

**ANALISIS KADAR NITRIC OXIDE (NO) PLASMA BASAL DAN
SELAMA TAHAN NAPAS PENDERITA MIGREN TANPA AURA
FASE INTERIKTAL**

**BASAL AND BREATH HOLDING NITRIC OXIDE (NO) PLASMA
ANALYSIS IN INTERICTAL PHASE
MIGRENEURS WITHOUT AURA**

SHERLYTA TAMBING



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
TERPADU
(*COMBINED DEGREE*)
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR
2012
ANALISIS KADAR NITRIC OXIDE (NO) PLASMA BASAL DAN
SELAMA TAHAN NAPAS PENDERITA MIGREN TANPA AURA
FASE INTERIKTAL**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi
Biomedik

Disusun dan diajukan oleh:

SHERLYTA TAMBING

Kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
(*COMBINED DEGREE*)
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR
2012**

TESIS

**ANALISIS KADAR *NITRIC OXIDE* (NO) PLASMA BASAL DAN
SELAMA TAHAN NAPAS PENDERITA MIGREN TANPA AURA
FASE INTERIKTAL**

Disusun dan diajukan oleh

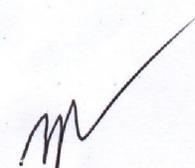
SHERLYTA TAMBING

Nomor Pokok : P1507208075

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
pada tanggal 13 Juni 2012
dan dinyatakan telah memenuhi syarat



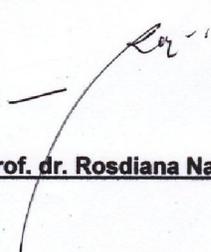
Menyetujui
Komisi Penasihat,


dr. Yudy Goysal, Sp.S(K)
Ketua


dr. Muhammad Akbar, Ph.D., Sp.S
Anggota

Ketua Program Studi
Biomedik

Direktur Program Pascasarjana
Universitas Hasanuddin


Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D

Prof. Dr. Ir. Mursalim

PEMBIMBING:

1. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K) 1.
2. Dr. Muhammad Akbar, Ph.D., Sp.S 2.

Mengetahui:

Ketua Bagian,

Ketua Program Studi,

dr. Muhammad Akbar, Ph.D., Sp.S
NIP. 19620921 19811 1001

dr. Abdul Muis, Sp.S(K)
NIP. 19620827198911 1001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : SHERLYTA TAMBING
Nomor Pokok : C115208101
Program Studi : Biomedik
Konsentrasi : *Combined Degree*

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan isi tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Juni 2012

Yang menyatakan,

SHERLYTA TAMBING

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur yang setinggi-tingginya penulis haturkan kehadirat Tuhan atas rahmat, bimbingan, dan penyertaanNya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini.

Penulis menyadari bahwa penyusunan tesis ini dapat terlaksana dengan baik berkat adanya kerja keras dan ketekunan serta kesabaran, dibantu dukungan moril berbagai pihak yang terlibat. Melalui tulisan ini perkenankanlah penulis dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih kepada dr. Yudy Goysal, Sp.S(K) sebagai Ketua Komisi Penasehat. Terima kasih yang tulus juga penulis ucapkan kepada dr. Muhammad Akbar, Sp.S, Ph.D., dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S, dan dr. Mansyur Arif, Sp.PK(K)., Ph.D sebagai pembimbing sekaligus tim penguji yang telah dengan sabar dan tanpa pamrih membimbing dan mengarahkan penulis selama penyelesaian tesis ini dan sepanjang masa pendidikan kami. Juga kepada Dr.dr.Ilhamjaya Patellongi, MS yang meskipun dalam keadaan tidak sehat selalu berusaha meluangkan waktu untuk membimbing dan hadir dalam setiap presentasi tulisan ini. Terima kasih yang mendalam juga kepada dr. Susi Aulina Sp.S(K) sebagai pembimbing dan Penasehat Akademik. Terima kasih yang sebesar-besarnya saya ucapkan juga kepada Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM., Sp.S(K) sebagai guru besar yang selalu dengan senang hati membagikan ilmu dan pengalaman beliau. Terima kasih juga disampaikan kepada Ketua Bagian Ilmu Penyakit Saraf (dr. Muhammad

Akbar, Ph.D., Sp.S., periode 2011 s/d sekarang, dan dr. Susi Aulina Sp.S periode 2006-2011), dan Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf dr. Abdul Muis, Sp.S(K).

Penulis juga menghaturkan rasa terima kasih yang dalam kepada Ketua Bagian/UP dan Staf: Anatomi, Fisiologi, Farmakologi, Patologi Anatomi, Anestesiologi, Rehabilitasi Medik, Radiologi, Ilmu Kesehatan Anak dan Ilmu Kesehatan Jiwa yang telah menerima penulis untuk mengikuti pendidikan di Bagian masing-masing. Rasa terima kasih yang tulus juga penulis sampaikan kepada para supervisor : Almarhum Prof. dr. Daniel Abadi, Sp.S., Almahum Prof. dr. Arifin Limoa, Sp.S(K)., Almarhum dr. G. Wuysang, Sp.S(K), dr. Hj. Misnah D. Basir., Sp.S(K)., dr. Tjahjadi, Sp.S, dr. Nadra Maricar, Sp.S, dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S., MARS., dr. Hasmawaty Basir, Sp.S., dr. Haeriyah, Sp.S, dr. Maudari, Sp.S, dr. Louis Kwandou, Sp.S(K), dr. David Gunawaan, Sp.S, dr. Ashari Bahar, Sp.S., FINS., dr. M. Iqbal, Sp.S, dr. Jumraini Tammase, Sp.S., dan dr. A. Devisanty W., Sp.S.

Para sejawat, rekan-rekan peserta Program Pendidikan Dokter spesialis (PPDS) Ilmu Penyakit Saraf yang telah banyak membantu selama masa pendidikan, juga kepada “angkatan 12” untuk kebersamaannya dalam suka maupun duka selama menjalani pendidikan. Terima kasih juga kepada para pegawai dan paramedis di semua Rumah Sakit tempat penulis bertugas selama pendidikan, juga kepada Sdr. Isdar,

Sdr. Nawir, Sdri. I Masse, Sdr. Sukur yang selalu membantu selama masa pendidikan.

Rasa hormat dan terima kasih sebesar-besarnya, tidak lupa penulis ucapkan kepada Ayahanda Drs. Paulus P. Tambing dan Ibunda Ice Dani yang dengan penuh kesabaran telah membesarkan, membimbing, mendidik, mendoakan, serta memberikan dukungan sepenuhnya selama masa pendidikan ini. Juga kepada ibu mertua yang selalu ada dan punya waktu menjaga cucunya, dukungan doa serta yang selalu menyediakan makanan yang enak buat penulis. Juga kepada bapak mertua yang rela ditinggal dan mengalah demi anak dan cucunya. Kepada adik-adikku Antie Tambing, Asep, Reren, dan Limas atas doa dan dukungan moralnya. Juga terima kasih penulis berikan kepada suamiku TC Hutabarat atas pengertian, doa dan dukungannya. Kepada dua anakku yang tercinta dan tersayang, Nema dan Lewi yang sebagian hak-haknya terampas selama pendidikan ini.

Terima kasih kepada berbagai pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan dan dukungan, semoga Tuhan melimpahkan rahmat-Nya kepada kita semua dan semoga ilmu yang penulis peroleh dapat dikembangkan untuk tugas kemanusiaan.

Makassar, Juni 2012

SHERLYTA TAMBING

ABSTRAK

SHERLYTA TAMBING. ANALISIS KADAR NITRIC OXIDE (NO) PLASMA BASAL DAN SELAMA TAHAN NAPAS PENDERITA MIGREN TANPA AURA FASE INTERIKTAL (dibimbing oleh Yudy Goysal dan Muhammad Akbar)

Penelitian ini bertujuan menganalisis kadar Nitric Oxide (NO) plasma basal dan selama tahan napas penderita migren tanpa aura fase interiktal. Desain penelitian menggunakan metode uji klinis eksperimental, dilaksanakan di Pusat Diagnostik RS Akademis, dan Laboratorium Prodia Makassar pada bulan Januari-April 2012. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 20 orang penderita migren tanpa aura, dan diambil juga orang tanpa migren sebagai kontrol sebanyak 14 orang. Dilakukan pengambilan darah vena sebanyak 2 kali, pertama saat basal, yang kedua saat sampel diminta menahan napas selama kurang lebih 30 detik. Darah vena kemudian dibawa ke Laboratorium Prodia untuk diperiksa kadar NO. Data hasil NO kemudian dianalisis menggunakan uji statistic independent T-test dan Paired T-test. Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan secara bermakna antara kadar NO basal kelompok migren tanpa aura dan kelompok tanpa migren, begitu juga dengan selama tahan napas antara kedua kelompok didapatkan perbedaan secara bermakna dengan hasil $p < 0.05$. Pada analisis perubahan kadar NO basal dan selama tahan napas, didapatkan tidak perbedaan bermakna terhadap perubahan kadar NO plasma dari basal dan selama tahan napas pada kelompok migren tanpa aura yang ditunjukkan dengan $p > 0.05$.

ABSTRACT

SHERLYTA TAMBING. BASAL AND BREATH HOLDING NITRIC OXIDE (NO) PLASMA LEVEL IN INTERICTAL PHASE MIGRENEURS WITHOUT AURA (supervised by Yudy Goysal and Muhammad Akbar)

This study aims to analyze the levels of Nitric Oxide (NO) basal plasma and during breath hold migraineurs without aura interictal phase. The study design of clinical trials of experimental method, implemented at the Akademis Hospital Diagnostic Center, and Laboratory Prodia Makassar in January-April 2012. Samples that meet the inclusion criteria of 20 people with migraine without aura, and also those taken as a control as many as 14 people. Venous blood sampling performed 2 times, first as basal, the latter when the sample was asked to hold your breath for about 30 seconds. Venous blood and was taken to the laboratory for examination Prodia NO levels. NO yield data were then analyzed using a statistical test of independent T-test and Paired t-tests. The results indicate a significant difference between the basal levels of NO without aura and control group, as well as during the breath hold between the two groups found significant differences with the results of $p < 0.05$. In the analysis of changes in basal NO levels and during breath hold, found no significant differences to changes in plasma NO levels of basal and during breath hold in the group of migraine without aura are shown with $p > 0.05$.

DAFTAR ISI

	halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PEMBIMBING	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
1. Tujuan Umum	4
2. Tujuan Khusus	4
D. Hipotesis Penelitian	4
E. Manfaat Penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Migren	5
1. Definisi	5
2. Etiologi	5
3. Epidemiologi	5
4. Klasifikasi	6
5. Patofisiologi Migren	7

6. Diagnosis	15
B. Nitric Oxide (NO)	16
1. Sintesis	16
2. Stimulasi dan Inhibisi NOS	18
3. Metabolisme NO	20
4. NO dan Migren	21
5. Pengukuran Kadar NO	26
C. Kerangka Konsep	28
BAB III. METODE PENELITIAN	29
A. Desain Penelitian	29
B. Tempat Penelitian	29
C. Waktu Penelitian	29
D. Populasi dan sampel	29
E. Besar Sampel	30
F. Kriteria inklusi dan Eksklusi	30
G. Izin Penelitian dan Kelaikan Etik	30
H. Alat Pemeriksaan	31
I. Cara Kerja	31
J. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	31
K. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	32
L. Alur Penelitian	34
BAB IV. HASIL PENELITIAN	35
A. Karakteristik Sampel Penelitian	35
B. Analisis Variabel Penelitian	36
BAB V. PEMBAHASAN	39
A. Kadar NO plasma Basal dan Selama Stimulasi Tahan Napas Kelompok Migren Tanpa Aura Fase Interiktal dan Kelompok kontrol	40
B. Perubahan Kadar NO Plasma Basal dan Selama Stimulasi Tahan Napas Kelompok Migren Tanpa Aura Fase Interiktal dan Kelompok Kontrol	44

BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN	48
A. Simpulan	48
B. Saran	48
DAFTAR PUSTAKA	49
LAMPIRAN – LAMPIRAN	52

DAFTAR TABEL

Nomor		halaman
Tabel.1	Karakteristik Dermografi Penderita Migren Tanpa Aura	35
Tabel 2.	Perbandingan Kadar NO Plasma Basal dan Selama Stimulasi Tahan Napas kelompok Migren Tanpa Aura Fase Interiktal dan Kelompok Kontrol	36
Tabel 3.	Respon Kadar NO Plasma dari Keadaan Basal dan Selama Stimulasi Tahan Napas Kelompok Migren Tanpa Aura Fase Interiktal dan Kelompok Kontrol	37
Grafik 1.	Perubahan Kadar NO Plasma dari Keadaan Basal dan Selama Stimulasi Tahan Napas Kelompok Migren Tanpa Aura Fase Interiktal dan Kelompok Kontrol	37

DAFTAR GAMBAR

Nomor	halaman
Gambar 1. Struktur dari neuronal <i>nitric oxide synthase</i>	17
Gambar 2. Sintesis Nitric Oxide	18
Gambar 3. Kerangka Konsep	28
Gambar 4 Alur Penelitian	34

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	halaman
1. Formulir persetujuan peserta penelitian	52
2. Rekomendasi persetujuan etik	53
3. Blanko Kuesioner	54

DAFTAR SINGKATAN

ADP	Adenosine Difosfat
ATP	Adenosine Trifosfat
Ca	Calsium
Cd	
CADASIL	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
c-GMP	Cyclic- Guanosine Monofosfat
CGRP	Calcitonin Gene related Protein
c-NOS	Constitutive Nitrite Oxide Synthase
CO ₂	Karbon dioksida
CPT	Cold Pressor Test
CSD	Cortical Spreading Depression
EDRF	Endothelium derived Relaxing Factor
e-NOS	Endothelial-Nitrite Oxide Synthase
GTN	Glyceryl Trinitrate
GTP	Guanosine Trifosfat
H ⁺	Hidrogen
IHS	International Headache Society
IML	Nukleus Intermediolateral
i-NOS	Inducible-Nitrite Oxide Synthase
K ⁺	Kalium
LC	Locus Coereleus

L-NMMA	NG-Monomethyl L-Arginine
MELAS	Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke like Episodes
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MSNA	Muscle Sympathetic Nerve Activity
Na	Natrium
Na/K	Natrium/Kalium
NADPH	
nAmb	Nukleus ambiguus
NMDA	N-methyl D-aspartate
n-NOS	Neurogenic-Nitrite Oxide Synthase
NDV	Neurogenic Dural Vasodilatation
NO	Nitrite Oxide
NO ³⁻	Nitrat
NO ²⁻	Nitrit
NRM	Nucleus Raphe Magnus
NSAID	Non steroid Antiinflammation Drugs
PAG	Periaqueductal Grisea
pCO ₂	Tekanan karbon dioksida
TTH	Tension Type Headache
VCAM	Vascular Cell Adhesion Molecule-1

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Migren adalah gangguan neurobiologik yang berkaitan dengan kepekaan sistem saraf dan aktivasi dari sistem trigeminal vaskular (Sjahrir H, 2008). Merupakan nyeri kepala primer yang cukup sering dijumpai dan terbanyak kedua setelah nyeri kepala tipe tegang (*tension type headache*) (Hooker WD,1986). Migren dapat terjadi pada semua usia, tetapi lebih sering pada usia pertengahan yaitu 25 – 55 tahun dimana kelompok usia ini merupakan usia produktif terbesar. Di Amerika Serikat terdapat 23 juta penderita migren, 70 % adalah wanita diatas umur 12 tahun. Migren tanpa aura umumnya lebih sering terjadi dibandingkan dengan migren disertai aura dengan persentase sebanyak 90% (Dewanto George,2009). Rasio migren tanpa aura berbanding migren dengan aura adalah 5 : 1 (Ropper A, 2005).

Migren merupakan penyakit kronis dengan serangan berulang, nyeri hebat dan disabilitas selama serangan, yang menyebabkan penurunan kualitas hidup diantara serangan, selain itu migren juga diduga berkaitan dengan peningkatan resiko terjadinya strok melalui mekanisme biokimia (Silva AF et al, 2006). Mekanisme yang mendasari migren belum dimengerti secara jelas dimana adanya gangguan vaskular arteri intrakranial berperan secara signifikan pada serangan migren (Yilmaz G et al. 2007).

Teori mengenai patofisiologi migren yang berkembang saat ini adalah teori neurovaskular yang komprehensif, yaitu gabungan antara teori neurogenik dan teori vaskular. Teori ini menyatakan bahwa pada penderita migren terdapat keadaan hipereksitabilitas, yaitu bila otak terpapar lingkungan yang mencetuskan migren, akan terjadi perubahan neurokimia, aktivasi sistem trigeminovaskular, pelepasan peptida vasoaktif, inflamasi neurogenik dan hiperaktivitas serebrovaskular (Cody, 2007).

Beberapa penelitian melaporkan salah satu substansi vasoaktif yang diduga berperan pada migren adalah *nitric oxide* (NO). NO adalah sebuah molekul labil dengan waktu paruh sangat singkat, disintesis terutama di endotelium (Yilmaz G et al. 2007). NO secara cepat dioksidasi oleh oksigen jaringan menjadi bentuk yang stabil yaitu nitrat (NO-3) dan nitrit (NO-2), di dalam sirkulasi hampir seluruh nitrit diubah menjadi nitrat oleh hemoglobin (Shukla R et al, 2001). NO merupakan salah satu zat vasodilator yang dilepaskan endotel. Peranan NO pada sistem sensoris belum jelas benar, tetapi diduga kuat NO berpartisipasi dalam patogenesis migren. NO juga berperan sebagai mediator pelepasan CGRP (*Calcitonin Gene Related Protein*) dalam menginduksi nyeri kepala (Sjahrir, 2004).

Beberapa penulis telah melaporkan adanya aktivasi jalur L-arginine-NO yang merujuk pada hiperaktivitas platelet penderita migren selama serangan dan fase interiktal, hal ini sama seperti yang dilaporkan D'amico et al, mengenai hiperaktivitas basal pada jalur L-arginine-NO

(Silva AF, 2006). Selain itu, adanya fakta yang mendukung keterlibatan NO secara fisiologi pada autoregulasi darah serebral dan telah dilaporkannya peningkatan aliran darah serebral selama tahan napas yang tergantung atau tidak tergantung dari NO endogen (Toda dan Okamura, 2003).

Adanya kadar NO sebagai vasodilator yang lebih tinggi pada penderita migren tanpa aura dibandingkan tanpa migren, serta keterlibatan NO pada aliran darah serebral dalam kaitannya dengan kejadian migren melalui hiperaktivitas basal jalur L-arginine-NO serta pengaruh tahan napas pada aliran darah serebral merupakan fenomena menarik bagi penulis untuk diteliti.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah ada perbedaan kadar *Nitric oxide* (NO) plasma basal antara kelompok migren tanpa aura fase interiktal dan kelompok kontrol?
2. Apakah ada perbedaan kadar *Nitric oxide* (NO) plasma selama stimulasi tahan napas antara kelompok migren tanpa aura fase interiktal dan kelompok kontrol?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Menganalisis kadar NO plasma basal dan selama tahan nafas penderita migren tanpa aura pada fase interiktal.

2. Tujuan khusus

1. Membandingkan kadar NO plasma basal penderita migren tanpa aura fase interiktal dan kelompok kontrol.
2. Membandingkan kadar NO plasma selama tahan napas penderita migren tanpa aura fase interiktal dan kelompok kontrol.

D. Hipotesis Penelitian

1. Kadar NO plasma basal penderita migren tanpa aura fase interiktal lebih tinggi daripada kelompok kontrol.
2. Kadar NO plasma selama tahan nafas penderita migren tanpa aura fase interiktal lebih tinggi daripada kelompok kontrol.

E. Manfaat Penelitian

1. Memberikan tambahan informasi ilmiah mengenai NO pada patofisiologi migren.
2. Hasil penelitian diharapkan memberikan kontribusi dalam usaha pengembangan terapi migren yang lebih adekuat

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Migren

1. Definisi

Menurut *International Headache Society* (IHS) tahun 2004, migren adalah nyeri kepala berulang dengan manifestasi serangan selama 4-72 jam, 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, yang dapat didahului oleh aura (Sjahrir, 2005).

2. Etiologi

Beberapa faktor yang mempengaruhi terjadinya migren adalah sebagai berikut :

1) Riwayat penyakit migren dalam keluarga, 2) Perubahan hormon (estrogen dan progesteron) pada wanita, khususnya pada fase luteal siklus menstruasi, 3) Makanan yang bersifat vasodilator (anggur merah, natrium nitrat), vasokonstriktor (keju, coklat), serta zat tambahan pada makanan, 4) Stres, 5) Faktor fisik, 6) Rangsang sensorik (seperti cahaya yang silau, bau menyengat), 7) Alkohol dan 8) Merokok (Dewanto George, 2009).

3. Epidemiologi

Insidens migren di Amerika Serikat adalah 601 per 100.000 perempuan dan 222 per 100.000 laki-laki per tahun. Duapertiga hingga

tigaperempat kasus migren terdapat pada perempuan. Onsetnya adalah pada usia muda, 25% onset pada dekade pertama, 55% pada usia 20-an, dan lebih dari 90% sebelum usia 40 tahun (Rasmussen, 2000).

4. Klasifikasi

Klasifikasi migren menurut *International Headache Society* (IHS) tahun 2004 adalah :

1. Migren tanpa aura
2. Migren dengan aura
 - 2.1. Nyeri kepala migren dengan aura tipikal
 - 2.2. Nyeri kepala non migren dengan aura tipikal
 - 2.3. Aura tipikal tanpa nyeri kepala
 - 2.4. *Familial hemiplegic migraine*
 - 2.5. *Sporadic hemiplegic migraine*
 - 2.6. Migren tipe basilar
3. Sindroma periodik pada anak yang sering menjadi prekursor migren
 - 3.1. *Cyclical vomiting*
 - 3.2. Migren abdominal
 - 3.3. *Benign paroxysmal vertigo* pada anak
4. Migren retinal
5. Komplikasi migren
 - 5.1. Migren kronik
 - 5.2. Status migrenosus

5.3. Aura persisten tanpa infark

5.4. *Infark migrenous*

5.5. *Migraine-triggered seizures*

6. *Probable migraine*

6.1. *Probable migraine* tanpa aura

6.2. *Probable migraine* dengan aura

6.3. *Probable migraine* kronik

5. Patofisiologi Migren

Mekanisme yang mendasari migren merupakan kelainan fungsional yang bersifat kompleks yang mencakup fungsi saraf, pembuluh darah, hormonal dan zat-zat kimia di otak. Menurut teori vaskular ditemukan adanya penyempitan dan pelebaran sesaat pembuluh darah dan adanya peranan zat kimia/neurotransmitter yang disebut serotonin. Salah satu aspek terpenting dalam patofisiologi migren adalah kelainan yang terkait genetik dimana penelitian pada kembar dan sejumlah populasi secara familial menunjukkan relasi yang kuat bahwa migren, terutama tanpa aura, migren yang bersifat familial ini terkait dengan kromosom 19P13 (Yuda Turana, 2009).

Terdapat dua aliran utama dalam teori tentang patofisiologi migren. Teori pertama yang lebih tua adalah teori vaskuler, yang mulai ditinggalkan dan sekarang digantikan oleh teori kedua, teori neurovaskuler. Yang sekarang dianggap jelas adalah bahwa migren

merupakan suatu kelainan SSP kronik, dan perubahan vaskuler yang terjadi terdiri dari lebih dari satu fenomena (Srivastava, 2008).

a. Teori Vaskuler

Pada tahun 1940-1950-an, teori vaskuler dikemukakan oleh Wolff dkk yang menyatakan bahwa vasokonstriksi intrakranial menyebabkan aura pada migren dan nyeri kepala ditimbulkan oleh vasodilatasi reaktif / *rebound* yang mengikutinya, teori ini tidak dapat menjelaskan terjadinya gejala prodromal pada migren atau alasan mengapa beberapa obat anti migren tidak mempunyai efek pada pembuluh darah serebral (Goetz, 2003).

b. Teori Neurovaskuler

Pendapat baru yang disebut teori neurovaskuler menyatakan bahwa suatu rangkaian kejadian neural dan vaskuler menginisiasi terjadinya migren. Pada dasarnya, seorang penderita migren yang sedang tidak mengalami nyeri kepala mempunyai tingkat hipereksitabilitas pada korteks serebral, terutama pada korteks oksipital. Temuan ini ditunjukkan pemeriksaan stimulasi magnetik transkranial dan MRI fungsional. Temuan ini menjelaskan kerentanan khusus otak penderita migren terhadap nyeri kepala, yang mirip dengan pasien epilepsi yang mempunyai iritabilitas neuronal interiktal. Data yang paling baik tentang eksitabilitas ini didapatkan dari studi tentang aura. Aura diinisiasi oleh *cortical spreading depression* (CSD), yang merupakan pencetus migren (Srivastava, 2008).

b.1. *Cortical Spreading Depression (CSD)*

Teori *Cortical Spreading Depression* telah dikemukakan oleh Leao tahun 1944 dimana dinyatakan bahwa adanya penurunan aktifitas listrik saraf yang bergelombang menyebar dari posterior ke bagian depan otak. CSD menyebabkan hiperemia di dalam duramater, edema neurogenik dalam meninges dan aktivasi neuronal didalam TNC (*Trigeminal Nucleus Caudalis*) ipsilateral.

Cortical Spreading Depression ditandai kegagalan dramatik homeostasis ion otak, kejadian influks eksitatori amino asam amino dari sel saraf dan kenaikan energi metabolisme. Pembuluh darah vasodilatasi, aliran darah berkurang, kemudian terjadi hiperglikemia reaktif dan oligemia pada daerah oksipital, kejadian depolarisasi sel saraf menghasilkan gejala scintillating aura, kemudian aktifitas sel saraf menimbulkan gejala skotoma (Martin lauritzen, 2008).

Spreading oligaemia biasanya mulai sebelum pasien memperhatikan adanya gejala neurologis fokal dan mencapai area sensorimotor segera setelah gejala yang sesuai timbul. Oligemia berlangsung selama beberapa jam dan diikuti hiperemia (Lance, 1998).

Dasar neurokimia CSD adalah pelepasan potasium atau asam amino eksitatorik glutamat dari jaringan neural. Pelepasan ini mendepolarisasi jaringan sekitarnya, yang sebaliknya, melepaskan lebih banyak neurotransmitter, yang mempropagasi *spreading depression* (Srivastava, 2008).

b.2. Asam Amino Eksitatorik

D'Andrea dkk melaporkan bahwa kandungan glutamat dan aspartat platelet meningkat pada pasien migren dengan aura selama periode bebas nyeri dibandingkan pasien kontrol, dan meningkat lebih tinggi selama periode nyeri kepala. Ferrari dkk menemukan kadarnya meningkat pada pasien migren di antara serangan, lebih banyak ditemukan pada pasien dengan aura dan selama serangan. Bila kadar asam amino eksitatorik yang sama meningkat juga di otak, hal ini akan meningkatkan hipereksitabilitasnya (Lance, 1998).

b.3. Defisiensi Magnesium

Pengukuran kadar fosfat di otak menggunakan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) nuklir setelah penyuntikan ^{31}P menemukan konsentrasi ion magnesium lebih rendah selama serangan migren. Ion magnesium memblok reseptor glutamate subtype NMDA (N-methyl-D-aspartate). Aktivasi dengan mediasi NMDA ini sangat penting untuk *spreading depression*, sehingga penurunan relatif magnesium otak dapat menyebabkan otak lebih rentan mencetuskan terjadinya *spreading depression* (Lance, 1998).

b.4. Peranan Serotonin (5-hidroxitriptamin, 5-HT) dalam Gejala-gejala Migren

Serotonin, 5-Hidroxitriptamin, 5-HT telah lama diperkirakan sebagai mediator dalam terjadinya gejala-gejala migren (Lance, 1998). Stimulasi sel serotonergik mesensefalon menyebabkan terjadinya peningkatan

aliran darah. Tidur menurunkan *neuronal firing* 5-HT dan terbukti sebagai metode yang baik menghilangkan serangan migren (Goetz, 2003). Sicuteri (1959) melaporkan bahwa metisergid yang dikenal sebagai antagonis 5-HT, dapat mencegah migren. Kimball, Friedmean dan Vallejo (1960) menuliskan bahwa injeksi reserpin yang melepaskan 5-HT dari penyimpanan dalam tubuh, menginduksi nyeri kepala pada 10 orang di antara 15 penderita migren (Lance, 1998). Studi biokimia menemukan saat serangan migren, kadar 5-HT dalam plasma dan platelet menurun dan ekskresi asam 5-hidroksiindolasetik (*5-hydroxyindolacetic acid*, metabolit utama 5-HT) meningkat dalam urin (Ropper A, 2005).

b.5. Neurogenic Plasma Protein Extravasation (PPE)

Moskowitz (1984) melakukan penelitian yang menunjukkan bahwa nyeri pada migren kemungkinan merupakan bentuk dari inflamasi neurogenik steril. Esktravasasi plasma neurogenik didapatkan selama stimulasi elektrik dari ganglion trigeminal pada tikus (Lance, 1998). Nyeri ditimbulkan oleh komponen inflamasi, seperti ion potassium, proton, histamin, 5-HT, bradikinin, prostaglandin-E di pembuluh darah otak dan serabut saraf yang dapat menimbulkan nyeri kepala (Sjahrir, 2004).

b.6. Peranan Neuropeptida

Moskowitz (1993) menyatakan bahwa pembuluh darah intra dan ekstrakranial diinervasi oleh serat saraf yang kecil dan tidak bermielin yang berasal dari nervus trigeminus. Karena itu, kemungkinan nyeri berasal dari ganglion trigeminal. Aktivasi saraf ini melepaskan substansi P,

calcitonin gene-related peptide (CGRP), dan peptida lain ke dinding pembuluh darah, menyebabkan dilatasi pembuluh darah serebral, peningkatan permeabilitas dinding vaskular, dan pada gilirannya timbullah nyeri kepala (Moskowitz, 1993). Stimulasi ganglion trigeminal pada kucing menunjukkan peningkatan kadar substansi P (SP) dan *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) pada vena kranial. Stimulasi pada manusia yang menjalani termokagulasi untuk terapi neuralgia trigeminal menunjukkan peningkatan kedua peptida tersebut. Stimulasi pada sinus sagitalis superior juga meningkatkan pelepasan CGRP (Lance, 1998).

c. Terjadinya Nyeri pada Migren Berdasarkan Hipotesis Neurovaskuler

“Ambang migren” yang diturunkan secara herediter menyebabkan penderita migren rentan terhadap fluktuasi fungsi thalamus (yang ditandai oleh gangguan *mood* atau rasa lapar akan makanan manis), perubahan lingkungan, kelelahan, stres, atau stimulasi aferen yang berlebihan (termasuk input dari pembuluh darah kranial). Terjadi suatu mekanisme pada batang otak yang dipicu oleh jalur descending dari korteks serebral (sebagai respon terhadap emosi atau stres), dari thalamus (sebagai respon atas stimulasi aferen yang berlebihan, cahaya, suara atau bau), atau dari hipotalamus (sebagai respon perubahan lingkungan internal). Nukleus raphe dorsalis dan lokus sereleus (LC) yang berproyeksi secara difus ke korteks serebral menyebabkan konstiksi mikrosirkulasi ipsilateral kortikal. Iskemia kortikal akibat konstiksi sirkulasi kortikal, sering disertai

oleh *spreading depression* (CSD), berhubungan dengan gejala neurologis fokal. Stimulasi nukleus raphe dorsalis, lokus sereleus atau nervus trigeminus menginduksi dilatasi sirkulasi ekstrakranial dan melepaskan *vasoactive intestinal peptide* sebagai agen transmitter perifer (refleks trigeminovaskuler).

Dengan pengeluaran noradrenalin, *serotonin (5-HT) releasing factor* (SRF) dilepaskan, menyebabkan reaksi pelepasan serotonin oleh platelet. Serotonin bebas yang dikeluarkan dari platelet meningkatkan sensitivitas reseptor vaskuler, yang meningkatkan *inflow* aferen melalui nervus trigeminus dan juga menginduksi respon inflamasi steril pada pembuluh darah (Lance, 1998).

Sekali CSD terjadi pada permukaan otak, ion H^+ dan K^+ ion berdifusi ke piamater dan mengaktivasi nosiseptor serabut C meningeal yang mengeluarkan agen-agen neurokimia proinflamasi (seperti *calcitonin gene-related peptide*) dan terjadi ekstrasvasi plasma. Terjadilah inflamasi steril neurogenik pada kompleks trigeminovaskuler. Sekali sistim trigeminal ini teraktivasi, pembuluh-pembuluh darah kranial akan terstimulasi untuk berdilatasi. Jalur umum akhir terjadinya nyeri kepala berdenyut adalah dilatasi pembuluh darah (Srivastava, 2008).

Patofisiologi migren bukan hanya karena iritasi serabut saraf nyeri perifer yang terdapat di pembuluh darah kranial, akan tetapi juga akibat peningkatan sensitivasi sel saraf sentral terutama pada sistem trigeminal. Burstein dkk mendeskripsikan fenomena allodinia kutaneus, di mana jalur

nyeri sekunder sistem trigeminothalamik tersensitisasi selama episode migren (Srivastava, 2008).

Pada fase sensitisasi sentral dari migren, nyeri ditimbulkan oleh komponen inflamasi, seperti ion potassium, proton, histamin, 5-HT, bradikinin, prostaglandin-E di pembuluh darah otak, dan serabut saraf. Fase berikutnya dimediasi oleh aktivasi reseptor pre-sinaps NMDA purinergik yang mengikat ADP dan reseptor serotonin pada terminal sentral dari nosiseptor serabut tak bermielin. Nosiseptor serabut tak bermielin meningkatkan pelepasan neurotransmiter. Proses sensitisasi di reseptor meningeal perivaskular menyebabkan hipersensitivitas intrakranial dengan manifestasi perasaan nyeri saat batuk, rasa mengikat di kepala, atau saat menolehkan kepala. Sedangkan sensitivitas pada neuron trigeminal sentral menerangkan timbulnya nyeri tekan pada daerah ekstrakranial dan allodinia kutaneus (Sjahrir, 2004).

Secara singkat, migren dapat terjadi melalui 4 fase, yaitu: (1) fase pertama, interaksi otak yang berisiko migren secara genetika dengan kejadian yang mencetuskan migren, (2) fase kedua, perubahan pada mekanisme pusat nyeri (secara klinis, tampak sebagai fase nyeri kepala ringan dari migren), (3) fase ketiga, berupa aktivasi trigeminovaskular dan sensitisasi perifer (secara klinis, hal ini berkorelasi dengan nyeri tajam yang dicetuskan dengan valsava atau distensi vaskuler), dan (4) fase keempat, berupa sensitisasi pusat, di mana neuron order kedua disensitisasi oleh *input* perifer yang berlebihan dari saraf sensorik. Saraf

pusat dapat merangsang neuron order yang lebih tinggi hingga pada akhirnya migren menjadi nyeri allodinia (Cody, 2007).

d. Aspek Genetik

Faktor genetik migren telah lama diteliti, walaupun masih belum ditemukan pola penurunan genetik Mendell yang jelas (Olesen, 2000). Frekuensi kejadian migren meningkat pada pasien dengan gangguan mitokondrial, seperti MELAS (*mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes*). CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) merupakan kelainan genetik pada gen titik 3 pada kromosom 19 yang menyebabkan migren dengan aura (Srivastava, 2008)

6. Diagnosis

Berdasarkan konsensus PERDOSSI 2005, kriteria diagnosis untuk migren tanpa aura adalah :

- A. Sekurang-kurangnya telah mengalami 5 serangan yang memenuhi kriteria B -D:
- B. Serangan nyeri kepala berlangsung selama 4-72 jam (tidak diobati atau tidak berhasil diobati)
- C. Nyeri kepala mempunyai sedikitnya dua di antara karakteristik berikut :
 - a. Lokasi unilateral
 - b. Kualitas berdenyut
 - c. Intensitas nyeri sedang atau berat

d. Keadaan bertambah berat oleh aktivitas fisik rutin atau penderita menghindari aktivitas fisik rutin (seperti berjalan atau naik tangga)

D. Selama nyeri kepala disertai salah satu di bawah ini :

a. Nausea dan atau muntah

b. Fotofobia dan fonofobia

E. Tidak berkaitan dengan kelainan yang lain

B. Nitrit Oxide (NO)

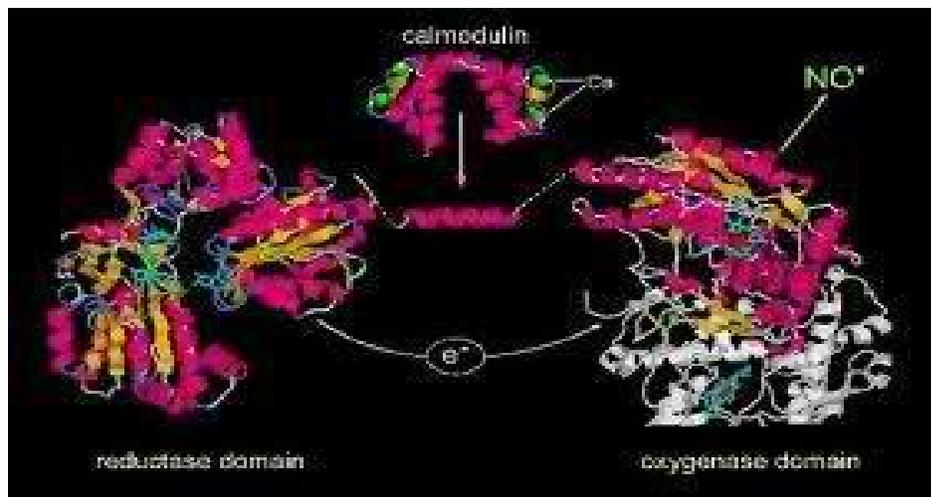
1. Sintesis NO

Nitric oxide (NO) adalah suatu gas radikal bebas lipofilik yang dihasilkan oleh tiga isoform yang berbeda dari *nitric Oxide synthase* (NOS). NO berperan dalam berbagai proses biologis, proses penghantaran sinyal pada saraf, neurotoksisitas, plastisitas sinaps, kemampuan belajar dan daya ingat, serta persepsi nyeri. (Devlin T.M 2006, Chatterjee A, Black SM, Catravas 2008)

Peranannya pertama-tama ditemukan oleh beberapa peneliti yang berusaha mengidentifikasi zat kimia yang bertanggung jawab terhadap relaksasi pembuluh darah dan pengaturan tonus vaskuler. Zat kimia ini dikenal sebagai *endothelium-derived relaxing factor* (EDRF), pada awalnya diduga suatu protein, seperti halnya sebagian besar molekul sinyal lainnya (Beckmen, J.S., et al 1990).

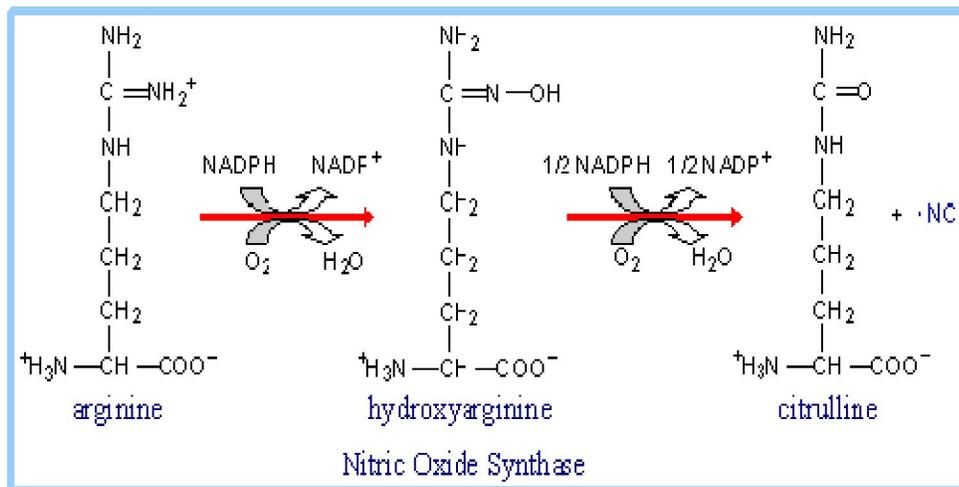
Pada sistem biologi, NO dihasilkan dari terminal guanido nitrogen n-arginine. Reaksi oksidatif ini memerlukan NADPH, O₂, Flavins (FMN dan FAD) dan tetrahidrobiopterin (BH₄) serta citrulline sebagai koproduk (Mayer B, 1994). Transpor L-arginine kedalam sel melibatkan sistem transport asam amino, dan enzim yang bertanggung jawab untuk sintesis NO adalah NOS. Aktivitas NOS telah dilaporkan pada berbagai jaringan, termasuk endothelium, otak, saraf perifer, otot polos vaskular, miokardium, makrofag, neutrofil, dan mikroglia (Kiechle et al, 1993; Knowles dan Moncada, 1994).

Dua isoform NO tergantung kalmodulin yaitu eNOS dan nNOS. Isoform lainnya iNOS aktivitasnya tidak tergantung pada Ca (Knowles dan Moncada, 1994). Lokasi kromosom dari gen nNOS adalah kromosom 12, eNOS pada kromosom 7, dan iNOS pada kromosom 17 (Xu W et al, 1994)



Gambar 1. Struktur dari *neuronal nitric Oxide Syntahse* (Devlin TM, 2006)

Reaksi umum yang dikatalisis oleh NOS adalah monooksigenasi dari asam amino *L-arginine* untuk membentuk NO dan *citrulline*. Tahap pertama, arginine dioksidasi menjadi zat antara yang stabil, *N^G-Hydroxyl L-arginine*. Pada tahap kedua, *N^G-Hydroxyl L-arginine* dioksidasi menjadi NO dan *citrulline*.



Gambar 2. Sintesis Nitric Oxide (Devlin TM, 2006)

2. Stimulasi dan Inhibisi NOS

Regulasi dari NOS belum dimengerti secara penuh. Sangat jelas bahwa iNOS dapat diinduksi melalui stimulasi sitokin atau endotoksin, sedangkan nNOS dan eNOS distimulasi melalui perubahan kalsium intraseluler (Knowles RG dan Moncada S, 1994). Stimulasi dari beberapa reseptor membran spesifik contohnya glutamat (reseptor NMDA), bradikinin (reseptor kinin B2), 5HT (reseptor 5HT2C), asetilkolin (reseptor muskarinik M1 atau M3), histamin (reseptor H1 histamin), endothelin-1 (reseptor 1b-ET), dan substansi P meningkatkan aktivitas eNOS dan nNOS (Luscher TF dan

Vanhoutte PM, 1990). Peningkatan kecepatan aliran darah dan kemudian peningkatan *shear stress* pada sel endotelial juga dapat menstimulasi eNOS (Rubanyi GM et al, 1986).

Inducible NOS (iNOS) ditemukan terutama pada netrofil dan makrofag, hepatosit dan terlibat dalam respon imun dini. NO yang dihasilkan sitotoksin yang poten, dan peranan utamanya menghancurkan patogen yang difagositosis oleh netrofil dan makrofag. Selain dihasilkan pada keadaan inflamasi akut, juga pada inflamasi kronik. NO sangat penting untuk fungsi antimikroba, namun produksi yang berlebihan oleh iNOS dapat menyebabkan *shock*. (Devlin T.M 2006)

Endotelial NOS (eNOS) terutama ditemukan pada sel-sel endotel vaskuler yang melapisi semua pembuluh darah dan miosit jantung. NO berperan sebagai vasodilator otot polos vaskuler, anti-trombotik dan anti-inflamasi dengan menghambat adhesi dan agregasi trombosit dan leukosit. Sintesis NO oleh eNOS diaktivasi sebagai respons dari peningkatan kalsium yang berikatan dengan ligan seperti asetilkolin, bradikinin, histamin, insulin atau adanya *shear stress*. Akibatnya terjadi peningkatan kecepatan aliran darah dapat menstimulasi kalsium dan meningkatkan aktivitas eNOS sehingga menyebabkan vasodilatasi. Selanjutnya NO dapat berdifusi keluar dari sel endotel dan masuk ke dalam sel-sel otot polos yang berdekatan, dan NO akan berikatan dengan guanilat siklase dan menghasilkan cGMP (Devlin T.M 2006)

3. Metabolisme NO

Pada kondisi basal di pembuluh darah, NO terus-menerus diproduksi oleh eNOS dan nNOS. Terdapat 2 jalur dasar stimulasi eNOS dan nNOS, melibatkan pelepasan ion kalsium dari penyimpanan di sarkolemma. Yang pertama, akibat *shearing force* akibat aliran darah menyebabkan pelepasan kalsium dengan akibat aktivasi eNOS dan nNOS. Yang kedua, reseptor endothelial untuk berbagai ligan menstimulasi pelepasan kalsium yang diikuti produksi NO (*receptor-stimulated NO formation*). Pada akhir 1970-an, Dr. Robert Furchgott mengamati bahwa asetilkolin melepaskan suatu substansi yang menyebabkan relaksasi vaskuler, tetapi hanya bila endotelium intak. Awalnya, Furchgott menyebut substansi ini endothelium-derived relaxing factor (EDRF), tetapi pada pertengahan 1980-an, beliau dan peneliti-peneliti lain mengidentifikasi substansi ini sebagai NO. Aktivasi eNOS menghasilkan peningkatan produksi NO di dalam sel endotel yang menyebabkan vasodilatasi. Pelepasan NO juga menurunkan agregasi dan perlekatan trombosit dan leukosit serta menghambat *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1) (Klabunde, 2008).

Saat NO terbentuk, waktu paruhnya hanya beberapa detik, sebagian besar karena anion superoksida mempunyai afinitas yang tinggi terhadap NO (kedua molekul mempunyai elektron yang tidak berpasangan sehingga keduanya sangat reaktif). Karena itu, ion superoksida menurunkan bioavailabilitas NO (Klabunde, 2008).

Siklik GMP (cGMP) menginduksi relaksasi otot polos melalui berbagai mekanisme (Klabunde, 2008): 1). Meningkatkan cGMP intraseluler, yang menghambat masuknya kalsium ke dalam sel, dan menurunkan konsentrasi kalsium intraseluler, 2). Mengaktifkan saluran K^+ , yang menyebabkan hiperpolarisasi dan relaksasi, 3). Menstimulasi protein kinase yang bergantung pada cGMP (*cGMP-dependent protein kinase*) yang mengaktifkan fosfatase rantai ringan myosin ([*myosin light chain phosphatase*](#)), yaitu enzim yang mendefosforilasi rantai ringan myosin yang menyebabkan relaksasi otot polos. Karena peran sentral cGMP dalam vasodilatasi yang dimediasi NO, peningkatan cGMP juga mempunyai efek anti-platelet, anti-agregasi dan anti-proliferasi (Klabunde, 2008).

Efek vaskuler NO yang dihasilkan eNOS bersifat protektif, meliputi (Klabunde, 2008): 1) Vasodilatasi langsung (bergantung pada aliran darah dan mediasi reseptor), 2) Vasodilatasi tidak langsung dengan menghambat pengaruh zat-zat vasokonstriktor (menghambat angiotensin II dan vasokonstriksi simpatetik), 3) Efek anti-trombotik menghambat adhesi platelet ke endotel vaskuler, 4) Efek anti-inflamasi menghambat adhesi leukosit ke endotel vaskuler; merusak anionsuperoksida, 5) Efek anti-proliferasi menghambat hiperplasia otot polos.

4. NO dan Migren

Nitrit oxide (NO) adalah vasodilator endogen poten dengan berbagai efek biologis, termasuk dalam patofisiologi migren. Pada suatu

penelitian didapatkan bahwa selama serangan migren, terdapat peningkatan NO yang diindikasikan dengan peningkatan total nitrat dan nitrit pada platelet penderita migren dibandingkan kontrol (Yilmaz et al, 2007). Model eksperimental induksi migren pada manusia yang paling jelas didapatkan dengan pemberian donor NO pada penderita migren. NO menyebabkan nyeri kepala yang timbul segera pada penderita migren, yang mana lebih jarang ditemukan pada kelompok kontrol. NO juga mencetuskan *delayed headache* beberapa jam setelah infus NO dihentikan pada penderita migren. Tampaknya NO berefek pada sistem trigeminovaskuler, termasuk neuron trigeminal, dalam mencetuskan respon *delayed headache*. *Glyceryl trinitrate (GTN)* yang diinfus intrakarotis dapat mensensitisasi dan meningkatkan tingkat cetusan neuron trigeminovaskuler yang menerima input dari sinus sagital superior secara langsung bahkan sampai setelah infus GTN telah berhenti. Aktivasi sistem trigeminovaskuler oleh NO melibatkan interaksinya dengan CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) yang menyebabkan dilatasi pembuluh darah dural selama migren (Akerman et al, 2002).

Nitric oxide synthase (NOS) merupakan target potensial terapi migren. Serangkaian penelitian menunjukkan inhibitor-inhibitor NO mempunyai efek antagonis dalam sistem trigeminovaskular yang beraksi di perifer menginhibisi vasodilatasi neurogenik dural / *neurogenic dural vasodilatation (NDV)* dan pada level endothelial untuk menginhibisi dilatasi yang diinduksi CGRP (*CGRP-induced dilation*). Terdapat studi yang

dilakukan untuk menghitung pelepasan eNOS basal pada penderita migren fase interiktal dengan menggunakan NG-monomethyl-L-arginine (L-NMMA) yang adalah antagonis non spesifik NOS membuktikan tidak ada gangguan NO endotelial basal pada penderita migren fase interiktal. Meski demikian, dari studi terdahulu didapatkan peningkatan kadar metabolit NO pada penderita migren fase interiktal yang menandakan adanya hiperaktivitas jaras NO L-arginin, sehingga disimpulkan bahwa peningkatan kadar NO basal pada penderita migren ini mungkin melibatkan NOS yang lain selain eNOS (Vanmolkot, Hoon, 2010).

Studi-studi belakangan ini menunjukkan efek NO pada NVD kemungkinan besar dimediasi oleh NO yang diproduksi dari nNOS karena inhibitor nNOS-lah yang mampu menghambat NVD. zat ini mempunyai sedikit afinitas pada tempat eNOS seperti L-NAME (Akerman et al, 2002).

Terdapat beberapa penjelasan yang mungkin tentang mekanisme inhibitor NOS menghambat NDV. Aktivitas inhibitor NOS memblokir produksi NO yang mencegah aktivasi NO pada sensoris trigeminal, sehingga mencegah pelepasan CGRP yang berdifusi ke otot polos untuk menyebabkan vasodilatasi. Pada kucing, setelah ganglionektomi trigeminal, respon vasodilator serebral terhadap NO menurun pada sisi yang mengalami denervasi, sementara pada area yang terinervasi, hCGRP menurunkan respon terhadap NO. Hal ini menunjukkan interaksi antara NO dan CGRP pada serat sensoris yang menyebabkan vasodilatasi. Penjelasan lainnya adalah baik NO maupun CGRP

dilepaskan dengan adanya aktivasi trigeminal. Ditemukan adanya nNOS pada neuron ganglion trigeminal yang berlokasi sama dengan CGRP. Dalam hal ini, inhibisi nNOS akan menyebabkan vasodilatasi sebagian tetapi tidak keseluruhan. Saat CGRP digunakan untuk menginduksi dilatasi pembuluh darah dural, L-NAME (inhibitor semua NOS), DPT dan L-NIO (inhibitor eNOS) dapat menghambat dilatasi sampai derajat tertentu. Data yang ada menunjukkan bahwa eNOS bertanggungjawab untuk dilatasi yang diinduksi CGRP, sementara aktivitas nNOS berperan dalam sistim trigeminovaskular, atau pada aktivasi vasoneural seperti yang terlihat pada *cortical spreading depression*. Mungkin aktivasi eNOS berperan dalam aksi langsung pada otot polos yang menghasilkan vasodilatasi. Mungkin juga reseptor-reseptor CGRP yang terdapat di endotel yang menyebabkan produksi NO melalui aktivasi eNOS, lalu NO berdifusi ke otot polos vaskuler dan mengaktifkan *guanylate cyclase*, menghasilkan pembentukan *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP). Hal ini menyebabkan penurunan Ca^{2+} intraseluler yang menyebabkan relaksasi otot polos dan dilatasi pembuluh darah yang menjadi dasar terjadinya nyeri kepala. Inhibitor NOS ditemukan berpengaruh pada relaksasi otot polos yang bergantung pada CGRP endotel dengan membatasi aktivitas eNOS di endotel (Akerman et al, 2002).

Pada level pembuluh darah sendiri, CGRP mengaktifkan eNOS untuk memproduksi NO sehingga terjadi relaksasi otot polos pembuluh darah dengan akibat dilatasi. Pada level sistim trigeminal, nNOS

mengkoordinasi produksi NO yang mengaktifasi pelepasan CGRP dari serat trigeminal dan mencetuskan vasodilatasi. Walaupun NO mengaktifasi pelepasan CGRP, CGRP juga dilepaskan dari serat trigeminal oleh stimulasi neurogenik (Akerman et al, 2002).

Pada orang sehat, stimulasi tahan napas meningkatkan rata-rata kecepatan aliran dan arteri serebral media, dan respon ini dihambat oleh infus L-NMMA, mendukung konsep bahwa NO berperan dalam vasodilatasi diinduksi tahan napas pada manusia (Schmetterer et al, 1997). Pada individu dengan gangguan reaktivitas vasomotor terhadap CO₂, L-arginine infus meningkatkan vasoreaktivitas CO₂. Pada orang diabetes atau hipertensi dengan disfungsi endothelial, vasoreaktivitas CO₂ serebral terganggu, SNP mengimbangi perbedaan ini, menandakan NO terlibat dalam regulasi aliran darah serebral tergantung CO₂ (Lave et al, 2006). Dilain sisi, Meadows et al (2005), mencatat ketiadaan korelasi antara kadar nitrit+nitrat total dan reaktivitas vaskular serebral saat peningkatan CO₂ pada laki-laki sehat. Berdasarkan Ide et al (2007), peningkatan diinduksi peningkatan CO₂ pada rerata tekanan arterial, denyut jantung, dan kecepatan darah arteri serebral media kurang lebih sama dengan dan tanpa L-NMMA pada dewasa muda, mengarahkan bahwa NO tidak dibutuhkan untuk respon cerebrovaskular pada peningkatan CO₂.

Hasil yang berbeda didapatkan pada peningkatan aliran darah serebral diinduksi peningkatan CO₂ pada binatang coba tampak berkaitan

dengan pembentukkan NO oleh nNOS, eNOS atau keduanya dan dengan ekspresi mRNA eNOS (Toda et al, 2009).

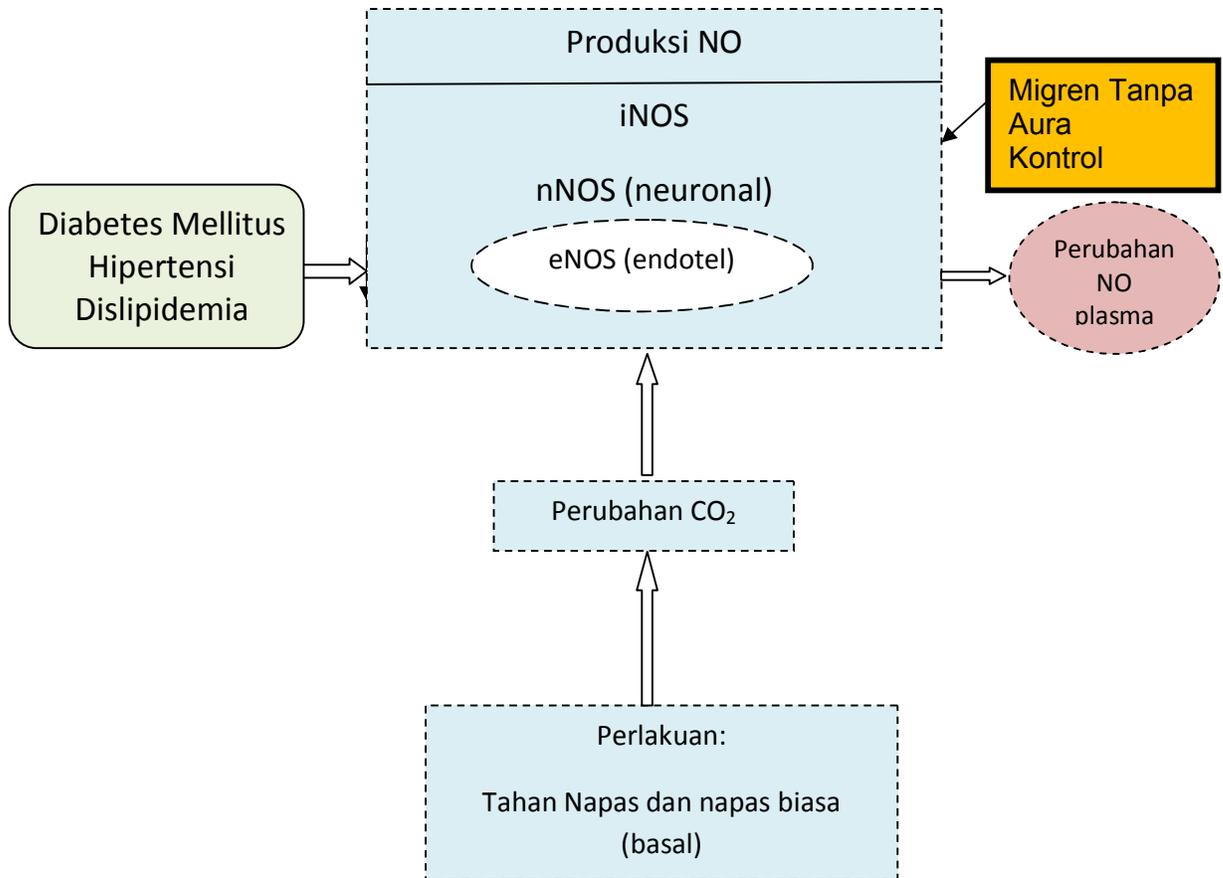
5. Pengukuran Kadar NO

NO dapat diperiksa secara spektrofotometrik dengan mengukur akumulasi produk degradasinya yang stabil, yaitu nitrat dan nitrit. Rasio antara kedua produk ini dalam cairan biologis, dalam media kultur dan sebagainya dapat sangat bervariasi. Karena itu pemeriksaan NO total yang dihasilkan secara akurat memerlukan monitor baik nitrat maupun nitrit. Telah ditemukan suatu solusio yang dapat mengkonversi nitrat menjadi nitrit yang dikatalisis oleh cadmium, diikuti oleh kuantifikasi nitrit menggunakan Reagen Griess. Untuk menyediakan seluruh komponen dalam format mikrotiter, alat ini menggunakan *cadmium beads*, yang sesuai untuk penentuan total NO secara cepat dan kuantitatif. *Nitrate reductase* juga dapat digunakan, tetapi kadmium lebih disukai untuk jumlah sampel yang banyak yang mengandung relatif banyak protein (Oxford).

Pada solusi dengan bahan dasar air (*aqueous solution*), NO dengan cepat berdegradasi menjadi nitrat dan nitrit. Kuantifikasi spektrofotometrik dari nitrit menggunakan Reagen Griess langsung didapatkan, tetapi nitrat tidak diukur. Alat ini menggunakan kadmium metalik untuk konversi kuantitatif nitrat menjadi nitrit sebelum kuantifikasi nitrat menggunakan Reagen Griess, sehingga menyediakan penentuan produksi NO total secara akurat (Oxford).

Keakuratan pengukuran alat ini dapat digunakan sampai kandungan NO sekecil 1 pmol/ μ L (\sim 1 μ M) dalam *aqueous solution*. Jumlah sampel yang sangat sedikit dibutuhkan (1 – 100 μ M tergantung pada [NO] pada sampel). Reaksi yang komplit terbaca pada panjang gelombang 540 nm (Oxford).

C. Kerangka Konsep



Keterangan:



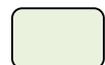
Variabel bebas



Variabel tergantung



Variabel antara



Variabel kendali