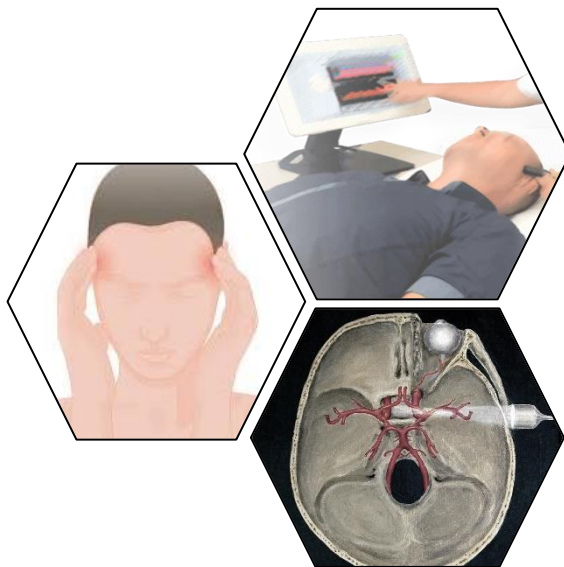


PERBANDINGAN NILAI *MEAN FLOW VELOCITY* (MFV), *PEAK SYSTOLIC VELOCITY* (PSV) DAN *CEREBROVASCULAR REACTIVITY* (CVR) ARTERI SEREBRI MEDIA ANTARA PENDERITA MIGRAIN TANPA AURA DAN NYERI KEPALA TIPE-TEGANG

COMPARISON OF MEAN FLOW VELOCITY (MFV), PEAK SYSTOLIC VELOCITY (PSV) AND CEREBROVASCULAR REACTIVITY (CVR) OF MIDDLE CEREBRAL ARTERY BETWEEN MIGRAINE WITHOUT AURA AND TENSION-TYPE HEADACHE PATIENTS



**ANDRI ARDHANY
C155202006**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
DEPARTEMEN NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2024**

PERBANDINGAN NILAI *MEAN FLOW VELOCITY* (MFV), *PEAK SYSTOLIC VELOCITY* (PSV) DAN *CEREBROVASCULAR REACTIVITY* (CVR) ARTERI SEREBRI MEDIA ANTARA PENDERITA MIGRAIN TANPA AURA DAN NYERI KEPALA TIPE-TEGANG

**ANDRI ARDHANY
NIM : C155202006**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

PERBANDINGAN NILAI *MEAN FLOW VELOCITY* (MFV), *PEAK SYSTOLIC VELOCITY* (PSV) DAN *CEREBROVASCULAR REACTIVITY* (CVR) ARTERI SEREBRI MEDIA ANTARA PENDERITA MIGRAIN TANPA AURA DAN NYERI KEPALA TIPE-TEGANG

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Neurologi
Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis
Departemen Neurologi

Disusun dan diajukan oleh :

ANDRI ARDHANY

NIM : C155202006

Kepada :

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

HALAMAN PENGESAHAN TESIS**PERBANDINGAN NILAI *MEAN FLOW VELOCITY* (MFV), *PEAK SYSTOLIC VELOCITY* (PSV) DAN *CEREBROVASCULAR REACTIVITY* (CVR) ARTERI SEREBRI MEDIA ANTARA PENDERITA MIGRAIN TANPA AURA DAN NYERI KEPALA TIPE-TEGANG**

Disusun dan diajukan oleh :

ANDRI ARDHANY
NIM : C155202006

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Tesis
Pada tanggal 6 November 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Pada
Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi
Departemen Neurologi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan:

Pembimbing Utama,



Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K)
NIP. 19621116 198803 1 006

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K)
NIP. 19640826 199011 2 001

Ketua Program Studi Neurologi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



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

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Hasmawaty Basir, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "**Perbandingan Nilai *Mean Flow Velocity* (MFV), *Peak Systolic Velocity* (PSV) Dan *Cerebrovascular Reactivity* (CVR) Arteri Serebri Media Antara Penderita Migrain Tanpa Aura Dan Nyeri Kepala Tipe-Tegang**" adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K) sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K) sebagai Pembimbing Pendamping. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 6 November 2024



ANDRI ARDHANY
NIM : C155202006

UCAPAN TERIMA KASIH

Pertama-tama penulis memanjatkan puji dan syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunianya sehingga naskah tesis ini dapat terselesaikan. Penulis meyakini bahwa penyusunan tesis ini dapat terlaksana dengan baik berkat kerja keras, kesabaran, dukungan, bimbingan dan kerjasama dari berbagai pihak.

Dengan selesainya tesis ini, penulis mengucapkan terima kasih atas bimbingan, diskusi dan arahan dari Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K) sebagai Pembimbing Utama, Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K) sebagai Pembimbing Pendamping I, Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes sebagai Pembimbing Pendamping II, Dr. dr. Andi Weri Sompas, M.Kes, Sp.S(K) sebagai Penguji I dan dr. Muhammad Iqbal Basri, M.Kes, Sp.S(K) sebagai Penguji II.

Penulis juga dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Ketua Program Studi dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM dan Ketua Departemen Dr. dr. Jumraini Tammase, Sp.S(K), seluruh staf pengajar dan tenaga pendidik dari Program Studi Dokter Spesialis Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi.

Ucapan terima kasih juga penulis ucapkan kepada keluarga besar Residen Neurologi FK-UNHAS yang telah membantu dan bekerjasama dengan baik selama penulis menempuh tahapan pendidikan. Tak lupa juga penulis ucapkan terima kasih kepada keluarga besar (ayah, ibu, saudara, Istri dan anak) yang telah mendukung, memberi semangat dan motivasi yang tak ternilai selama penulis menjalani pendidikan.

Akhir kata, dengan segala kerendahan hati penulis juga mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu dalam penyelesaian tesis ini dan kelancaran selama menjalani pendidikan.

Penulis,

ANDRI ARDHANY

ABSTRAK

ANDRI ARDHANY. **PERBANDINGAN NILAI *MEAN FLOW VELOCITY* (MFV), *PEAK SYSTOLIC VELOCITY* (PSV) DAN *CEREBROVASCULAR REACTIVITY* (CVR) ARTERI SEREBRI MEDIA ANTARA PENDERITA MIGRAIN TANPA AURA DAN NYERI KEPALA TIPE-TEGANG** (dibimbing oleh Yudy Goysal dan Hasmawaty Basir)

Latar belakang: Migrain tanpa aura dan nyeri kepala tipe-tegang merupakan gangguan neurologis dengan prevalensi yang tinggi. Kriteria diagnosis pada kedua penyakit bergantung pada asesmen klinis dan belum ada tes diagnostik lainnya. Berbagai penelitian telah meneliti peran cerebrovaskular pada kedua penyakit namun masih memberikan hasil yang kontradiktif. **Tujuan:** Untuk mengetahui perbandingan nilai MFV, PSV dan CVR arteri serebri media antara penderita migrain tanpa aura dan nyeri kepala tipe-tegang. **Metode:** Penelitian dengan desain potong lintang pada 44 subjek migrain tanpa aura dan 44 subjek nyeri kepala tipe-tegang. Subjek dilakukan pemeriksaan *Transcranial Doppler* (TCD) menginsonasi arteri serebri media untuk melihat nilai MFV dan PSV serta dilakukan prosedur stimulasi untuk menilai CVR. **Hasil:** Nilai rata-rata MFV pada kelompok migrain tanpa aura lebih tinggi secara bermakna dibanding kelompok nyeri kepala tipe tegang ($75,30 \pm 11,59$ cm/dtk vs $64,02 \pm 13,40$ cm/dtk, $p < 0,001$). Nilai rata-rata PSV pada kelompok migrain tanpa aura lebih tinggi secara bermakna dibanding kelompok nyeri kepala tipe tegang ($115,70 \pm 15,33$ cm/dtk vs $99,36 \pm 19,10$ cm/dtk, $p < 0,001$). Nilai rata-rata CVR pada kelompok migrain tanpa aura lebih tinggi secara bermakna dibanding kelompok nyeri kepala tipe tegang ($61,84 \pm 13,10$ cm/dtk vs $54,48 \pm 15,36$ cm/dtk, $p = 0,018$). **Kesimpulan:** Nilai MFV, PSV dan CVR arteri serebri media lebih tinggi secara bermakna pada penderita migrain tanpa aura dibandingkan penderita nyeri kepala tipe tegang. Temuan ini dapat menjadi penanda penting untuk membedakan kedua jenis nyeri kepala tersebut.

Kata kunci: migrain, nyeri kepala tipe-tegang, *transcranial doppler ultrasonography*

ABSTRACT

ANDRI ARDHANY. **COMPARISON OF MEAN FLOW VELOCITY (MFV), PEAK SYSTOLIC VELOCITY (PSV) AND CEREBROVASCULAR REACTIVITY (CVR) OF MIDDLE CEREBRAL ARTERY BETWEEN MIGRAINE WITHOUT AURA AND TENSION-TYPE HEADACHE PATIENTS** (guided by Yudy Goysal and Hasmawaty Basir)

Background: Migraine without aura and tension-type headache are neurological disorders with high prevalence. Diagnostic criteria for both diseases depend on clinical assessment and there are no other diagnostic tests. Various studies have examined the role of cerebrovascular in both diseases but still provide contradictory results. **Objective:** To determine the comparison of MFV, PSV and CVR values of the middle cerebral artery between migraine without aura and tension-type headache patients. **Methods:** A cross-sectional study was conducted on 44 migraine without aura subjects and 44 tension-type headache subjects. Subjects underwent Transcranial Doppler (TCD) examination to insonate the middle cerebral artery to see MFV and PSV values and stimulation procedures were performed to assess CVR. **Results:** The average MFV value in the migraine without aura group was significantly higher than in the tension-type headache group (75.30 ± 11.59 cm/s vs 64.02 ± 13.40 cm/s, $p < 0.001$). The mean PSV value in the migraine without aura group was significantly higher than the tension-type headache group (115.70 ± 15.33 cm/s vs 99.36 ± 19.10 cm/s, $p < 0.001$). The mean CVR value in the migraine without aura group was significantly higher than the tension-type headache group (61.84 ± 13.10 cm/s vs 54.48 ± 15.36 cm/s, $p = 0.018$). **Conclusion:** The MFV, PSV and CVR values of the middle cerebral artery were significantly higher in migraine without aura patients than in tension-type headache patients. These findings can be important markers to differentiate the two types of headaches.

Key words: migraine, tension-type headache, transcranial doppler ultrasonography

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGAJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	v
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan masalah	2
1.3 Hipotesis	2
1.4 Tujuan Penelitian.....	3
1.5 Manfaat Penelitian	3
1.6 Teori dan Desain Konseptual	4
BAB II METODOLOGI PENELITIAN	12
2.1 Desain Penelitian	12
2.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	12
2.3 Populasi	12
2.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	12
2.5 Perkiraan Besar Sampel	12
2.6 Cara pengambilan Sampel.....	13
2.7 Definisi Operasional	13
2.8 Alur Penelitian	15
2.9 Cara Kerja Penelitian	16
2.10 Analisis Data dan Uji Statistik.....	16
2.11 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	17
BAB III HASIL PENELITIAN	18
3.1 Hasil Penelitian	18
3.2 Pembahasan	23
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN	27
4.1 Kesimpulan	27
4.2 Saran.....	27
DAFTAR PUSTAKA	28
LAMPIRAN	30

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Migrain Tanpa Aura	4
Tabel 2. Kriteria Diagnosis Nyeri Kepala Tipe Tegang	6
Tabel 3. Karakteristik Sampel	18
Tabel 4. Perbandingan MFV, PSV dan CVR Arteri Serebri Media Antara Kelompok Migrain Tanpa Aura dan Nyeri Kepala Tipe Tegang	19
Tabel 5. Perbandingan MFV, PSV dan CVR Arteri Serebri Media Antara Sisi Nyeri dan Tidak Nyeri pada Kelompok Migrain Tanpa Aura	20
Tabel 6. Perbandingan MFV, PSV dan CVR Arteri Serebri Media Berdasarkan Kategori Usia Pada Kelompok Migrain Tanpa Aura dan Nyeri Kepala Tipe Tegang	20
Tabel 7. Perbandingan MFV, PSV dan CVR Arteri Serebri Media Berdasarkan Jenis Kelamin Pada Kelompok Migrain Tanpa Aura dan Nyeri Kepala Tipe Tegang	21
Tabel 8. Perbandingan MFV, PSV dan CVR Arteri Serebri Media Berdasarkan Tingkat Pendidikan Pada Kelompok Migrain Tanpa Aura dan Nyeri Kepala Tipe Tegang	22

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Peletakan Probe TCD	8
Gambar 2. Kerangka Teori	10
Gambar 3. Kerangka Konsep	11
Gambar 4. Alur Penelitian	15

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti
MFV	Mean flow velocity
PSV	Peak systolic velocity
CVR	Cerebrovascular reactivity
TCD	Transcranial dopler
CBF	Cerebral blood flow
rCBF	Regional cerebral blood flow
TCC	Trigemino-cervical complex
TNC	Trigeminal nucleus caudalis
PAG	Periaqueductal grey matter
MCA	Middle cerebral artery
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
PACAP	Pituitary adenylate cyclase-activating
SPG	Sphenopalatine ganglion
SSN	Superior salivatory nucleus

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri kepala merupakan salah satu keluhan tersering yang menyebabkan pasien berobat. Beban sosial ekonomi pada masyarakat akibat sakit kepala sangat tinggi. Nyeri kepala dalam *International Classification of Headache Disorder* (ICHD) ke-3, dibagi menjadi nyeri kepala primer, nyeri kepala sekunder, dan nyeri neuropati kranial (IHS, 2018). Nyeri kepala primer tersering ialah nyeri kepala tipe tegang dan migrain. Prevalensi aktif global nyeri kepala tipe tegang berkisar 40% dan migrain berkisar 10% (Rizolli & Mullally, 2018).

Migrain merupakan gangguan neurologis umum dan mengganggu penderitanya. Di Indonesia, diketahui prevalensi migrain mencapai 22,4% (Riyadina dan Turana, 2014). Subtipe migrain tanpa aura diperkirakan mencapai 70-80% kasus migrain baik pada anak dan dewasa (Paemeleire et al, 2023). Migrain tanpa aura ditandai dengan nyeri kepala berulang, bersifat unilateral, berdenyut, berintensitas sedang-berat dan disertai gejala mual atau fotofobia/fonofobia tanpa disertai aura. Patofisiologi migrain tanpa aura dikaitkan dengan hipereksitabilitas neuronal, jalur trigeminovaskular dan faktor genetik (Dodick, 2018).

Nyeri kepala tipe tegang merupakan penyakit neurologis dengan prevalensi tertinggi di dunia. Nyeri kepala ini ditandai dengan serangan berulang dengan intensitas ringan-sedang, bersifat bilateral dan tanpa disertai gejala fotofobia, fonofobia maupun mual. Patofisiologi nyeri kepala ini dikaitkan faktor genetik, mekanisme miofasial dan mekanisme kronifikasi (Ashina et al., 2021).

ICHD ke-3 telah membedakan kedua jenis nyeri kepala ini berdasarkan karakteristik klinis, namun masih terjadi perdebatan terkait persamaan dan perbedaan diantara keduanya. Patofisiologi mendasar pada migrain dan nyeri kepala tipe tegang cukup kompleks, dimana ada persamaan tetapi juga ada perbedaan antara keduanya. Membedakan antara kedua jenis nyeri kepala ini masih menjadi tantangan, baik dalam praktik klinis dan penelitian. Dikarekan belum adanya tes diagnostik dan biomarker spesifik, diagnosis bergantung hanya pada asesmen klinis (Onan et al., 2023).

Transcranial Doppler (TCD) merupakan pemeriksaan noninvasif yang menggunakan gelombang ultrasonik untuk mengevaluasi kecepatan, arah, dan berbagai karakteristik dari aliran darah pada arteri serebral. Kecepatan aliran yang diukur sebanding dengan pengukuran alat invasif. Beberapa penelitian telah menggunakan TCD untuk mengevaluasi aliran darah penderita migrain, namun sedikit penelitian terhadap penderita nyeri kepala tipe-tegang atau membandingkan secara langsung antara pasien migrain dengan nyeri kepala tipe-tegang. Selain itu sedikit penelitian yang meneliti pentingnya faktor vaskular pada nyeri kepala tipe-tegang (Khedr et al., 2022).

Pada sebuah studi, ditemukan tidak ada perbedaan antara kecepatan aliran darah serebral pada pasien migrain dengan atau tanpa aura selama periode bebas-nyeri dibandingkan kelompok nyeri kepala tipe tegang (Ozkalayci

et al., 2018). Penelitian meta-analisis terbaru menemukan penderita migrain memiliki *Mean Flow Velocity* (MFV) istirahat yang lebih tinggi pada sirkulasi anterior dan posterior dibandingkan kelompok kontrol dimana hal ini diduga merupakan karakteristik dari migrain (Dzator et al., 2020). Studi lain yang membandingkan hasil TCD pada pasien dengan migrain dan nyeri kepala tipe-tegang menemukan bahwa pasien pada kelompok nyeri kepala tipe-tegang memiliki MFV dan *Peak Systolic Velocity* (PSV) arteri serebri media yang lebih rendah secara signifikan dibandingkan kelompok migrain tanpa aura (Khedr et al., 2022).

TCD telah digunakan untuk mengevaluasi *Cerebrovascular Reactivity* (CVR) menggunakan jendela transtemporal untuk menginsonasi arteri serebri media (Pan et al., 2022). CVR menilai kemampuan pembuluh darah otak untuk berdilatasi dan berkonstriksi sebagai respons terhadap rangsangan metabolik (e.g. CO₂ arteri). Goysal et al. (2013) membandingkan CVR pada migrain dengan aura dan tanpa aura fase interiktal menemukan CVR penderita migrain dengan aura lebih rendah dibanding migrain tanpa aura. Penelitian meta-analisis yang membandingkan CVR penderita migrain dengan kelompok kontrol menemukan hasil yang kontradiktif dimana 10 penelitian menemukan penderita migrain memiliki CVR yang lebih tinggi, 5 penelitian menemukan penderita migrain memiliki CVR yang lebih rendah dan 9 penelitian menemukan tidak ada perbedaan antara kedua kelompok (Dzator et al., 2020). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa CVR pada pasien migrain lebih tinggi dibanding pasien dengan nyeri kepala tipe-tegang. Perubahan respon serebrovaskular pada penderita migrain diduga akibat perubahan proses persepsi atau hipereaktivitas diameter pembuluh darah terhadap stimulus vasoaktif yang diduga berperan dalam memicu serangan migrain (Khedr et al., 2023).

Oleh karena didapatkan hasil penelitian yang kontradiktif tentang abnormalitas hemodinamik interiktal pada penderita migrain dan masih sedikitnya penelitian menggunakan TCD untuk menilai peran vaskular pada penderita nyeri kepala tipe-tegang maka penulis tertarik melakukan penelitian untuk membandingkan hemodinamik serebral pada pasien migrain tanpa aura dengan nyeri kepala tipe-tegang.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan nilai *Mean Flow Velocity* (MFV), *Peak Systolic Velocity* (PSV) dan *Cerebrovascular Reactivity* (CVR) arteri serebri media antara penderita migrain tanpa aura dan nyeri kepala tipe-tegang?

1.3 Hipotesis

1. *Mean Flow Velocity* (MFV) arteri serebri media penderita migrain tanpa aura lebih tinggi dibanding penderita nyeri kepala tipe-tegang.
2. *Peak Systolic Velocity* (PSV) arteri serebri media penderita migrain tanpa aura lebih tinggi dibanding penderita nyeri kepala tipe-tegang.
3. *Cerebrovascular Reactivity* (CVR) arteri serebri media penderita migrain tanpa aura lebih tinggi dibanding penderita nyeri kepala tipe-tegang.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui perbandingan nilai *Mean flow velocity* (MFV), *Peak Systolic Velocity* (PSV) dan *Cerebrovascular Reactivity* (CVR) arteri serebri media antara penderita migrain tanpa aura dan nyeri kepala tipe-tegang.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur nilai MFV, PSV dan CVR arteri serebri media pada penderita migrain tanpa aura.
2. Mengukur nilai MFV, PSV dan CVR arteri serebri media pada penderita nyeri kepala tipe-tegang.
3. Membandingkan nilai MFV, PSV dan CVR arteri serebri media antara penderita migrain tanpa aura dengan penderita nyeri kepala tipe-tegang.
4. Membandingkan nilai MFV, PSV dan CVR arteri serebri media penderita migrain tanpa aura pada sisi nyeri dan sisi tidak nyeri.
5. Membandingkan nilai MFV, PSV dan CVR arteri serebri media penderita migrain tanpa aura dan nyeri kepala tipe tegang berdasarkan usia.
6. Membandingkan nilai MFV, PSV dan CVR arteri serebri media penderita migrain tanpa aura dan nyeri kepala tipe tegang berdasarkan jenis kelamin.
7. Membandingkan nilai MFV, PSV dan CVR arteri serebri media penderita migrain tanpa aura dan nyeri kepala tipe tegang berdasarkan tingkat pendidikan.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini akan memberikan pengetahuan dan kontribusi terhadap perkembangan ilmu pengetahuan neurologi tentang perbandingan nilai MFV, PSV, dan CVR antara pasien migrain tanpa aura dengan pasien nyeri kepala tipe-tegang.

1.5.2 Manfaat Aplikatif

Hasil penelitian dapat diaplikasikan sebagai referensi nilai hasil TCD dan sebagai salah satu indikator penggunaan TCD sebagai alat penunjang diagnostik migrain tanpa aura dan nyeri kepala tipe-tegang yang non invasif sehingga usaha terapi lebih adekuat.

1.5.3 Manfaat Metodologi

Penelitian ini dapat menjadi sumber referensi bagi peneliti lain dalam melakukan penelitian selanjutnya terkait nilai MFV, PSV, dan CVR arteri serebri media pada penderita migrain tanpa aura dan pasien nyeri kepala tipe-tegang.

1.6 Teori dan Desain Konseptual

1.6.1 Migrain Tanpa Aura

Migrain tanpa aura ditandai dengan serangan nyeri kepala yang berulang dan berlangsung antara 4 hingga 72 jam, dengan karakteristik nyeri kepala unilateral, berdenyut, intensitas sedang atau berat, bertambah berat dengan aktivitas fisik yang rutin dan diikuti dengan mual dan/atau fotofobia dan fonofobia, tanpa disertai aura. Kriteria diagnosis migrain tanpa aura berdasarkan *The International Classification of Headache Disorders* (ICHD) edisi ke-3 dapat dilihat pada tabel 1. (IHS, 2018).

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Migrain Tanpa Aura

A. Sekurang-kurangnya terjadi 5 serangan yang memenuhi kriteria B-D
B. Sekurang-kurangnya nyeri kepala berlangsung dalam 4-72 jam (belum diobati atau sudah diobati akan tetapi belum berhasil)
C. Nyeri kepala mempunyai sedikitnya dua di antara karakteristik berikut: 1. Lokasi unilateral 2. Kualitas berdenyut 3. Intensitas nyeri sedang atau berat 4. Diperberat oleh aktifitas fisik rutin
D. Selama nyeri kepala disertai setidaknya 1 dari salah satu dibawah ini: 1. Mual dan/atau muntah 2. Fotofobia dan fonofobia
E. Tidak memenuhi kriteria diagnosis ICHD-3 yang lain.

Untuk memahami proses terjadinya migrain, perlu dipahami dua perubahan utama pada penderita migrain. Pertama, adanya peran predisposisi genetik pada migrain. 3 gen teridentifikasi pada *familial hemiplegic migrain* (FHM) yang meregulasi ketersediaan glutamat di sinaps meliputi gen CACNA1A, ATP1A2 dan SCN1A. Secara umum, gen-gen tersebut meregulasi pelepasan transmitter, kemampuan glia mengosongkan glutamat di sinaps dan penghasilan potensial aksi. Berbagai studi lanjutan menemukan 13 varian gen pada penderita migrain, 3 diantaranya meregulasi neurotransmisi glutaminergik (MTDH/AEG1, LPR1 dan MEF-2D) dan 2 yang meregulasi perkembangan dan plastisitas sinaptik (ASTN2 dan FHL5). Temuan ini menjelaskan fenomena hipereksitabilitas neuronal umum pada otak penderita migrain. Kedua, otak penderita migrain mengalami perubahan fungsi dan struktur. Secara fungsional, ditemukan adanya peningkatan aktivitas pada *periaqueductal grey matter* (PAG), *red nucleus*, substansia nigra, hipotalamus, posterior talamus dan hipokampus. Peningkatan aktivitas hipotalamus dan neuron batang otak ini dapat mencetus nyeri kepala dan menurunkan ambang batas transmisi sinyal nosiseptif trigeminovaskular dari talamus menuju korteks (Burstein et al., 2015). Penelitian menemukan peran daerah batang otak, seperti PAG dan *dorsolateral pons* (DLP) sebagai 'generator migrain' dalam serangan migrain dan peran nukleus batang otak lain termasuk *rostral ventral medulla*, *locus coeruleus*, superior salivatory dan *cuneiform nucleus* dalam modulasi transmisi nyeri trigeminovaskular dan respons otonom pada migrain (Puledda et al., 2017).

Patofisiologi serangan migrain dimulai dari aktivasi hipotalamus posterolateral dan area batang otak lain meliputi PAG dan DLP melepaskan

sinyal parasimpatis yang akan dihantarkan ke neuron preganglionik parasimpatis di *superior salivatory nucleus* (SSN) lalu mengaktivasi neuron postganglionik parasimpatis di *sphenopalatine ganglion* (SPG) sehingga terjadi peningkatan tonus parasimpatis meningeal. Peningkatan tonus parasimpatis ini akan mengaktivasi nosiseptor meningeal yang menyebabkan vasodilatasi intrakranial bersama dengan respon inflamasi lokal berupa pelepasan neuropeptida vasoaktif seperti *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) dan *pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38* (PACAP-38). CGRP berperan penting dalam patofisiologi migrain dimana berperan sebagai vasodilator arteriolar cerebral poten dan dapat menyebabkan inflamasi steril serta aktivasi reseptor meningeal. CGRP dan PACAP-38 berperan dalam proses aktivasi trigeminal yang diyakini sebagai kunci pada proses nyeri migrain. Selanjutnya terjadi hantaran sinyal nyeri melalui jalur trigeminovaskular yang dimulai dari akson perifer ganglion trigeminal di meninges dan arteri intrakranial menuju neuron ordo ke-2 di kompleks trigeminoservikal (TCC) (terdiri dari nukleus trigeminal kaudalis (TNC) dan kornu posterior segmen C1-C2 di medulla spinalis). Dari TCC, sinyal nyeri akan dihantarkan ke berbagai area di batang otak, talamus, hipotalamus dan nukleus basal ganglia untuk selanjutnya di proyeksikan ke berbagai area kortikal termasuk area somatosensoris, insular, motor, asosiasi parietal, auditorik, visual dan olfaktori yang berperan memproses aspek kognitif, emosional dan sensorik (termasuk sensasi nyeri) dari sinyal nosiseptif dan memberikan beberapa gejala penyerta seperti fotofobia, fonofobia, disfungsi kognitif, osmofobia hingga alodinia (Dodick, 2018).

Disamping patofisiologi migrain diatas, dikenal juga adanya *trigger* atau pencetus yang dapat mempresipitasi perubahan pada otak dan memfasilitasi serangan migrain. Pencetus migrain adalah faktor yang diduga memicu serangkaian peristiwa yang berujung pada serangan migrain. Stres, deprivasi tidur, kelelahan, cahaya terang, bau, menstruasi, kebisingan, melewati waktu makan, perubahan cuaca, makanan tertentu dan alkohol merupakan pencetus paling sering yang dilaporkan. Pencetus ini penting bagi pasien untuk dapat dihindari agar tidak terjadi serangan. Beberapa pencetus migrain yang diketahui dengan baik seperti stres, kelelahan, deprivasi tidur, menstruasi dan berpuasa diduga kuat menurunkan ambang batas migrain dan dapat disebut juga sebagai pencetus katalis. Selanjutnya, pencetus ini dapat mempengaruhi eksitabilitas kortikal dengan mengaktivasi hipotalamus atau meningkatkan sensitisasi sistem trigeminal dan dapat memprovokasi sistem ini melebihi ambang batas sehingga terjadi serangan migrain (Sebastianelli, 2024).

1.6.2 Nyeri Kepala Tipe Tegang

Nyeri kepala tipe tegang merupakan gangguan neurologis tersering di dunia. Nyeri kepala primer ini dikarakteristikan dengan nyeri kepala berulang dengan intensitas nyeri ringan hingga sedang. Nyeri kepala cenderung bilateral dan terasa mengikat, nyeri juga dapat muncul di dahi, area belakang kepala dan leher. Nyeri kepala ini juga dikarakteristikan dengan tidak adanya gejala penyerta seperti fotofobi, fonofobi dan mual (Ashina et al., 2021).

Nyeri kepala tipe tegang dapat dibagi menjadi nyeri kepala tipe tegang episodik infrekuensi dan frekuensi serta nyeri kepala tipe tegang kronis. Kriteria diagnosis nyeri kepala ini dapat dilihat pada tabel 2. (IHS, 2018).

Tabel 2. Kriteria Diagnosis Nyeri Kepala Tipe Tegang

EPISODIK INFREKUEN	EPISODIK FREKUEN	KRONIS
A. Sekurang-kurangnya 10 episode serangan rata-rata <1 hari/bulan (<12 hari/tahun) dan memenuhi kriteria B-D	A. Sekurang-kurangnya 10 episode serangan dalam 1-14 hari/bulan selama >3 bulan (≥12 dan <180 hari/tahun) dan memenuhi kriteria B-D	A. Nyeri kepala terjadi dalam ≥15 hari/bulan selama >3 bulan (≥180 hari/tahun) dan memenuhi kriteria B-D
B. Nyeri kepala berlangsung dari 30 menit sampai 7 hari		B. Nyeri kepala berlangsung dalam hitungan jam hingga hari, atau tanpa remisi
C. Nyeri kepala memiliki sekurang-kurangnya 2 dari 4 karakteristik:		
1. Lokasi bilateral		
2. Kualitas menekan atau mengikat (tidak berdenyut)		
3. Intensitasnya ringan atau sedang		
4. Tidak diperberat dengan aktivitas fisik rutin seperti berjalan atau menaiki tangga		
D. Tidak didapatkan:		
1. Mual atau muntah		
2. Lebih dari satu keluhan fotofobia atau fonofobia		
E. Tidak memenuhi kriteria diagnosis ICHD-3 yang lain		

Patogenesis nyeri kepala tipe tegang cukup kompleks dan melibatkan interaksi antara faktor genetik, hormonal, lingkungan dan neuromuskular. Terdapat dua faktor yang berperan dalam patogenesis yaitu faktor perifer (nosiseptif dari jaringan miofasial perikranial) dan faktor sentral (peningkatan eksitabilitas sistem saraf pusat). Episode akut nyeri disebabkan adanya stimulus mekanik (kontraksi/spasme otot), iskemi dan inflamasi (prostaglandin dan sitokin lain) yang menyebabkan aktivasi atau sensitisasi perifer pada nosiseptor miofasial (terdiri atas serabut A δ bermielin tipis dan serabut C tidak bermielin) di jaringan perikranial. Hal ini dapat muncul sebagai nyeri tekan perikranial dan *myofascial trigger points* yang sering ditemukan pada penderita nyeri kepala tipe tegang (episodik maupun kronik), baik pada fase nyeri maupun tidak nyeri, menunjukkan peranan penting jaringan miofasial dalam patofisiologi penyakit ini. Selanjutnya sinyal nyeri dihantarkan melalui jalur trigemino-talamik menuju sentral dan dipersepsikan sebagai nyeri. Apabila proses sensitisasi perifer ini terjadi berulang kali dapat menyebabkan sensitisasi sentral (neuron ordo ke 2 pada level dorsal spinal / nukleus trigeminal) sehingga terjadi perubahan neuroplastisitas sentral. Hal ini menyebabkan peningkatan eksitabilitas dan fasilitasi transmisi input pada kornu dorsal spinal serta peningkatan aktivitas motor neuron pada otot skeletal, berkontribusi pada konversi bentuk penyakit dari episodik menjadi kronis (Bentivegna, 2021).

Selain patofisiologi diatas, terdapat beberapa pencetus nyeri kepala tipe tegang diantaranya gangguan tidur, aktivitas, postur tidak baik, perjalanan dan stres. Stres dapat mencetus nyeri kepala melalui peningkatan kontraksi otot, pelepasan katekolamin dan kortisol, sentisasi perifer dan atau mempengaruhi modulasi nyeri sentral. Pada nyeri kepala tipe tegang, stres diketahui meningkatkan nyeri tekan perikranial dibanding kelompok kontrol (Ashina et al., 2021). Stres kronis dapat menyebabkan ketidakseimbangan metabolit konstriktif dan dilatatif, dengan menggeser metabolisme asam arakidonat untuk memproduksi metabolik vasokonstriktif (e.g. tromboksan) yang dapat berkompetisi terhadap stimulus vasodilator seperti *nitric oxide*, prostasiklin atau vasodilator lain. Stres kronis menyebabkan penurunan respon dinamik vaskular serebral, penurunan volume darah melalui arteriol pial, penurunan vasodilatasi arteriol parenkim terhadap stimulus neuronal dan terganggunya respon dilatasi arteriol parenkim terhadap ion kalium. Dipostulatkan bahwa stres kronis mengakibatkan penurunan fungsional saluran kalium di miosit parenkim arteriol yang dimediasi glukokortikoid, menyebabkan arteriol kurang responsif terhadap ion kalium (Burrage et al., 2018). Selain itu pada penderita nyeri kepala tipe tegang (baik episodik maupun kronik) ditemukan kadar CGRP, substansi P, *neuropeptide Y* dan *vasoactive intestinal peptide* (VIP) tetap normal pada pembuluh darah intrakranial dan perifer dibandingkan migrain sehingga respon vasodilatasi menurun (Ashina et al., 2021).

1.6.3 Transcranial Doppler (TCD), Mean Flow Velocity (MFV) & Peak Systolic Velocity (PSV)

Transcranial Doppler Ultrasonografi (TCD) pertama kali diperkenalkan dalam praktik klinis pada tahun 1986. Sejak itu TCD semakin luas digunakan baik pada pasien rawat jalan, intraoperatif, dan unit penanganan intensif. TCD merupakan modalitas *bedside*, non-invasif, murah dan mudah digunakan yang umumnya digunakan untuk penyakit-penyakit serebrovaskular. TCD memberikan informasi terkait hemodinamik otak dalam waktu sebenarnya (Ali, 2021).

Prosedur dari TCD melibatkan peletakkan probe ultrasonografi yang dapat menilai kecepatan aliran darah di pembuluh darah otak. Pada frekuensi rendah (2 Mhz) atenuasi jaringan lunak dan tulang cukup rendah dibandingkan pada frekuensi tinggi, sehingga memberikan perekaman akurat dari *Cerebral Blood Flow Velocity* (CBFV) (Ali, 2021).

Gelombang ultrasonik yang dihasilkan probe TCD melintasi tulang tengkorak pada lokasi target dan dipantulkan oleh eritrosit yang mengalir pada kecepatan berbeda di dalam pembuluh darah otak dan hasil sinyal direkam. Perbedaan antara sinyal yang ditransmisikan dan yang diterima diketahui sebagai doppler shift. Interval waktu antara pancaran gelombang dengan penerimaan gelombang menentukan kedalaman (Ali, 2021).

Pemeriksaan TCD hanya dapat dilakukan insonasi arteri serebral melalui jendela akustik saat menggunakan frekuensi rendah. Pada orang dewasa, 4 jendela akustik yang sering digunakan ialah transtemporal, subokspital, transorbital dan submandibular (gambar 1.).



Gambar 1. Peletakan Probe TCD. Probe TCD (A), Jendela akustik transorbital (B), suboksipital (C) dan transtemporal (D). (Pan et al., 2022)

Beberapa parameter yang dapat dinilai alat TCD diantaranya *Mean Flow Velocity* (MFV) dan *Peak Systolic Velocity* (PSV). MFV merupakan ukuran kecepatan rata-rata aliran darah serebral yang dapat dihitung dengan rumus $EDV + 1/3 (PSV-EDV)$. Arteri serebri media memiliki MFV tertinggi dibanding arteri besar lainnya. MFV normal arteri serebri media adalah $<80 \text{ cm/dtk}$ (Kim J., 2019). PSV adalah nilai puncak awal aliran darah serebral dari setiap siklus jantung dalam bentuk gelombang TCD. Kenaikan gelombang PSV yang cepat menggambarkan tidak adanya lesi stenotik berat antara segmen arteri intrakranial yang diinspeksi dan jantung (Pan et al., 2022).

MFV dan PSV telah dianalisis dalam berbagai penelitian terkait migrain dan nyeri kepala tipe tegang. Penelitian meta-analisis menemukan penderita migrain memiliki MFV istirahat yang lebih tinggi pada sirkulasi anterior dan posterior dibandingkan kelompok kontrol (Dzator et al., 2020). Studi lain menemukan penderita nyeri kepala tipe-tegang memiliki MFV dan PSV arteri serebri media yang lebih rendah dibandingkan kelompok migrain tanpa aura (Khedr et al., 2022).

Pada migrain terjadi peningkatan eksitabilitas neuronal dan *neurovascular coupling* yang diduga berkaitan dengan penurunan resistensi arteriol dan peningkatan *regional cerebral blood flow* (rCBF) sehingga mengakibatkan peningkatan kecepatan aliran darah di arteri besar (Zaletel et al., 2005).

1.6.4 Cerebrovascular Reactivity (CVR)

CVR menilai kemampuan pembuluh darah otak untuk berdilatasi dan berkonstriksi sebagai respons terhadap rangsangan metabolik (e.g. CO_2 arteri). Konsentrasi CO_2 arteri yang tinggi (hiperkapnia) merangsang peningkatan produksi nitric oksida (NO) (vasodilator kuat) dari sel endotel, sedangkan konsentrasi CO_2 arteri yang rendah (hipokapnia) mengakibatkan penurunan konsentrasi nitric oksida (NO) yang berasal dari endotel (Dzator et al., 2020).

Serebrovaskular sangat sensitif terhadap perubahan intraarterial PaCO_2 . Peningkatan kadar CO_2 akan menyebabkan vasodilatasi arteriolar sehingga terjadi peningkatan kecepatan aliran darah serebral. Sebaliknya, penurunan CO_2

akan menyebabkan penurunan kecepatan aliran darah serebral akibat vasokonstriksi arteriolar (Purkayastha & Sorond, 2012).

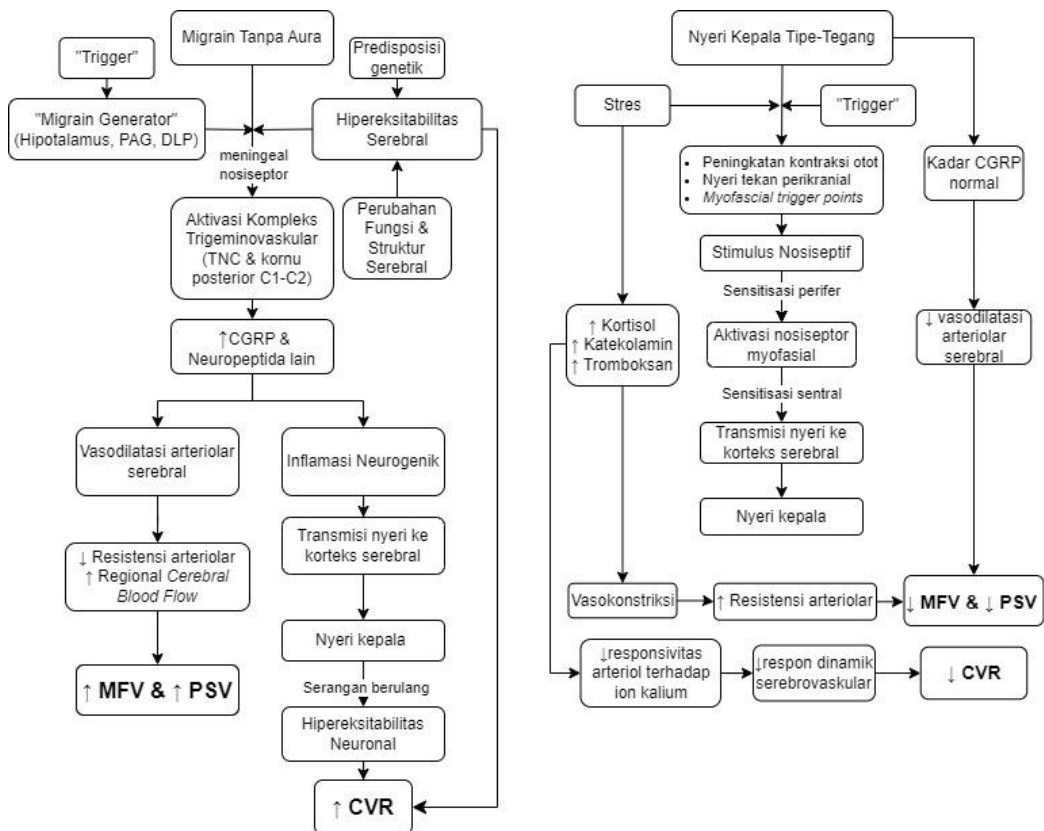
TCD telah digunakan untuk mengevaluasi CVR menggunakan jendela transtemporal untuk menginsonasi arteri serebri media. Berdasarkan penelitian sebelumnya, nilai CVR bervariasi pada orang sehat. CVR telah dilaporkan memiliki rentang nilai normal sebesar 34-65% (Pan et al., 2022).

CVR dapat dihitung berdasarkan persentase perubahan aliran darah arteri serebri media yang didapatkan dari kecepatan aliran darah rata-rata arteri serebri media pada saat tahan napas (hiperkapni) dikurangi kecepatan aliran darah rata-rata arteri serebri media saat hiperventilasi (hipokapni) dibagi dengan kecepatan aliran darah rata-rata arteri serebri media saat bernapas biasa dikali 100% (Gur et al., 2016, McCartney et al., 1997). Dengan rumus:

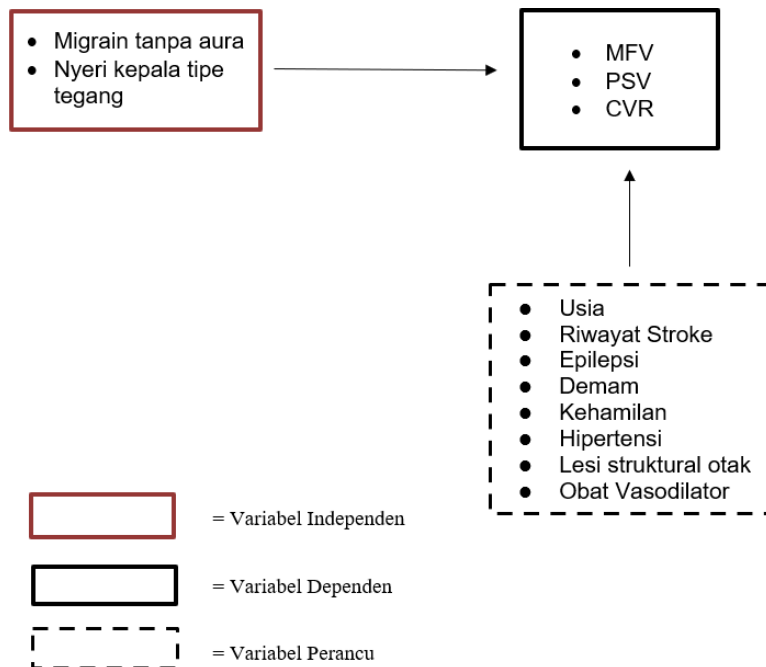
$$\text{CVR}(\%) = \left(\frac{\text{MFV MCA tahan napas} - \text{MFV MCA hiperventilasi}}{\text{MFV MCA basal}} \right) \times 100\%$$

Gangguan CVR berkaitan dengan resiko tinggi *transient ischemic attack* (TIA) dan stroke. Selain itu berbagai gangguan yang mempengaruhi mikrovaskularisasi serebral seperti autoregulasi serebral, demensia vaskular, hipertensi dan vasospasme telah dikaitkan dengan menurunnya CVR (Pan et al., 2022).

Berdasarkan kajian teori yang telah dibahas, berikut kerangka teori dan kerangka konsep penelitian ini:



Gambar 2. Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Konsep

BAB II

METODE PENELITIAN

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional analitik dengan menggunakan desain *cross-sectional*.

2.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di poliklinik saraf (poli TCD) Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada bulan April 2024 sampai dengan Juli 2024.

2.3 Populasi

2.3.1 Populasi Target

Populasi target penelitian ini adalah semua penderita migrain tanpa aura dan nyeri kepala tipe-tegang di Provinsi Sulawesi Selatan.

2.3.2 Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau penelitian ini adalah semua penderita migrain tanpa aura dan nyeri kepala tipe-tegang di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

2.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

2.4.1 Kriteria Inklusi

1. Usia > 18 tahun dan < 50 tahun.
2. Memenuhi kriteria diagnostik *International Headache Society* sebagai migrain tanpa aura atau nyeri kepala tipe-tegang.
3. Sedang berada dalam fase interiktal atau periode bebas-nyeri.
4. Bersedia ikut serta dalam penelitian dan dilakukan pemeriksaan TCD dengan menandatangani surat pernyataan persetujuan oleh pasien atau wali pasien.

2.4.2 Kriteria Eksklusi

1. Nyeri kepala akibat gangguan struktural.
2. Memiliki riwayat stroke.
3. Memiliki penyakit hipertensi.
4. Mengonsumsi obat vasodilator.
5. Sedang demam saat pemeriksaan.
6. Sedang hamil.
7. Memiliki penyakit epilepsi

2.4.3 Kriteria Drop Out

Kriteria drop out yang digunakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Subjek menarik kembali kesediannya untuk ikut dalam penelitian ini.
2. Subjek tidak berhasil menyelesaikan rangkaian prosedur penelitian.

2.5 Perkiraan Besar Sampel

Perkiraan besar sampel dalam penelitian ini dihitung berdasarkan rumus besar sampel analisis komparatif numerik tidak berpasangan 2 kelompok, 1 kali

pengukuran sehingga perhitungan sampel dihitung dengan rumus (Dahlan, 2014):

$$n1 = n2 = 2 \left(\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})S}{X_1 - X_2} \right)^2$$

$$n1 = n2 = 2 \left(\frac{(1,96 + 1,28)14,32}{10} \right)^2$$

$$n1 = n2 = 43,05$$

Keterangan:

$n1 = n2$ = besar sampel minimal

Z_{α} = deviat baku alfa

Z_{β} = deviat baku beta

S = simpang baku gabungan

$X_1 - X_2$ = selisih minimal rerata yang dianggap bermakna

Dari perhitungan di atas, didapatkan jumlah sampel minimal 43,05 orang yang kemudian dibulatkan menjadi 44 orang untuk masing-masing kelompok.

2.6 Cara Pengambilan Sampel

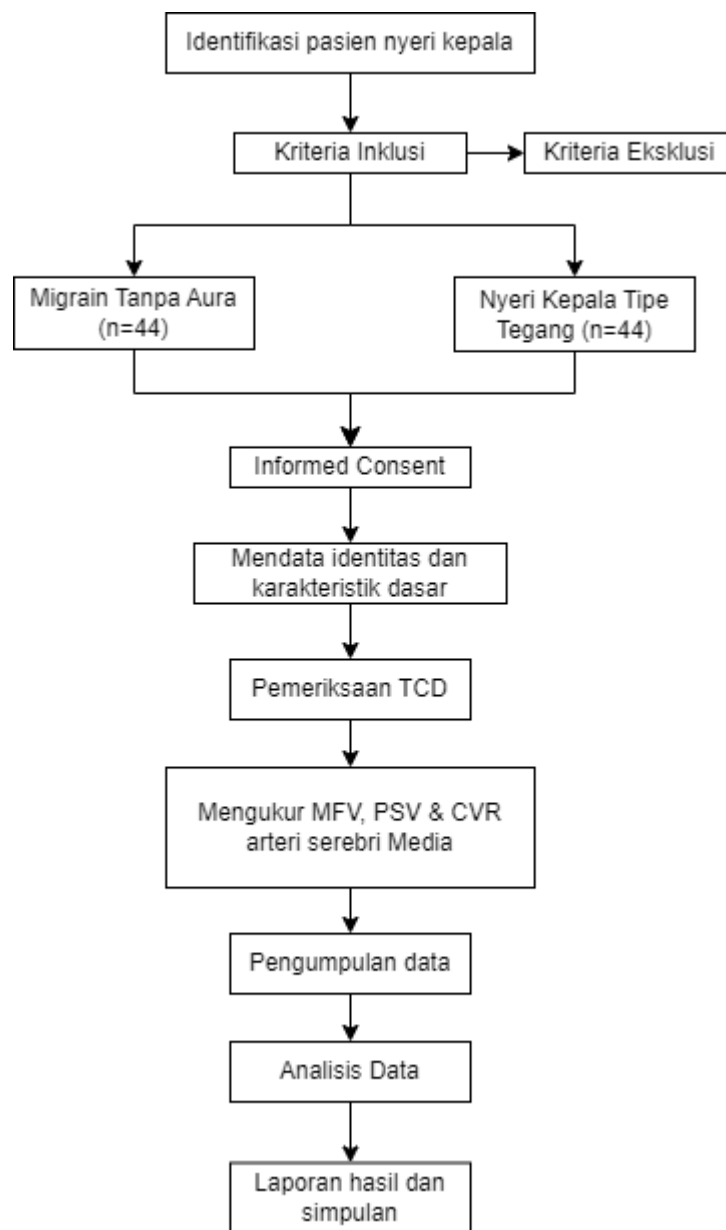
Sampel penelitian ditentukan dengan cara *consecutive sampling* yaitu semua subjek yang datang dan memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi.

2.7 Definisi Operasional

1. Migrain tanpa aura adalah pasien yang terdiagnosis migrain tanpa aura berdasarkan kriteria ICHD-3.
2. Nyeri kepala tipe-tegang adalah pasien yang terdiagnosis nyeri kepala tipe-tegang baik tipe infrekuen, frekuen atau kronis berdasarkan kriteria ICHD-3.
3. *Mean Flow Velocity* (MFV) adalah kecepatan aliran rata-rata darah pada arteri serebri media yang diperoleh dari hasil pengukuran alat TCD (cm/s).
4. *Peak Systolic Velocity* (PSV) adalah puncak awal dari setiap siklus jantung pada arteri serebri media yang diperoleh dari hasil pengukuran alat TCD (cm/s).
5. *Cerebrovascular Reactivity* (CVR) adalah persentase perubahan aliran darah pada arteri serebri media sebagai respon dari prosedur tahan napas dan hiperventilasi yang dihitung dari rumus kecepatan aliran darah rata-rata arteri serebri media saat tahan napas dikurangi kecepatan aliran darah rata-rata arteri serebri media saat hiperventilasi dibagi dengan kecepatan aliran darah rata-rata arteri serebri media saat bernapas biasa dikali 100%.
6. Fase interiktal adalah kondisi bebas nyeri kepala saat prosedur pemeriksaan.
7. Sisi nyeri adalah sisi kepala yang terasa nyeri pada awal serangan nyeri kepala atau merupakan fokus nyeri.
8. Sisi tidak nyeri adalah sisi kepala yang tidak terasa nyeri atau hanya merupakan penyebaran nyeri dari sisi nyeri.
9. Tahan napas adalah subjek tidak menarik atau membuang napas setelah menarik napas biasa, dilakukan selama 30 detik atau semampu subjek.

10. Nyeri kepala akibat gangguan struktural adalah nyeri kepala diakibatkan oleh adanya lesi struktural yang ditandai adanya defisit neurologis fokal (seperti: hemiparese, hemihipestesi dan sebagainya) pada pemeriksaan anamnesis dan fisis neurologis.
11. Usia adalah usia pasien pada saat pemeriksaan berdasarkan tanda pengenal, yaitu KTP atau SIM dengan pembulatan dilakukan kebawah.
12. Jenis kelamin adalah jenis kelamin berdasarkan KTP atau tanda pengenal lain dan dinyatakan sebagai laki-laki atau perempuan.
13. Epilepsi adalah subjek yang memiliki penyakit epilepsi ditandai dari anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang, obat-obatan yang dikonsumsi atau telah terdiagnosis dari dokter spesialis saraf sebelumnya.
14. Stroke adalah subjek yang pernah menderita stroke sebelum pemeriksaan yang dilihat dari anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang atau telah terdiagnosis stroke oleh dokter spesialis saraf.
15. Hamil adalah subjek yang sedang mengandung janin yang diketahui dari hasil wawancara atau plano test positif.
16. Hipertensi adalah subjek yang memiliki penyakit hipertensi ditandai dari anamnesis, pengukuran tekanan darah, riwayat konsumsi obat hipertensi atau telah didiagnosis hipertensi oleh dokter sebelumnya.
17. Demam adalah kondisi suhu kulit (aksila) $>37,2^{\circ}\text{C}$ yang diukur menggunakan termometer saat pemeriksaan.
18. Obat Vasodilator adalah obat yang memiliki efek vasodilatasi seperti golongan *Angiotensin-converting enzyme inhibitors*, *Angiotensin receptor blockers*, *Calcium channel blockers* atau nitrate.
19. Tingkat Pendidikan adalah jenjang pendidikan terakhir yang ditempuh subjek berdasarkan wawancara. Tingkat pendidikan dibagi menjadi tingkat pendidikan tinggi (Strata-1 atau strata-2) dan tingkat pendidikan rendah (SD, SMP, SMA atau D3).

2.8 Alur Penelitian



Gambar 4. Alur Penelitian

2.9 Cara Kerja Penelitian

2.9.1 Alat dan Bahan

1. Formulir informasi untuk subjek penelitian dan surat kesediaan untuk mengikuti penelitian
2. Alat TCD (Model DWL Multi Dop X Digital) dan probe 2 Mhz
3. Alat pemeriksaan neurologi, seperti : palu refleks dan lampu senter
4. Alat ukur tanda vital seperti stetoskop, tensimeter dan termometer
5. Alat tulis

2.9.2 Cara Kerja

1. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dilakukan pencatatan identitas pasien, anamnesis, pemeriksaan fisik umum dan neurologi.
2. Peneliti menjelaskan mengenai prosedur penelitian dan meminta persetujuan informed consent dari subjek/keluarga.
3. Subjek diminta berbaring di tempat tidur dalam posisi terlentang.
4. Peneliti melakukan pemeriksaan TCD dengan menempelkan probe frekuensi gelombang 2 Mhz, power 100%, yang telah diberi gel pada jendela akustik transtemporal subjek pada kedalaman 56 mm pada sisi nyeri dan tidak nyeri untuk kelompok migrain tanpa aura dan sisi kanan dan kiri untuk kelompok nyeri kepala tipe tegang hingga ditemukan sinyal aliran darah arteri serebri media.
5. Dicatat nilai MFV & PSV sebelum dilakukan stimulasi.
6. Dilakukan tahan napas (hiperkapni) selama 30 detik atau semampu subjek dan dicatat kecepatan aliran darah rata-rata arteri serebri media.
7. Subjek diperintahkan untuk bernapas normal kembali selama 2 menit.
8. Dilakukan hiperventilasi (hipokapni) selama 2 menit dan dicatat kecepatan aliran darah rata-rata arteri serebri media.
9. Prosedur tahan napas diulangi sebanyak 3 kali.
10. Menghitung nilai CVR subjek.
11. Menentukan nilai MFV, PSV dan CVR tertinggi dari dua sisi masing-masing subjek.
12. Analisis data.

2.10 Analisis Data dan Uji Statistik

Data yang diperoleh diolah dengan analisis statistik menggunakan program SPSS Versi 25.0. Uji normalitas dengan Shapiro-wilk karena sampel penelitian < 50. Untuk menilai perbandingan nilai *Mean Flow Velocity* (MFV), *Peak Systolic Velocity* (PSV) dan *Cerebrovascular Reactivity* (CVR) antara penderita migrain tanpa aura dan nyeri kepala tipe-tegang menggunakan uji t tidak berpasangan jika data terdistribusi normal atau uji mann whitney jika data tidak terdistribusi normal. Untuk menilai perbandingan nilai MFV, PSV dan CVR antara sisi nyeri dan tidak nyeri penderita migrain tanpa aura menggunakan uji t berpasangan jika data terdistribusi normal atau uji wilcoxon jika data tidak terdistribusi normal.

2.11 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik

Penelitian ini telah mendapatkan rekomendasi persetujuan etik dari komisi etik penelitian kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan nomor 339/UN4.6.4.5.31/PP36/2024.

Dalam pelaksanaan penelitian ini, semua subjek penelitian diberi penjelasan tentang maksud, tujuan dan kegunaan penelitian termasuk risiko yang dapat terjadi. Setelah mendapat penjelasan, subjek menandatangani surat persetujuan peserta penelitian dan setiap tindakan dilakukan atas seizin, serta sepengetahuan subjek melalui lembar informed consent.