun dan diajukan oleh :

**RAHMAWATI
C115216204**



**PROGRAM STUDI NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**HUBUNGAN KADAR MAGNESIUM SERUM
DENGAN FREKUENSI SERANGAN DAN
INTENSITAS NYERI PADA
MIGRAIN EPISODIK**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi Neurologi

Disusun dan diajukan oleh:

RAHMAWATI

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)
HUBUNGAN KADAR MAGNESIUM SERUM
DENGAN FREKUENSI SERANGAN DAN
INTENSITAS NYERI PADA
MIGRAIN EPISODIK

Disusun dan diajukan oleh :

RAHMAWATI
C115216204

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Pada tanggal 19 Februari 2021 Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan.

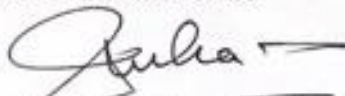
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



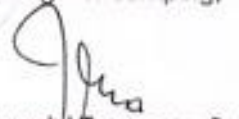
Dr. dr. Andry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K)
Nip. 49770306 200912 2 002

Ketua Program Studi Neurologi
Fakultas Kedokteran Unhas




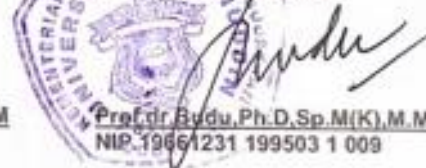
Dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM
NIP. 19620921 198811 1 001

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S(K)
Nip. 49680723 200003 2 001

Desain Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M. Med. Ed.
NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertandatangan di bawah ini

Nama : Rahmawati

Nomor Mahasiswa : C115216204

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul Hubungan Kadar Magnesium Serum dengan Frekuensi Serangan dan Intensitas Nyeri Pada Migrain Episodik adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 19 Februari 2021

Yang Menyatakan,



Rahmawati

KATA PENGANTAR

Assalamu Alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji dan syukur saya ucapkan kepada Allah Subhana Wa Ta'ala atas segala berkah dan rahmat yang diberikan kepada saya selaku penulis, sehingga naskah tesis ini dapat terselesaikan. Penulis yakin bahwa penyusunan tesis ini dapat terlaksana dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, bimbingan, dan kerjasama dari berbagai pihak.

Dengan selesainya tesis ini, penulis menyampaikan terima kasih yang tak terhingga kepada suami tercinta Nur Alias Saputra Alimin, S.H dan anak-anak tercinta Velly Nuraini Putri, Fathan Nauval Putra, dan Fathir Nauval Putra atas segala cinta dan doa restu, dukungan serta pengorbanannya selama proses pendidikan spesialis ini. Kepada kedua orang tua tercinta H.Bastaman Djasrun M dan Hj.Waode Jauhari, mertua tercinta Laode Alimin dan Ida Bunga Inta Hamid yang telah memberikan doa dan dukungannya selama ini, tak henti-hentinya penulis menyampaikan doa dan merasa sangat bersyukur bahwa impian kedua orang tua penulis telah terkabul. Kepada saudara-saudari tercinta Muhammad Amrullah, Muhammad Deriyatmiko, Andryani Ningsih dan Muhammad Rahmat B, serta seluruh keluarga besar yang telah mendukung, memberi semangat, dan mendoakan penulis selama masa pendidikan ini.

Penulis juga dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K) sebagai ketua komisi penasihat serta pembimbing akademik saya, dan kepada Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S(K) sebagai anggota komisi penasihat sekaligus sebagai Sekretaris Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Unhas periode 2019-2023 / Sekretaris Departemen Neurologi periode 2015-2019, serta kepada Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, SP.S(K), MARS sebagai Kepala Departemen Neurologi periode 2019-2023 / Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Unhas periode 2015-2019 dan juga kepada dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp,S(K), DFM selaku Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Unhas periode 2019-2023 / Ketua Departemen Neurologi periode 2015-2019 atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan dari sejak pendidikan dokter spesialis dimulai sampai selesainya tesis ini.

Tak lupa pula saya sampaikan terima kasih serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada tim penguji: dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp,S(K), DFM; Dr. dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S(K), FINS, FINA; dan dr. Joko Hendarti, Ph,D; yang telah memberikan penilaian dan masukan yang sangat berharga dalam penyelesaian tesis ini.

Penulis juga menghaturkan terima kasih kepada para guru dan supervisor : Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp. S(K); Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K); dr. Louis Kwandou, Sp. S(K); dr. Abdul Muis, Sp. S(K); Dr, dr. Yudy Goysal, Sp.S(K); Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp. S(K); Dr. dr. David Gunawan

Umbas, Sp. S(K); dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp. PA(K), Sp. S; Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K); dr. Ummu Atiah, Sp. S; dr. Mimi Lotisna, Sp. S; dr. Andi Weri Sompas, Sp. S, M.Kes; dr. Moch. Erwin Rachman, Sp. S, M. Kes; dr. Anastasia Juliana, Sp.S; dr. Muh. Iqbal Basri, Sp. S, M. Kes; dr. Sri Wahyuni S. Gani, Sp.S, M.Kes; dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D, Sp,S(K), FINR, FINA, FIPM; dr. Citra Rosyidah, Sp.S, M.Kes; dr. Nurussyariah Hammado Sp. N, dan dr. Lilian Triana Limoa, M.Kes, Sp.S yang telah dengan senang hati membimbing dan memberi petunjuk kepada penulis selama masa pendidikan penulis maupun untuk tesis ini. Semoga Allah Subhana Wa Ta'ala senantiasa merahmati.

Terima kasih kepada sejawat residen teman seperjuangan sejak tes masuk sampai selesai pendidikan, saudara-saudari saya Mighty Elf Januari 2017 (dr. Dwi Ariesty Ayu Suminar, dr. Aayuh Khaeranih, dr. Agus Sulistyawati, dr Yuthim Oktiany Rante Allo, dr. Zulfitri, dr. Tio Andrew Santoso, dr. Armalia, dr. Shinta Fithri Hayati Azis, dr. Raissa Alfathir Heri, dan dr. Juliet Christy Gunawan Umbas). Terima kasih kepada teman-teman sejawat residen Neurologi Unhas atas bantuannya selama penulis menjalani masa pendidikan. Terima kasih kepada staf departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Unhas Bapak Isdar Ronta, Sdr. Syukur, Ibu I Masse, SE dan Sdr. Arfan yang setiap saat tanpa pamrih membantu, baik masalah administrasi maupun fasilitas perpustakaan, penyelesaian tesis ini serta bantuan-bantuan lain selama masa pendidikan yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Terakhir kepada berbagai pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan dan dukungan selama penulis menjalani pendidikan ini. Dengan segala kerendahan hati dan penuh syukur, saya mengucapkan terima kasih.

Makassar, 19 Februari 2021


Penulis

ABSTRAK

RAHMAWATI. *Hubungan Kadar Magnesium Serum dengan Frekuensi Serangan dan Intensitas Nyeri pada Migrain Episodik* (dibimbing oleh Audry Devisanty Wuysang, Jumraini Tammasse, Muhammad Akbar, Ashari Bahar, dan Joko Hendarto).

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan kadar magnesium serum dengan frekuensi serangan dan intensitas nyeri pada penderita migrain episodik.

Desain penelitian adalah observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional* pada 32 sampel di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS Jejaring Pendidikan, dan Praktik Swasta Ahli Saraf yang memenuhi kriteria inklusi. Kadar magnesium serum diukur dengan pengambilan sampel darah vena yang dilakukan 1kali sebanyak 6 cc di laboratorium. Frekuensi serangan diukur dengan menghitung frekuensi serangan selama satu bulan. Intensitas nyeri diukur dengan menggunakan skala nyeri *numeric pain rating scale* (NPRS) setelah sebelumnya dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisis. Data dianalisis dengan menggunakan analisis statistik uji Anova (uji bivariat) dan uji *t-independent*.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara kadar magnesium serum dan frekuensi serangan dengan nilai ($p= 0.340$) dan intensitas nyeri dengan nilai ($p= 0.123$) pada penderita migrain episodik. Dengan demikian, tidak terdapat hubungan antara kadar magnesium serum dengan frekuensi serangan dan intensitas nyeri pada penderita migrain episodik.

Kata kunci: migrain episodik, kadar magnesium serum, frekuensi serangan, intensitas nyeri



ABSTRACT

RAHMAWATI. *The Relationship between Serum Magnesium Levels with Attack Frequency and Pain Intensity in Episodic Migraine* (Supervised by **Audry Devisanty Wuysang, Jumraini Tammase, Muhammad Akbar, Ashari Bahar, and Joko Hendarto**)

The study aims to determine the relationship between serum magnesium level toward the frequency and pain intensity of episodic migraine patients.

The study design was analytic observational with *cross-sectional* approach on 32 subjects at Dr. Wahidin Sudirhusodo Hospital, Hasanuddin University Teaching Hospital, and Neurologist Private Practice who met the inclusion criteria. Serum magnesium levels were measured by taking 6 cc of venous blood samples once in Laboratory, the frequency was measured by calculating the attack frequency in one month and pain intensity was measured using the *Numeric Pain Rating Scale* (NPRS) scale after previous history taking and physical examination. Data were analyzed using statistical analysis using Anova test (bivariate test) and independent t-test.

The results show that there is no relationship between serum magnesium levels and attack frequency with the value of ($p=0.340$) and pain intensity with the value of ($p=0.123$) in episodic migraine patients.

Keywords: Episodic Migraine, Serum Magnesium levels, Attack Frequency, Pain Intensity



DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
KARYA AKHIR	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GRAFIK	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.3 Hipotesis.....	4
1.4 Tujuan Penelitian	4
1.4.1 Tujuan Umum.....	4
1.4.2 Tujuan Khusus	4
1.5 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Migrain.....	6

2.2 Patofisiologi Migrain.....	7
2.2.1 Mekanisme Perifer/Aktivasi Nosisseptor.....	9
2.2.2 Sensitisasi Pada Migrain.....	10
2.3 Magnesium.....	12
2.3.1 Peran dan Sumber Magnesium.....	14
2.3.2 Metabolisme Magnesium dalam Tubuh.....	15
2.3.3 Magnesium dalam Otak.....	16
2.3.4 Kadar Magnesium Pada Migrain.....	19
2.4 Magnesium dalam Patofisiologi Migrain.....	20
2.6 Kerangka Teori.....	27
2.7 Kerangka Konsep.....	28
BAB III METODE PENELITIAN.....	29
3.1 Desain Penelitian.....	29
3.2 Tanggal dan Waktu Penelitian.....	29
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	29
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	30
3.4.1 Kriteria Inklusi.....	30
3.4.2 Kriteria Eksklusi.....	30
3.5 Perkiraan Besar Sampel.....	31
3.6 Pemeriksaan dan Pengambilan Data Sampel.....	32
3.6.1 Cara Kerja.....	32

3.6.2 Alat dan Bahan.....	32
3.6.3 Prosedur Penelitian.....	33
3.7 Identifikasi Variabel.....	35
3.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	35
3.9 Metode Analisis dan Uji Statistik	40
3.10 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	40
3.11 Alur Penelitian	42
BAB IV HASIL PENELITIAN	43
4.1 Karakteristik Sampel Penelitian	43
4.2 Analisis Kadar Magnesium Serum terhadap Frekuensi Serangan dan Intensitas Nyeri	45
BAB V PEMBAHASAN.....	48
5.1 Karakteristik Sampel Penelitian	48
5.2 Analisis Hubungan Kadar Magnesium Serum terhadap Frekuensi Serangan dan Intensitas Nyeri.	49
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN.....	55
6.1 Simpulan.....	55
6.2 Saran	55
DAFTAR PUSTAKA.....	56

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Proses nyeri pada migrain melalui sistem trigeminovaskular...8	
Gambar 2. Magnesium dalam otak.....17	

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Karakteristik Subyek Penelitian.....	43
Tabel 4.2. Karakteristik Variabel Penelitian	44
Tabel 4.3 Analisis kadar magnesium serum terhadap frekuensi serangan.....	45
Tabel 4.4 Analisis kadar magnesium serum terhadap intensitas nyeri	46
Tabel 4.5 Korelasi kadar magnesium serum dengan frekuensi serangan dan intensitas nyeri	47

DAFTAR GRAFIK

- Grafik 1. Kadar magnesium serum (mg/dL) dan frekuensi serangan.....45
- Grafik 2. Kadar magnesium serum (mg/dL) dan intensitas nyeri.....46

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Rekomendasi Persetujuan Etik.....	62
Lampiran 2. Naskah Penjelasan Pada Subjek.....	63
Lampiran 3. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian.....	65
Lampiran 4. Formulir Informed Consent.....	67
Lampiran 5. Quisioner Pittsburg Sleep Quality Index.....	68
Lampiran 6. Skala Hamilton Anxiety Rating Scale.....	69
Lampiran 7. Formulir Penelitian.....	72
Lampiran 8. Raw Data Penelitian.....	73
Lampiran 9. Analisis Data.....	75

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
Mg ²⁺	: Magnesium
NMDAR	: N-metil-D-Aspartat-reseptor
AMPA	: α -amino - 3 - hydroxy - 5 - methyl - 4 - isoxazolepropionic acid receptor
CSD	: Cortical Spreading Depression
AAN	: American Academy of Neurology
SP	: <i>Substansi P</i>
CGRP	: Calcitonin gene-related peptide
TNC	: <i>Trigeminal nucleus caudalis</i>
ATP	: <i>Adenin trifosfat</i>
PTH	: <i>Paratiroid Hormone</i>
DCT	: <i>Distal Convulated Tubule</i>
TALH	: <i>Thick Ascending Limb of loop of henle</i>
GABA _A	: <i>Gamma Amino Butyric Acid A</i>

ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
NOS	: <i>Nitric oxide synthases</i>
mmol/L	: mmol per liter
mg/dL	: milligram per desiliter
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
5-HT	: <i>Serotonin</i> reseptor
AAN	: American Academy of Neurology
NPRS	: Numeric Pain Rating Scale
Ca ²⁺	: <i>Calsium</i>
K ⁺	: <i>Kalium</i>
TNF – α	: Tumor necrosis factors- α
IL-1 β	: Interleukin-1 β
PSQI	: <i>Pittsburg Sleep Quality Index</i>
HARS	: <i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Migrain merupakan nyeri kepala primer paling umum ditemukan diseluruh dunia dan penyebab utama penderita mencari bantuan medis, selain nyeri kepala tipe tegang (*tension headache*) dan nyeri kepala cluster (*cluster headache*). Gangguan neurobiologis ini ditandai dengan peningkatan sensitifitas otak atau hipereksitabilitas yang diasumsikan memiliki dasar genetik, terjadi selama bertahun-tahun atau seumur hidup (Jellinger, 2007; Ahn, 2015; PERDOSSI, 2018).

Klasifikasi dan kriteria diagnostik nyeri kepala berdasarkan International Headache Society (IHS)-III tahun 2018, terdapat dua subtype utama migrain yaitu migrain tanpa aura dan dengan aura. Serangan nyeri kepala bervariasi dalam intensitas nyeri dan pola gejala. Aura ditandai gejala visual (bintik cahaya, garis zig-zag atau kelabu diluar penglihatan), gejala sensorik (kesemutan dan mati rasa) atau gangguan bahasa dapat terjadi pada 20-30% penderita dengan migrain (Lipton and Silberstein, 2015).

Prevalensi sangat bervariasi, berkisar 3% - 22% tergantung pada usia dan jenis kelamin, Prevalensi di Amerika Serikat dalam satu tahun \pm 12% (6%:15% pada pria: wanita) dan Denmark \pm 16% (8%:25% pada pria: wanita). Di Indonesia, prevalensi seumur hidup, meningkat pada dewasa

dan pubertas sekitar 20%, umumnya pada dekade ketiga dan keempat, wanita lebih sering 12-17% (10% lebih tinggi) daripada pria 4-6% (Jellinger, 2007; Andreou and Edvinsson, 2019; Fitria Ruhayana, 2019).

World Health Organization (WHO) menggolongkan migrain sebagai kondisi neurologis jangka panjang yang paling umum dan merupakan gangguan medis yang paling melumpuhkan (satu dari 20 penyakit), sehingga berdampak signifikan dan melemahkan fungsi fisik, sosial dan pekerjaan pada individu dan masyarakat (Lipton and Silberstein, 2015; Andreou and Edvinsson, 2019).

Magnesium (Mg^{2+}) merupakan aktivator banyak enzim, terlibat dalam metabolisme dan transmisi neuron. Kadar magnesium serum yang rendah dikaitkan dengan berbagai kondisi neurologis seperti migrain, depresi dan epilepsi. Konsentrasi magnesium pada neuron sangat penting dalam regulasi eksitabilitas reseptor *N-metil-D-Aspartat* (NMDA) yang berperan penting dalam transmisi eksitasi sinaptik, plastisitas neuron, eksitotoksisitas, dan dalam perkembangan plastisitas *learning dan memory*. Dari hasil penelitian, magnesium berperan penting dalam regulasi reseptor NMDA glutamat yang terlibat dalam transmisi nyeri pada sistem saraf dan mengontrol aliran darah otak. Defisiensi magnesium berperan penting dalam patofisiologi migrain, dimana kadar magnesium rendah dapat menyebabkan vasokonstriksi arteri cerebral, meningkatkan agregasi trombosit sehingga meningkatkan pelepasan serotonin, mempotensiasi aksi vasoaktif serotonin dan mengurangi efek relaksasi otot polos pembuluh

darah yang dimediasi oleh prostasiklin serta meningkatkan sensitivitas reseptor NMDA terhadap glutamat dan nitrit oksida, membuka blok channel kalsium dan memudahkan penyebaran *cortical spreading depression* (CSD) melalui perubahan fosforilasi oksidatif dan polarisasi neuron dimitokondria, namun kurangnya pengukuran kadar magnesium yang sederhana dan dapat diandalkan mencegah penelitian lebih lanjut untuk membuktikan teori ini (Köseoglu *et al.*, 2008; Vink and Mirlai, 2011; Rybicka *et al.*, 2012; de Baaij, Hoenderop and Bindels, 2015; Nattagh-Eshtivani *et al.*, 2018; Xue *et al.*, 2019).

Penelitian yang dilakukan oleh Jain *et.al*, 1985; Ramadhan *et.al*, 1989; Schoenon *et.al*, 1991 mengemukakan bahwa kadar magnesium dalam serum, cairan serebrospinal dan jaringan serebral ditemukan rendah pada pasien migrain, namun hasilnya tidak konsisten, dengan kadar yang normal dan rendah terdeteksi di jaringan yang sama pada beberapa pasien (Vink and Mirlai, 2011), serta penelitian yang menunjukkan bahwa kadar magnesium serum secara signifikan menurun pada pasien migrain dibanding kelompok kontrol sehat, namun kadar magnesium serum total pada pasien migrain tetap konstan pada saat serangan maupun diantara serangan (Samaie *et al.*, 2012).

Di Indonesia, penelitian mengenai kadar magnesium serum dalam hubungan dengan frekuensi serangan dan intensitas nyeri pada penderita migrain masih jarang dilaporkan, sehingga penulis memandang perlu dilakukannya penelitian tentang kadar magnesium serum yang

dihubungkan dengan frekuensi serangan dan intensitas nyeri pada migrain episodik.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Apakah terdapat hubungan antara kadar magnesium serum terhadap frekuensi serangan dan intensitas nyeri pada penderita migrain episodik.

1.3 Hipotesis

1. Terdapat hubungan antara kadar magnesium serum dengan frekuensi serangan migrain dimana makin rendah kadar magnesium, frekuensi serangan makin meningkat.
2. Terdapat hubungan antara kadar magnesium serum dengan intensitas nyeri dimana makin rendah kadar magnesium makin tinggi intensitas nyeri.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara kadar magnesium serum dengan frekuensi serangan dan intensitas nyeri pada penderita migrain episodik.

1.4.2 Tujuan Khusus

- a. Mengukur kadar magnesium serum pada penderita migrain episodik.

- b. Menghitung frekuensi serangan pada penderita migrain episodik.
- c. Mengukur intensitas nyeri dengan menggunakan skala nyeri *Numeric Pain Rating Scale* (NPRS) pada penderita migrain episodik.
- d. Menentukan hubungan kadar magnesium serum dengan frekuensi serangan pada penderita migrain episodik.
- e. Menentukan hubungan kadar magnesium serum dengan intensitas nyeri pada penderita migrain episodik.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Sebagai sumber ilmu pengetahuan mengenai kadar magnesium serum dan hubungannya terhadap frekuensi serangan dan intensitas nyeri pada penderita migrain episodik.
2. Kadar magnesium serum dapat dijadikan salah satu rujukan untuk menilai frekuensi serangan dan intensitas nyeri pada penderita migrain episodik.
3. Kadar magnesium serum dapat dijadikan salah satu rujukan untuk memberikan terapi tambahan berupa senyawa nutrisi yaitu magnesium untuk mengurangi frekuensi serangan dan intensitas nyeri pada migrain episodik.
4. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya ilmu kedokteran dan dapat menjadi rujukan untuk penelitian yang terkait selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Migrain

Menurut *The International Classification of Headache Disorders 3rd Edition* (IHSD-III) tahun 2018, migrain terbagi atas beberapa subtype migrain termasuk migrain tanpa aura, migrain dengan aura, migrain basilar, migrain hemiplegik familial, status migrain, dan migrain kronis. Migrain tanpa aura (*common migrain*) adalah nyeri kepala berulang dengan serangan selama 4-72 jam, karakteristik nyeri unilateral, berdenyut, intensitas nyeri sedang sampai berat, diperberat oleh aktivitas fisik rutin, disertai mual, muntah, fotofobia dan fonofobia, dengan kriteria sekurang-kurangnya terjadi 5 serangan. (Jellinger, 2007; Ahn, 2015; PERDOSSI, 2018)

Migrain dengan aura (*classic migrain*) adalah serangan berulang sekurang-kurangnya 2 serangan, yang berlangsung beberapa menit, unilateral, aura visual, sensorik yang reversibel, atau gejala sistem saraf pusat lainnya yang berjalan secara perlahan selama 5-20 menit dan berlangsung kurang dari 60 menit, diikuti nyeri kepala dan gejala penyerta migrain. (Ruíz, 2015; PERDOSSI, 2018)

Dalam bentuk episodiknya, migrain ditandai dengan serangan berulang yang melibatkan empat fase, dapat terjadi sendiri atau kombinasi dengan fase lainnya; a). Fase Prodrome (durasi 12-24 jam), fase petanda sebelum timbul nyeri kepala yang sebenarnya, ditandai dengan gejala

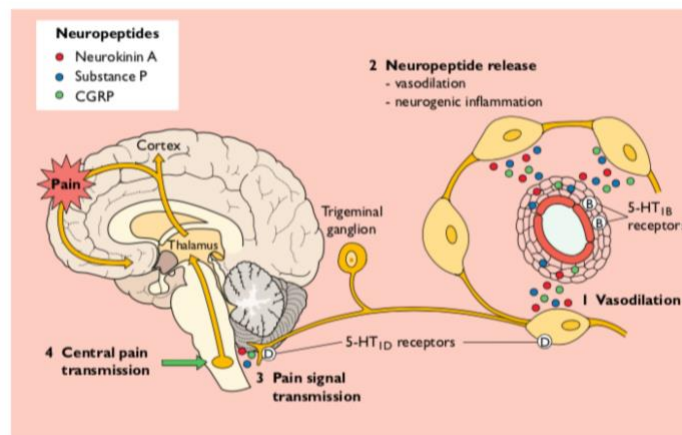
menguap berlebihan, haus, mengantuk, nafsu makan meningkat atau menurun, kesulitan kognitif dan perubahan suasana hati. b). Fase Aura (durasi 10–60 menit) / gejala neurologis sementara, terjadi tepat sebelum nyeri kepala yang sebenarnya dimulai dengan gejala berupa gangguan visual, mati rasa, kesulitan berbicara, vertigo, kecanggungan dan kelumpuhan ringan. c). Fase nyeri kepala hebat (durasi 2-72 jam) dengan gejala berupa nyeri kepala pada satu sisi diperburuk dengan gerakan, mual dan/atau muntah, disertai hipersensitif terhadap rangsangan sensorik (cahaya dan / atau suara serta terhadap bau. d). Fase Postdrome (durasi 12-24 jam) dengan gejala utama berupa kelelahan, sulit berkonsentrasi dan pemahaman, kekakuan pada leher, suasana hati yang meningkat (euforia), suasana hati depresi, mudah tersinggung, diare, peningkatan buang air kecil, dan intoleransi makanan.(Jellinger, 2007; Andreou and Edvinsson, 2019)

2.2 Patofisiologi Migrain

Migrain merupakan suatu bentuk dari neurovascular headache dimana mengakibatkan vasodilatasi pembuluh darah dan aktivasi aferent nosiseptif. Tiga komponen yang terlibat dalam nyeri migrain : 1). Pembuluh darah cranial, 2). Inervasi trigeminal pada pembuluh darah, dan 3). Refleks koneksi dari sistem trigeminal dan sistem parasimpatis cranial. Jalur utama untuk nyeri kepala adalah input trigeminovaskular dari pembuluh meningeal. Pencitraan menggambarkan bahwa modulasi penting dari input

nosiseptif trigeminovaskular berasal dari nukleus raphe dorsal, locus coeruleus, dan nukleus raphe magnus.(Jellinger, 2007)

Dahulu, patofisiologi migrain dihubungkan dengan teori vaskular, dimana terjadi vasokonstriksi pembuluh darah selama fase aura diikuti dengan vasodilatasi pada fase nyeri kepala. Teori terbaru yang disarankan terdiri atas dua yaitu teori neuronal, dimana eksitasi yang berlebihan dari sel-sel neuron dikorteks merupakan awal terjadinya migrain dan teori trigeminovaskular yang berfokus pada hubungan antara nervus trigeminal dan pembuluh darah intrakranial. Moskowitz menekankan hubungan antara nervus trigeminal dan pembuluh darah intrakranial, terutama pembuluh duramater dan menunjukkan bahwa serabut C yang tidak bermielin yang berasal dari ganglion trigeminal terdistribusi diantara pembuluh duramater. Lebih lanjut dijelaskan bahwa inflamasi neurogenik yang terjadi pada pembuluh duramater jika nervus trigeminalis distimulasi secara kimia, dapat terlihat pada gambar dibawah ini : (Roles, 2004; Jellinger, 2007)



Gambar 1. Proses nyeri pada migrain melalui sistem trigeminovaskular (Roles, 2004; Jellinger, 2007)

2.2.1 Mekanisme Perifer/Aktivasi Nosisseptor

Selama serangan migrain, proses inflamasi (inflamasi neurogenik) terjadi pada terminal saraf. Aktivasi nosisseptor aferent trigeminal menyebabkan pelepasan neuropeptida vasoaktif, termasuk *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), substansi P (SP), dan neurokinin A. Mediator ini menyebabkan aktivasi sel mast, sensitisasi terminal saraf dan ekstrasvasasi cairan ke ruang perivaskular disekitar pembuluh dura. Stimulasi neuron secara terus menerus akan menginduksi c-fos dalam *nukleus caudalis trigeminal* (TNC) di batang otak. Substansi P dan CGRP memperkuat sensitivitas terminal trigeminal dengan menstimulasi pelepasan bradikinin dan mediator inflamasi lainnya dari sel mast. (Jellinger, 2007)

Prostaglandin dan nitrit oxide keduanya merupakan mediator endogen yang dihasilkan secara lokal dan dapat mensensitisasi nosisseptor. *Cortical Spreading Depression* (penyebab migrain dengan aura) dapat mengaktifkan nosisseptor pada sistem trigeminalis. Meskipun sebagian besar otak tidak peka, nyeri dapat ditimbulkan oleh pembuluh darah besar cranial dan duramater. Keterlibatan divisi nervus ophtalmikus trigeminalis dan struktur yang tumpang tindih diinervasi oleh cabang akar saraf C2 menggambarkan distribusi khas nyeri pada migrain pada regio frontal dan temporal dan nyeri alih ke regio parietal, occipital dan cervical atas. (Jellinger, 2007)

2.2.2 Sensitisasi Pada Migrain

Sensitisasi dihasilkan dari aktivasi beberapa jalur sinyal intraseluler pada neuron horn dorsal oleh neurotransmitter (glutamat) dan neuromodulator (SP, faktor neurotropik yang diturunkan dari otak, dan CGRP). Secara klinis sensitisasi terdiri atas sensitisasi perifer yang menyebabkan peningkatan sensitivitas nyeri secara lokal dan sensitisasi sentral yang mengacu pada peningkatan respon neuron nosiseptif di sistem saraf pusat terhadap input aferen normal atau dibawah ambang (subthreshold). Sensitisasi sentral ditandai dengan penurunan ambang batas dan peningkatan respons neuron horn dorsal, serta pembesaran bidang reseptifnya, (Jellinger, 2007; Daniela and Michael A.Moskowitz, 2013)

Sensitisasi sentral berkontribusi terhadap hipersensitivitas nyeri pada kulit dan otot. Hal ini dapat menjelaskan hipersensitivitas intrakranial (seperti nyeri yang memburuk selama batuk, membungkuk, atau gerakan kepala apa pun) dan nyeri migrain yang berdenyut. Mekanisme yang terlibat dalam sensitisasi sentral meliputi pelepasan glutamat, substansi P, dan CGRP dari neuron aferent primer, aktivasi glutamat reseptor NMDA, dan aktivasi sel glia. (Jellinger, 2007; Daniela and Michael A.Moskowitz, 2013; D'Antona and Matharu, 2019)

Telah diamati bahwa selama serangan migrain, nyeri meningkat dengan rangsangan non-nociceptif termasuk menyisir rambut, memakai topi, dan mengistirahatkan kepala di atas bantal. Fenomena ini diinduksi

oleh stimulus non nyeri yang disebut sebagai allodinia. Sensitisasi nosiseptor atau neuron sensorik sekunder di TNC merupakan penyebab fisiologi dari allodinia. (Jellinger, 2007; Daniela and Michael A.Moskowitz, 2013)

Afferent atau neuron sentral memproses informasi sensorik yang secara spontan meningkat atau peningkatan respon terhadap stimulus nyeri dan non-nyeri. Bidang reseptor neuron ini dapat meluas, menghasilkan nyeri yang dirasakan pada sebagian besar dermatom. Hal ini menyebabkan hiperalgesia (peningkatan sensitivitas terhadap rasa sakit) dan allodinia kulit (nyeri yang dirasakan sebagai respons terhadap rangsangan yang tidak menyakitkan). (Jellinger, 2007; Daniela and Michael A.Moskowitz, 2013)

Meskipun penyebab pasti migrain masih harus didefinisikan, teori yang ada saat ini didasarkan pada hipereksitabilitas “kompleks trigeminovaskular dan korteks”, pada pasien yang secara genetik cenderung mengalami migrain. Pada individu ini, ketika berhadapan dengan pemicu nyeri kepala, neuron trigeminovaskuler melepaskan neurotransmitter seperti CGRP dan substansi P. Hal ini menyebabkan vasodilatasi, degranulasi sel mast, peningkatan permeabilitas dan edema pembuluh darah yang mengakibatkan inflamasi neurogenik meningeal. Informasi nosiseptif ini ditransmisikan dari perifer, sepanjang nervus trigeminalis ke nukleus caudalis trigeminalis dibatang otak kemudian ke nukleus thalamikus dan korteks, dimana akhirnya nyeri dipersepsikan.

Locus coeruleus mengandung neuron noradrenergik, neuron nukleus raphe dorsalis mengandung neuron serotonergik dan periaquaduktal gray matter sebagai modulator dalam transmisi nyeri.(Sun-Edelstein and Mauskop, 2009; Vink and Mirlai, 2011)

Aura merupakan gambaran neurologi khas, muncul sebelum timbul fase nyeri kepala, diyakini disebabkan oleh fenomena yang dikenal sebagai CSD yang pertama kali dijelaskan oleh Leao (1944) merupakan depolarisasi kuat dan repolarisasi membran neuronal dan sel glial, disertai perubahan resistensi membran dan aliran ion. Selanjutnya terjadi pelepasan masif dari glutamat dan kalium serta peningkatan natrium dan kalsium intraseluler. Hal ini menyebabkan gelombang depolarisasi kuat yang menyebar keseluruhan jaringan saraf yang berdekatan, dipicu oleh depolarisasi dari sebagian kecil jaringan otak atau eksitasi langsung asam amino dan aktivasi reseptor NMDA dapat membangkitkan CSD.(Vink and Mirlai, 2011; de Baaij, Hoenderop and Bindels, 2015; Goadsby *et al.*, 2017)

2.3 Magnesium

Magnesium (Mg^{2+}) merupakan kation intraseluler kedua paling banyak dalam tubuh, berfungsi kompleks sebagai elemen makro, sekitar 0,05% dari berat badan. Sebagai aktivator banyak enzim, magnesium terlibat dalam metabolisme dan transmisi neuron, serta memiliki efek pada regulasi plastisitas sinaptik. Defisiensi magnesium akut atau kronis dapat mempengaruhi sistem saraf dengan gambaran klinis berupa halusinasi, depresi, delirium, letargi, kelemahan, parestesi, tremor, premenstrual

sindrom, ekstremitas dingin, keram pada tangan dan kaki, kejang, ventrikular aritmia dan congestive heart failure. Hipermagnesium merupakan kondisi jarang, umumnya pada pasien dengan gagal ginjal atau yang mendapat terapi mengandung magnesium seperti laxative atau antasida, dengan gambaran klinis berupa mual, kelemahan otot, letargi, kebingungan, hipotensi dan aritmia. (Köseoglu *et al.*, 2008; Vink and Mirlai, 2011; Kirkland, Sarlo and Holton, 2018; Nattagh-Eshtivani *et al.*, 2018)

Beberapa penelitian menyarankan tindakan neuroprotektif magnesium dalam fungsi sinaptik. Penelitian secara *in vitro* menunjukkan bahwa magnesium terlibat dalam reseptor NMDA dan menghambat pelepasan glutamat. Kekurangan magnesium dapat meningkatkan sensitivitas peradangan saraf, membuka blok reseptor channel kalsium dan reseptor NMDA, aktivitas glutamat dan nitrit oksida, afinitas reseptor serotonin, dan regulasi hormon endogen. Magnesium berperan penting dalam regulasi reseptor NMDA glutamat yang terlibat dalam transmisi nyeri dalam sistem saraf dan mengontrol aliran darah otak. Magnesium memblok reseptor NMDA dan mencegah masuknya kalsium ke dalam sel, sehingga defisiensi magnesium yang rendah mempercepat aktivasi reseptor NMDA yang memicu masuknya kalsium ke dalam sel dan efek neuron dan otot pembuluh darah otak. Karena itu, magnesium bertindak sebagai antagonis reseptor NMDA. (Köseoglu *et al.*, 2008; Nattagh-Eshtivani *et al.*, 2018; Xue *et al.*, 2019)

2.3.1 Peran dan Sumber Magnesium

Magnesium adalah ko-faktor pendamping bagi lebih dari 300 enzim dan mineral, sebagai nutrisi utama untuk mengatur berbagai reaksi biokimia, berbagai fungsi fisiologis dan seluler. Dalam sel hidup, magnesium terlibat dalam homeostasis mineral lain seperti natrium, kalium, dan kalsium, serta dalam pembentukan, transfer, penyimpanan, dan pemanfaatan *adenosin trifosfat* (ATP), prinsipal sumber energi. Dalam tubuh manusia, magnesium terlibat dalam pemeliharaan fungsi otot dan saraf normal, irama jantung, kekuatan tulang, dan sistem kekebalan tubuh. Dosis magnesium yang dianjurkan untuk orang dewasa adalah 300-420 mg/hari. Magnesium dapat diperoleh dari semua jenis makanan yang kaya magnesium termasuk biji-bijian, kacang-kacangan, sayuran, buah-buahan dan air. Asupan magnesium yang sebenarnya ditentukan oleh berbagai faktor, serta jumlah magnesium dari sumber yang sama dapat bervariasi. (Xue *et al.*, 2019)

Keseimbangan magnesium dalam tubuh terutama dikendalikan oleh reabsorpsi ginjal dan absorpsi gastrointestinal. Penyerapan gastrointestinal yang berubah karena obat-obat seperti proton-pump inhibitor, kondisi malabsorpsi atau muntah dapat berkontribusi negatif pada keseimbangan magnesium dalam tubuh. Peningkatan ekskresi magnesium dapat terjadi pada penyakit ginjal, diabetes mellitus yang tidak terkontrol, banyak obat (terutama loop diuretik dan kafein), penggunaan alkohol dan stress. (Teigen and Boes, 2014)

2.3.2 Metabolisme Magnesium dalam Tubuh

Tubuh manusia dewasa normal mengandung kira-kira 1,000 mmol magnesium (22-26g), sekitar 67% magnesium ditemukan di tulang dan jaringan keras, 31% di dalam sel (intraselular) dan sekitar 2% di serum (ekstraselular). Pada dewasa normal, magnesium serum total berkisar antara 0,70 dan 1,10 mmol/L, sekitar 30% berikatan dengan protein (albumin 60-70% dan globulin), 56% terionisasi dan sisanya kompleksitas dengan berbagai anion seperti fosfat dan garam sitrat. Waktu paruh magnesium secara biologis dalam tubuh sekitar 1000 jam (42 hari). Kebutuhan harian magnesium yang direkomendasikan pada dewasa adalah 4,5mg/kg/hari. Asupan magnesium tergantung konsentrasi magnesium dalam air minum dan komposisi makanan. Asupan magnesium rata-rata pada dewasa normal kurang lebih 12 mmol/hari, sekitar 24-76% diserap usus dan sisanya dieksresi melalui tinja dan urin.(Seo and Park, 2008; Jahnen-Dechent and Ketteler, 2012; Fender, 2014; Schwalfenberg and Genuis, 2017)

Homeostasis magnesium dipertahankan oleh usus, tulang dan ginjal. Magnesium terutama diserap di usus halus dan disimpan dalam tulang, serta kelebihan dieksresikan melalui ginjal dan tinja. Faktor yang mengontrol absorpsi magnesium belum sepenuhnya dipahami, studi mengemukakan peran *hormon paratiroid* (PTH) dalam mengatur absorpsi magnesium. Ginjal berperan utama dalam homeostasis magnesium dan pemeliharaan konsentrasi magnesium plasma. Dibawah kondisi normal,

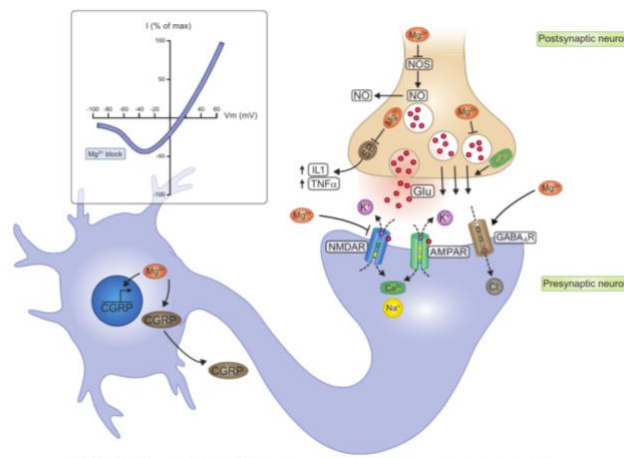
bila 80% dari total plasma magnesium ultrafiltrable, 84 mmol magnesium disaring setiap hari dan sekitar 3-5 mmol ditemukan di urin. Sekitar 15-20% magnesium yang disaring diserap kembali disegmen tubulus proksimal, 65-75% di *thick ascending limb of loop of Henle* (TALH) dan 5-10% di *distal convoluted tubule* (DCT). (Seo and Park, 2008; Jahnen-Dechent and Ketteler, 2012; Fender, 2014)

Saat ini belum terdapat metode pemeriksaan tunggal yang memuaskan untuk menilai status magnesium. Pemeriksaan yang paling sederhana, berguna dan mudah tersedia adalah pengukuran total magnesium serum dan uji toleransi magnesium. (Seo and Park, 2008; Fender, 2014)

2.3.3 Magnesium dalam Otak

Kadar magnesium serum yang rendah dikaitkan dengan berbagai kondisi neurologis seperti migrain, depresi, epilepsy, stroke, brain injury, parkinson diseases serta alzheimer diseases. Konsentrasi magnesium pada neuron sangat penting dalam regulasi eksitabilitas reseptor NMDA. Reseptor NMDA berperan penting dalam transmisi eksitasi sinaptik, plastisitas neuron, eksitotoksisitas, dan dalam perkembangan plastisitas *learning dan memory*. Reseptor NMDA teraktivasi setelah glutamat terikat dan memediasi masuknya ion Ca^{2+} dan ion Na^{+} dan keluarnya ion K^{+} . Setiap NMDA reseptor terdiri atas 4 subunit, yang masing-masing memiliki sifat biokimia yang berbeda. Pada defisiensi Mg^{2+} , reseptor NMDA menjadi hipereksitabilitas, yang dijelaskan dengan fungsi inhibisi Mg^{2+} ekstraseluler

terhadap reseptor (gambar 2). Glutamat dari neuron presinaptik akan berikatan dengan ionotropik reseptor AMPA *2-amino-3-(3-hydroxy-5-methyl-isoxazol-4-yl) propanoate* dan reseptor NMDA pada neuron postsinaptik. Pada potensial membran normal -70mV, ion Mg^{2+} memblok reseptor NMDA, sehingga hanya reseptor AMPA yang teraktivasi dan menyebabkan masuknya kation. Jika membran potensial naik diatas - 60 mV, blok magnesium akan dilepaskan dan reseptor NMDA terbuka dan terjadi pengikatan terhadap glutamat. Mekanisme *unlocking* terdiri dari komponen fase lambat dan cepat, tergantung pada ekspresi relatif subunit yang menyusun channel. Jika konsentrasi magnesium ekstraseluler berkurang, hanya sedikit channel NMDA yang terblok, dan lebih banyak channel NMDA akan terbuka pada potensial membran yang relatif rendah. Hal ini akan meningkatkan potensial eksitasi postsinaptik sehingga menyebabkan hipereksitabilitas neuron. (de Baaij, Hoenderop and Bindels, 2015)



Gambar 2. Magnesium di otak. Mg^{2+} sebagai pengatur penting sinyal glutamat di otak. Setelah pelepasan glutamat, glutamat berikatan dengan NMDAR dan AMPAR pada

neuron postsinaps. Mg^{2+} akan menghambat reseptor NMDAR pada membran potensial kurang dari -60 mV. Oleh karena itu, AMPAR menyebabkan depolarisasi membran sel sebelum NMDAR teraktivasi. Mg^{2+} akan memicu $GABA_A$ R mempengaruhi potensial membran neuron postsinaps. Pada neuron presinaps, Mg^{2+} menghambat pelepasan glutamat dengan antagonis kalsium. Mg^{2+} akan meningkatkan ekspresi dan sekresi CGRP serta menghambat produksi NO dan pelepasan SP. (de Baaij, Hoenderop and Bindels, 2015)

Pada dewasa, proses ini selanjutnya diperkuat oleh aksi reseptor inhibisi *Gamma Amino Butyric Acid A* ($GABA_A$), yang berfungsi pada regulasi Mg^{2+} . Magnesium ekstraseluler menstimulasi reseptor $GABA_A$ menyebabkan hiperpolarisasi sel neuron. Jika konsentrasi magnesium rendah di SSP, maka reseptor $GABA_A$ kurang terstimulasi, sehingga potensial membran akan lebih tinggi, yang akan mengurangi blok Mg^{2+} pada reseptor NMDA dan berkontribusi pada hipereksitabilitas neuron. Mekanisme akhir yang berkontribusi pada hipereksitabilitas neuron adalah inhibisi pelepasan glutamat dari neuron presinaptik. Pelepasan glutamat dapat dihambat oleh peningkatan konsentrasi magnesium ekstraseluler. Meskipun mekanisme pasti magnesium mengurangi pelepasan glutamat masih belum diketahui, diduga terkait inhibisi voltage pada Ca^{2+} channel, karena pelepasan glutamat dipicu oleh influx Ca^{2+} setelah aksi potensial. Ca^{2+} intraseluler yang berlebihan dalam neuron dapat menyebabkan produksi toksik dari *reactive oxygen species (ROS)* dan akhirnya akan menyebabkan kematian sel. Selain meningkatkan hipereksitabilitas jalur neuron eksitasi, Mg^{2+} berperan penting dalam regulasi *oxidative stress* dan

pelepasan neuropeptide seperti calcitonin gene-related protein dan substansi P. Defisiensi magnesium meningkatkan pelepasan substansi P yang merupakan neuroinflamasi *tachykinin*, merangsang sekresi mediator inflamasi seperti IL-1,-2,-4,-5,-10,-12, dan -13 serta TNF-. Selain itu, magnesium meningkatkan aktivitas dari *nitric oxide synthases* (NOS) melalui mekanisme dependent reseptor NMDA. Secara keseluruhan, magnesium berperan dalam regulasi pelepasan neuropeptida yang berdampak serius pada *neuron diseases*.(de Baaij, Hoenderop and Bindels, 2015)

2.3.4 Kadar Magnesium Pada Migrain

Selama beberapa dekade, dikemukakan bahwa defisiensi magnesium berperan dalam patofisiologi migrain. Namun, kurangnya pengukuran kadar magnesium yang sederhana dan dapat diandalkan mencegah penelitian lebih lanjut untuk membuktikan teori ini. Penelitian yang dilakukan oleh Jain et.al, 1985; Ramadhan et.al, 1989; Schoenon et.al, 1991 mengemukakan bahwa kadar magnesium dalam serum, cairan serebrospinal dan jaringan serebral ditemukan rendah pada pasien migrain, namun hasilnya tidak konsisten, dengan kadar yang normal dan rendah terdeteksi di jaringan yang sama pada beberapa pasien. Beranekaragaman hasil membutuhkan pengukuran magnesium terionisasi yang dapat menggambarkan metabolisme magnesium sebenarnya dan pengembangan ion elektroda secara selektif untuk magnesium terionisasi

dalam sampel whole blood, serum dan plasma memungkinkan pengukuran kadar magnesium secara cepat dan akurat.(Vink and Mirlai, 2011)

Sebuah penelitian oleh Mauskop et al., 1995 mengukur kadar magnesium terionisasi pada 40 pasien selama serangan migrain akut menemukan bahwa 50% memiliki kadar di bawah 0,54 mmol/L (kisaran dewasa normal 0,54-0,65 mmol/L), dengan semua subjek memiliki total kadar magnesium serum dalam batas normal. Pemberian magnesium sulfat 1g intravena sangat efektif pada 86% pasien dengan kadar magnesium serum terionisasi rendah dan 16% pasien dengan kadar normal, dilaporkan bebas nyeri selama 24 jam setelah pemberian, Temuan ini diperluas untuk pasien dengan berbagai jenis sakit kepala, termasuk migrain tanpa aura, nyeri kepala cluster, migrain kronis dan tension type headache kronis, dengan sebagian besar pasien menunjukkan kadar magnesium terionisasi rendah. (Vink and Mirlai, 2011)

2.4 Magnesium dalam Patofisiologi Migrain

Magnesium diyakini terlibat dalam sejumlah aspek patofisiologi migrain, dan defisiensi telah dikaitkan dengan *cortical spreading depression*, agregasi platelet, pelepasan substansi P, pelepasan neurotransmitter dan vasokonstriksi. (Sun-Edelstein and Mauskop, 2009; Vink and Mirlai, 2011)

Teori *cortical spreading depression* berkaitan dengan perluasan migrain dengan aura. Salah satu mekanisme penting telah dipertimbangkan untuk meningkatkan sensitivitas otak terhadap fenomena ini adalah

perubahan metabolisme mitokondria. Defisiensi magnesium menyebabkan CSD melalui perubahan fosforilasi oksidatif dan polarisasi neuron dimitokondria, sehingga dengan mencegah vasospasme, menghambat akumulasi trombosit, menstabilkan membran sel dan mengurangi terbentuknya mediator inflamasi, magnesium bermanfaat pada berbagai aspek dari inflamasi neurogenik yang terjadi selama migrain dan akhirnya meningkatkan fosforilasi oksidatif mitokondria, transmisi saraf 5-HT dan sistem nitrit-oxide. (Daniela and Michael A.Moskowitz, 2013; Nattagh-Eshtivani *et al.*, 2018)

Reseptor NMDA dikaitkan dengan nosisepsi dan perubahan neuroplastik pada neuron nosiseptif trigeminal, serta regulasi aliran darah otak. Ion magnesium dapat memblokir reseptor NMDA, sehingga mencegah ion kalsium bergerak ke intraseluler, dan menghentikan efek kalsium pada neuron dan pembuluh darah cerebral. Defisiensi kadar magnesium memudahkan reseptor NMDA, meningkatkan efek pada CSD, serta efek glutamat pada reseptor NMDA. Reseptor NMDA telah terbukti berperan dalam inisiasi dan CSD. Magnesium terbukti menghambat CSD yang diinduksi oleh glutamat, dan CSD lebih mudah diinisiasi dengan penurunan kadar magnesium. (Vink and Mirlai, 2011)

Nitric oxide (NO) merupakan vasodilator dan modulator sinaptik penting dalam regulasi aliran darah otak baik secara intrakranial maupun ekstrakranial, mempengaruhi proses nosiseptif, regulasi transkripsi gen, aktivasi channel dan pelepasan neurotransmitter. Hal ini ditingkatkan oleh

reseptor NMDA sehingga memudahkan transmisi glutaminergik, sebagaimana telah dibahas sebelumnya dapat dihambat oleh magnesium.(Vink and Mirlai, 2011; de Baaij, Hoenderop and Bindels, 2015)

CGRP merupakan suatu neuropeptida, dilepaskan dari aktivasi saraf sensorik trigeminal, berperan dalam vasodilatasi pembuluh darah intrakranial dan dapat meningkatkan transmisi nosiseptif dibatang otak dan medulla spinalis. Hal ini diyakini berperan penting dalam pengembangan migrain. Korelasi positif telah dibuktikan antara migrain dan kadar CGRP serum, dan setelah nyeri mereda, kadar tersebut diamati kembali normal. Sehingga dihipotesiskan bahwa inhibisi pelepasan CGRP baik secara sentral atau dari saraf trigeminal, dapat menghambat vasodilatasi intrakranial sehingga menghentikan serangan migrain. Antagonis CGRP tidak memiliki efek vasokonstriksi dan memiliki keunggulan dibandingkan pengobatan migrain akut saat ini, triptan dikontraindikasikan pada pasien dengan risiko kardiovaskular karena memiliki efek vasokonstriksi.(Vink and Mirlai, 2011)

Serotonin, dilepaskan dari trombosit selama migrain, memicu vasokonstriksi serebral serta mual dan muntah. Reseptor serotonin pada otot pembuluh darah serebral dapat meningkatkan afinitas jika magnesium serum yang terionisasi menurun dan rasio kalsium serum yang terionisasi terhadap magnesium meningkat. Hal ini menyebabkan vasokonstriksi serebral lebih lanjut dan mempermudah pelepasan serotonin dari tempat penyimpanan neuron. Pra pengobatan dengan magnesium telah terbukti

mengurangi vasokonstriksi yang diinduksi oleh serotonin. (Vink and Mirlai, 2011)

Pemberian terapi migrain bertujuan mencegah serangan nyeri kepala atau mengurangi intensitas dan frekuensi serangan, terutama yang mengalami nyeri kepala hebat. Triptan penting untuk perawatan akut; mempengaruhi reseptor serotonin (5-HT)_{1B/D / F} yang terletak di presinaps nervus trigeminal pada ujung otot polos pembuluh darah dan sistem saraf pusat (SSP). (Nattagh-Eshtivani *et al.*, 2018)

Pendekatan terbaru dalam memperbaiki nyeri kepala pada pasien migrain dengan menggunakan senyawa nutrisi seperti magnesium, CoQ10, ALA, L-karnitin dan vitamin (B₂, B₃, B₁₂ dan D). Nutrisi ini mengurangi frekuensi dan tingkat keparahan serangan migrain melalui efek positif pada fungsi mitokondria, mengurangi faktor inflamasi dan meningkatkan suasana antioksidan, serta efektif dalam pencegahan migrain. Penggunaan nutrisi ini efektif bersama obat, menyebabkan penurunan dosis obat yang diperlukan untuk pengobatan nyeri kepala dan dapat mengurangi efek samping obat. (Nattagh-Eshtivani *et al.*, 2018)

Pemberian magnesium intravena (IV) secara rutin digunakan untuk migrain akut serta profilaksis, sedangkan suplementasi magnesium oral untuk profilaksis. *American Academy of Neurology* (AAN) mengungkapkan efektivitas penggunaan magnesium oral dalam pencegahan migrain (evidens level B). Sebuah meta-analisis menilai efektivitas magnesium IV dalam pengobatan migrain akut menunjukkan level U. Dosis suplemen

magnesium yang disarankan adalah 400 mg per hari, dan dapat dinaikkan hingga 1.200 mg, jika ditoleransi. Kemungkinan efek samping gastrointestinal dari suplemen magnesium adalah nyeri perut, mual dan diare. (Nattagh-Eshtivani *et al.*, 2018)

Ion magnesium bertindak sebagai antagonis reseptor NMDA, berfungsi mencegah penyebaran glutaminergik yang terkait *cortical spreading depression*. Studi in vitro menunjukkan bahwa konsentrasi magnesium yang rendah dalam jaringan otak mengarah pada onset dini dan memudahkan *cortical spreading depression*.(Rybicka *et al.*, 2012)

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa terjadi penurunan kadar magnesium dalam plasma, eritrosit dan sel darah mononuklear, serta dalam cairan serebrospinal selama serangan migrain (Gallai *et al.*, 1992; Sun-Edelstein and Mauskop, 2009), penurunan kadar magnesium secara signifikan selama serangan migrain dibanding diantara serangan meskipun kadar magnesium serum kedua kelompok dalam batas normal (Masoud, 2003), magnesium serum secara signifikan lebih rendah pada migrain akut dibanding kontrol (Abdul-mounther and Murshd, 2010), tidak ada perbedaan yang signifikan kadar magnesium serum pada pasien migrain dan tanpa migrain (Assarzadegan *et al.*, 2015), serta kadar magnesium serum lebih rendah dari normal selama serangan akut dan diantara serangan dibandingkan dengan kontrol sehat (Assarzadegan *et al.*, 2016).

Penelitian terbaru oleh Ghasem et al, menunjukkan bahwa pemberian magnesium dapat mengurangi frekuensi dan keparahan

serangan migrain walaupun tidak signifikan antara pemberian magnesium pada bulan pertama dan bulan ketiga (Ardalani, Ghoryshi and Javani, 2016). Beberapa studi yang dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa defisiensi magnesium menyebabkan penurunan ambang batas fisiologi nyeri dan peningkatan magnesium menyebabkan penurunan frekuensi serangan migrain (Welch and Tayi, 2006), peningkatan magnesium serum berhubungan dengan penurunan jumlah frekuensi serangan nyeri kepala (Roodbari and Abrishamizadeh, 2008), kadar magnesium serum secara signifikan menurun pada pasien migrain dibandingkan kelompok kontrol sehat dan kadar magnesium serum total pada penderita migrain tetap konstan pada saat serangan maupun diantara serangan (Samaie *et al.*, 2012), kadar magnesium serum pada pasien migrain lebih rendah dibanding individu normal (Talebi *et al.*, 2011), serta kadar magnesium serum dan kadar magnesium sel darah merah pada pasien migrain secara signifikan lebih rendah dibanding kelompok kontrol (Bhandary, Cherian and Bhat, 2018).

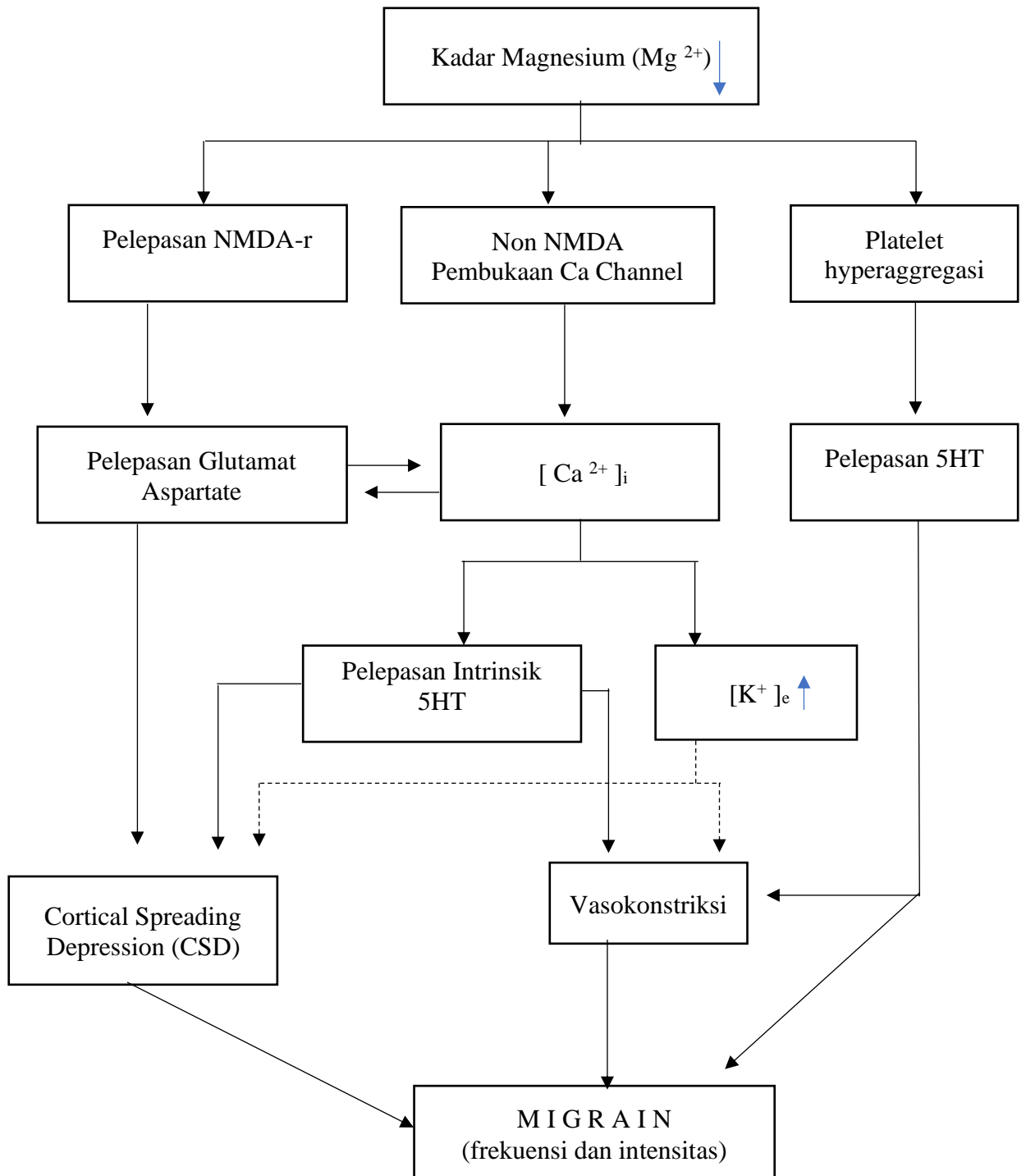
2.5 Faktor Pencetus Migrain

Migrain dicetuskan oleh berbagai pemicu, dapat berasal dari lingkungan sekitar (eksternal) dan dalam diri (internal). Situasi atau zat dapat merangsang sel-sel otak penderita migrain dan memicu serangan. Pemicu eksternal berupa makanan atau minuman tertentu seperti kafein, coklat, keju, zat aditif makanan seperti monosodium glutamat, gangguan tidur, stress emosional, terlalu sering menggunakan obat tertentu serta

alkohol, sedangkan pemicu internal berupa perubahan hormonal seperti menstruasi dan kehamilan. (Foster, 2007)

Dalam analisis yang dilakukan oleh Andress-Rithrock, pemicu paling umum adalah stress emosional (59%) dan terlalu banyak atau kurang tidur (54%), menyebabkan hipereksitabilitas sel-sel otak sehingga lebih eksitasi terhadap aktivitas yang secara langsung atau dengan meningkatkan kadar epinephrine (bahan kimia yang dapat mengeksitasi sel-sel otak). Beberapa ilmuwan percaya bahwa pemicu tidak memulai serangan tetapi mengintensifkan gejala serangan yang telah berlangsung. Saat sel-sel otak mencapai tingkat eksitasi tertentu, serangan dipicu. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa reaksi listrik sel-sel otak lebih sensitif terhadap rangsangan tidak hanya selama serangan tapi juga diantara serangan. (Andreou and Edvinsson, 2019)

2.6 Kerangka Teori



2.7 Kerangka Konsep

