

**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**

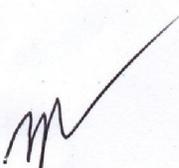
Disusun dan diajukan oleh

**SHERLYTA TAMBING**

Nomor Pokok : P1507208075

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

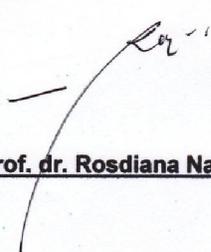
Menyetujui  
Komisi Penasihat,

  
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 kehadiran 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

|                           | <b>halaman</b> |
|---------------------------|----------------|
| 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<br>Napas Kelompok Migren Tanpa Aura Fase Interiktal<br>dan Kelompok kontrol           | 40 |
| B. Perubahan Kadar NO Plasma Basal dan Selama<br>Stimulasi Tahan Napas Kelompok Migren Tanpa<br>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**

| <b>Nomor</b> |   | <b>halaman</b> |
|--------------|---|----------------|
| 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

| <b>Nomor</b>  | <b>halaman</b> |
|---|----------------|
| 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**

| <b>Nomor</b>                               | <b>halaman</b> |
|--|----------------|
| 1. Formulir persetujuan peserta penelitian | 52             |
| 2. Rekomendasi persetujuan etik            | 53             |
| 3. Blanko Kuesioner                        | 54             |

**DAFTAR SINGKATAN**

|                 |  |
|-----------------|--|
| ADP             | Adenosine Difosfat   |
| ATP             | Adenosine Trifosfat  |
| Ca              | Calcium  |
| 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 <sub>2</sub> | 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 <sup>+</sup>  | Hidrogen   |
| IHS             | International Headache Society   |
| IML             | Nukleus Intermediolateral  |
| i-NOS           | Inducible-Nitrite Oxide Synthase   |
| K <sup>+</sup>  | Kalium   |
| LC              | Locus Coeruleus  |

|                  |  |
|------------------|--|
| 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 <sup>3-</sup> | Nitrat   |
| NO <sup>2-</sup> | Nitrit   |
| NRM              | Nucleus Raphe Magnus   |
| NSAID            | Non steroid Antiinflammation Drugs   |
| PAG              | Periaqueductal Grisea  |
| pCO <sub>2</sub> | 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  $^{31}\text{P}$  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 timbulah 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 sistim 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)**

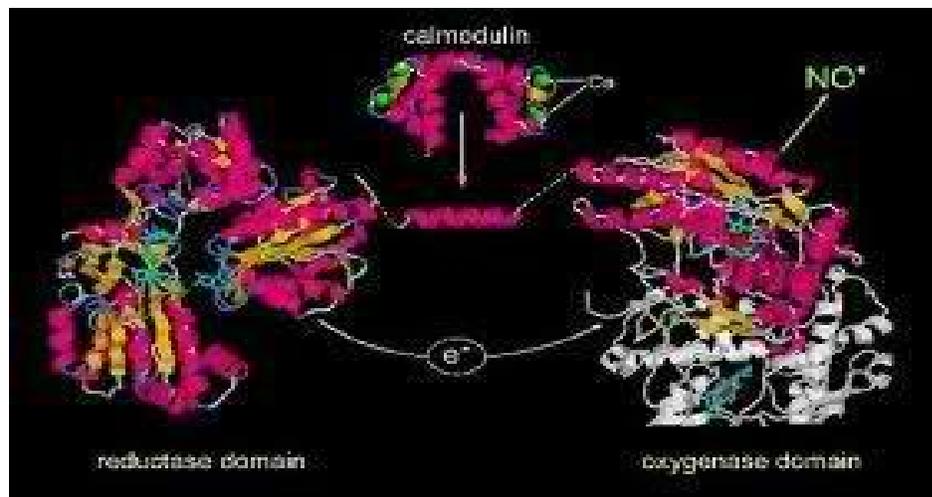
### **1. Sintesis NO**

*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).

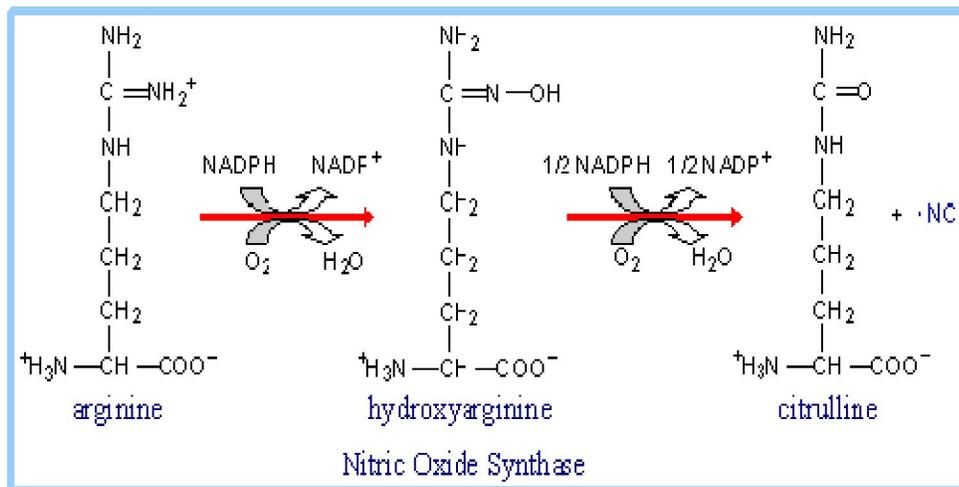
Pada sistem biologi, NO dihasilkan dari terminal guanido nitrogen n-arginine. Reaksi oksidatif ini memerlukan NADPH, O<sub>2</sub>, Flavins ( FMN dan FAD) dan tetrahidrobiopterin (BH<sub>4</sub>) serta citrulline sebagai koproduk (Mayer B, 1994). Transpor L-arginine kedalam sel melibatkan sistem transport 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<sup>G</sup>-Hydroxyl L-arginine*. Pada tahap kedua, *N<sup>G</sup>-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). Mengaktivasi saluran  $K^+$ , yang menyebabkan hiperpolarisasi dan relaksasi, 3). Menstimulasi protein kinase yang bergantung pada cGMP (*cGMP-dependent protein kinase*) yang mengaktivasi fosfatase rantai ringan myosin ([\*myosin light chain phosphatase\*](#)), yaitu enzim yang men-defosforilasi 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 menginhibisi 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 menginhibisi NDV. Aktivitas inhibitor NOS memblok 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 CO<sub>2</sub>, L-arginine infus meningkatkan vasoreaktivitas CO<sub>2</sub>. Pada orang diabetes atau hipertensi dengan disfungsi endothelial, vasoreaktivitas CO<sub>2</sub> serebral terganggu, SNP mengimbangi perbedaan ini, menandakan NO terlibat dalam regulasi aliran darah serebral tergantung CO<sub>2</sub> (Lave et al, 2006). Dilain sisi, Meadows et al (2005), mencatat ketiadaan korelasi antara kadar nitrit+nitrat total dan reaktivitas vaskular serebral saat peningkatan CO<sub>2</sub> pada laki-laki sehat. Berdasarkan Ide et al (2007), peningkatan diinduksi peningkatan CO<sub>2</sub> 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 CO<sub>2</sub>.

Hasil yang berbeda didapatkan pada peningkatan aliran darah serebral diinduksi peningkatan CO<sub>2</sub> pada binatang coba tampak berkaitan

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

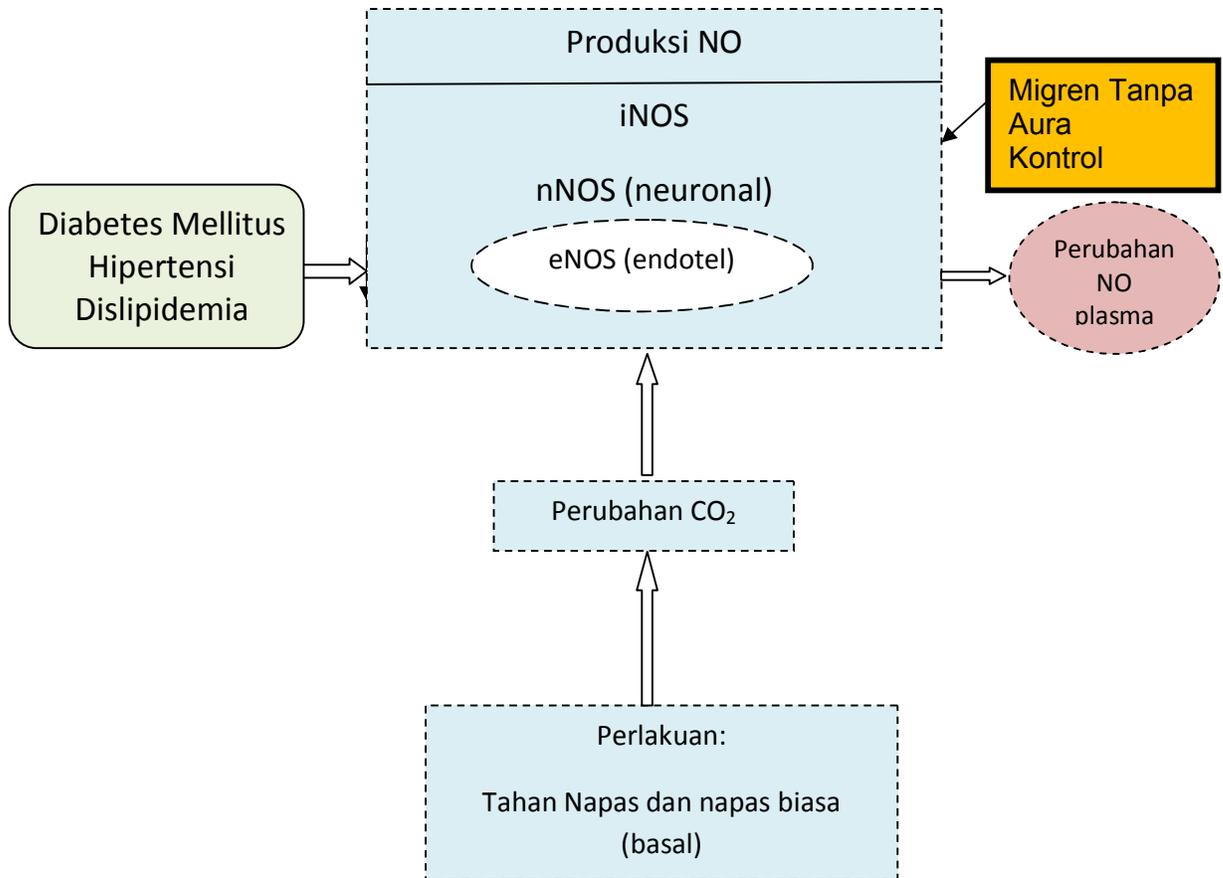
## 5. Pengukuran Kadar NO

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 solusio 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/ $\mu$ L ( $\sim$ 1  $\mu$ M) dalam *aqueous solution*. Jumlah sampel yang sangat sedikit dibutuhkan (1 – 100  $\mu$ 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

### **BAB III**

## **METODE PENELITIAN**

### **A. Desain Penelitian**

Penelitian ini dilakukan menggunakan studi *eksperimental*

### **B. Tempat Penelitian**

Penelitian dilakukan di Pusat Diagnostik RS Akademis Makassar serta Laboratorium Prodia Makassar.

### **C. Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan mulai Januari 2012 sampai jumlah sampel terpenuhi.

### **D. Populasi dan Sampel**

1. Populasi adalah :

- a. Kelompok migren tanpa aura : adalah semua penderita nyeri kepala migren tanpa aura fase interiktal yang berobat ke RS Akademis Makassar
- b. Orang sehat (kontrol) : adalah semua individu tanpa nyeri kepala berdasarkan kriteria inklusi dan disesuaikan dengan kelompok umur serta jenis kelamin.

2. Sampel penelitian adalah populasi yang memenuhi kriteria inklusi, diperoleh berdasarkan urutan berobat di RS dibagi dalam kelompok tanpa aura dan kelompok kontrol.

### **E. Besar sampel**

Berdasarkan rumus

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta) SD^2}{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)^2}$$
$$= 3.9$$

### **F. Kriteria inklusi dan eksklusi**

#### a. Kriteria inklusi

- 1) Seluruh penderita yang migren tanpa aura fase interiktal.
- 2) Tidak minum obat dalam 3 hari
- 4) Usia 18-50 tahun

#### b. Kriteria eksklusi

- 1) Nyeri kepala akibat gangguan struktural
- 2) Menderita hipertensi
- 3) Diabetes mellitus
- 4) Dislipidemia
- 5) Menggunakan obat vasodilator
- 6) Riwayat penyakit jantung

### **G. Izin Penelitian dan Kelaikan Etik**

Dalam pelaksanaan penelitian ini, semua subjek penelitian diberi penjelasan tentang maksud, tujuan dan kegunaan penelitian. Setelah mendapatkan penjelasan, penderita/wali penderita menandatangani Surat

Persetujuan Peserta Penelitian dan Persetujuan Tindakan Medik Peserta Penelitian.

#### **H. Alat Pemeriksaan**

Alat pemeriksaan kadar NO menggunakan spuit 5 cc, kapas alkohol, tabung penampung darah tanpa antikoagulan, kulkas, alat *sentrifuge*, pipet, dan *Colorimetric Non-enzymatic Nitric Oxide Assay Kit* Product # NB 88 Oxford Biomedical Research.

#### **I. Cara Kerja**

1. Dicatat data pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi: nomor register, nama, umur, jenis kelamin, alamat.
2. Untuk pemeriksaan kadar NO, diambil sampel darah vena sebanyak 4 cc di Laboratorium Prodia Makassar, dimasukkan ke dalam tabung penampung darah, dan dilakukan penentuan kadar nitrat dan nitrit sesuai prosedur Laboratorium Prodia dengan alat dan *Colorimetric Non-enzymatic Nitric Oxide Assay Kit* Product # NB 88 Oxford Biomedical Research.
3. Dilakukan analisis data.

#### **J. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel**

Variabel tergantung : nitrit oxide (NO)

Variabel bebas : migren

Variabel antara : NOS

Variabel kendali : DM, hipertensi, dislipidemia

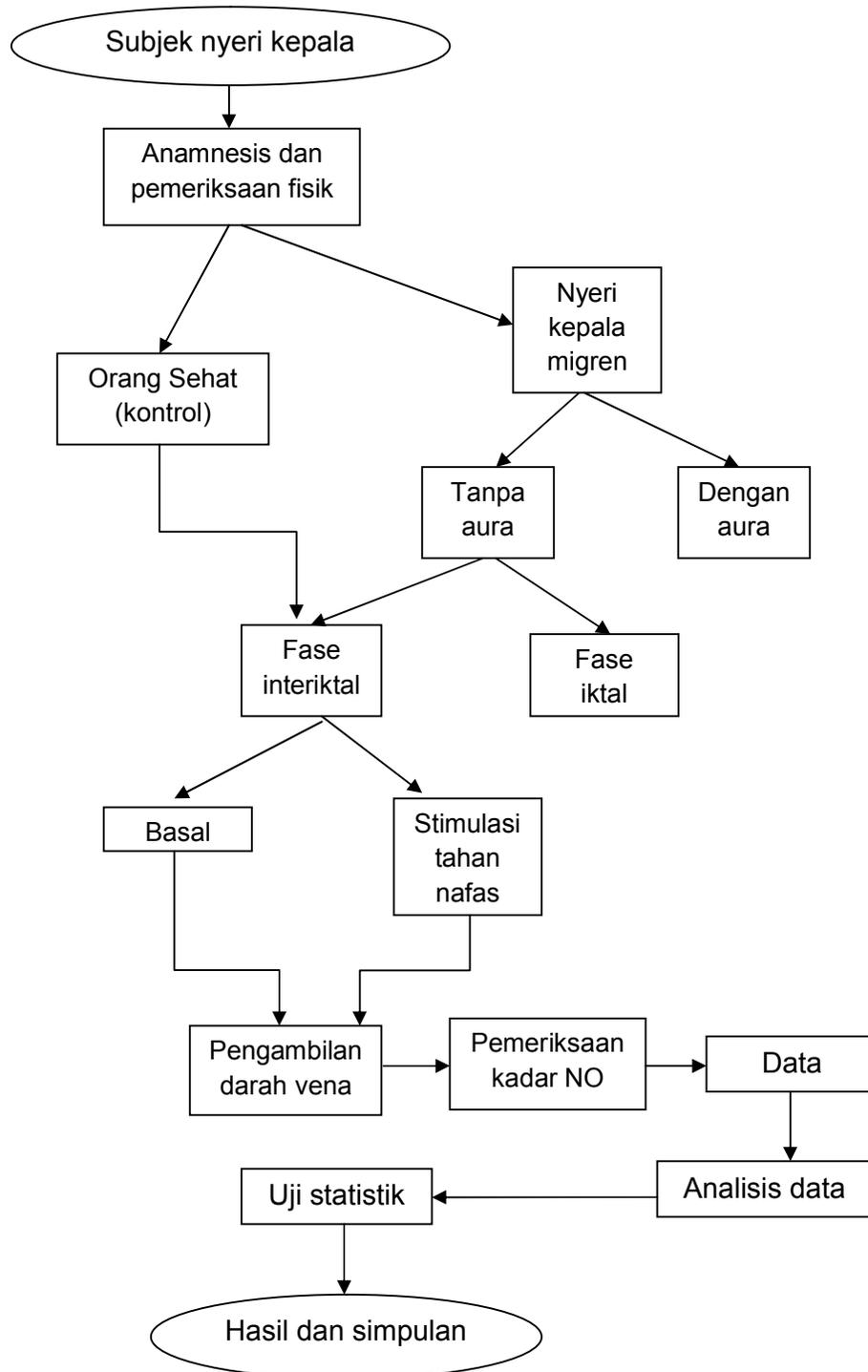
### K. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

1. Migren tanpa aura adalah nyeri kepala berulang dengan manifestasi serangan selama 4-72 jam, karakteristik nyeri kepala unilateral atau pada awalnya unilateral, berdenyut, intensitas sedang atau berat, bertambah berat dengan aktivitas fisik yang rutin dan diikuti dengan mual dan atau fotofobia dan fonofobia,
2. Fase interiktal adalah saat serangan nyeri kepala pada penderita migren.
3. Nyeri kepala akibat gangguan struktural adalah nyeri kepala yang diakibatkan oleh adanya lesi struktural pada otak, yang ditandai dengan ditemukannya kelainan neurologis fokal (seperti: hemiparesis, hemihipestesi, dan sebagainya) pada pemeriksaan fisis neurologis.
4. Orang sehat (kontrol) : adalah semua individu tanpa nyeri kepala berdasarkan kriteria inklusi dan disesuaikan dengan kelompok umur serta jenis kelamin.
5. Tahan napas adalah subjek tidak menarik atau membuang napas setelah menarik napas biasa, dilakukan selama minimal 30 detik.
6. NO (*nitric oxide*) adalah suatu zat vasodilator yang terdiri dari molekul N dan O, terutama dilepaskan oleh endotel.
7. Kadar plasma NO adalah kadar total nitrat dan nitrit plasma pada serum darah vena dengan menggunakan alat *Colorimetric Non-enzymatic Nitric Oxide Assay Kit*, dinyatakan dalam satuan  $\mu\text{M}$ .
8. Basal adalah keadaan sebelum dilakukan induksi.

9. Hipertensi adalah tekanan darah sistol  $\geq 140$  mmHg dan atau tekanan darah diastol  $\geq 90$  mmHg.
10. Diabetes Mellitus adalah hasil pemeriksaan kadar gula sewaktu vena  $> 200$ mg/dl atau kadar gula puasa  $> 126$ mg/dl.
11. Dislipidemia adalah hasil pemeriksaan kolesterol total  $> 240$  mg/dl
12. Riwayat penyakit jantung koroner adalah penderita yang pernah didiagnosis penyakit jantung
13. Obat-obatan vasodilator adalah obat-obat golongan penyekat saluran kalsium, sildenafil, silostazol.

Data yang diperoleh akan diolah, dan kemudian membandingkan kadar NO plasma basal dan selama tahan nafas antara kelompok migren tanpa aura fase interiktal dan kelompok tanpa migren, dengan uji statistik digunakan Uji simple ANOVA post hoc, dengan tingkat kemaknaan  $\alpha=5\%$ .

## L. Alur Penelitian



## BAB IV

### HASIL PENELITIAN

Penelitian berlangsung dari bulan Januari sampai April 2012 di Rumah Sakit Akademis Jaury, berdasarkan kriteria inklusi dan eklusi didapatkan 20 sampel penderita migren tanpa aura. Dilakukan juga pengambilan kelompok kontrol sebanyak 14 orang, yang disesuaikan dengan jenis kelamin serta usia dengan kelompok migren tanpa aura.

#### A. Karakteristik Penderita Migren Tanpa Aura

Pada kelompok migren tanpa aura didapatkan 20 penderita migren tanpa aura yang terdiri 15 orang perempuan dan 5 orang laki-laki. Jumlah penderita migren tanpa aura perempuan lebih banyak (75%) dibandingkan laki-laki (25%). Pada kelompok kontrol dipilih 14 orang yang terdiri 10 perempuan dan 4 laki-laki. Usia rata-rata kelompok migren tanpa aura  $32.90 \pm 6.88$ , sedangkan usia rata-rata kelompok kontrol  $32.50 \pm 9.55$ .

**Tabel 1. Karakteristik Demografi Penderita Migren Tanpa Aura**

| Kelompok            | Migren Tanpa Aura<br>(n= 20) | Kontrol<br>(n= 14) |
|---------------------|------------------------------|--------------------|
| Usia rata-rata (SD) | $32.90 \pm 6.88$             | $32.50 \pm 9.55$   |
| Jenis Kelamin       |                              |                    |
| Laki-laki           | 5                            | 4                  |
| Perempuan           | 15                           | 10                 |

## B. Kadar Nitric Oxide (NO)

### 1. Kadar NO Plasma Basal dan Selama stimulasi Tahan Napas Kelompok Migren Tanpa Aura Fase Interiktal dan Kelompok Kontrol

Tabel 2 memperlihatkan kadar NO basal rata-rata kelompok migren tanpa aura adalah  $93.775 \pm 20.610$ , nilai ini lebih tinggi dibandingkan kadar NO basal rata-rata kelompok tanpa migren yaitu  $67.487 \pm 15.503$ . Dengan menggunakan uji T independen diperoleh perbedaan bermakna antara kadar NO basal kelompok migren tanpa aura dengan kelompok kontrol, dengan nilai  $p= 0.000$ .

Kadar NO selama stimulasi tahan nafas rata-rata kelompok migren tanpa aura adalah  $95.245 \pm 23.350$ , nilai ini lebih tinggi dibandingkan kadar NO selama stimulasi tahan nafas rata-rata kelompok kontrol yaitu  $80.621 \pm 10.129$ . Dengan menggunakan uji T independen diperoleh perbedaan bermakna antara kadar NO selama stimulasi tahan nafas kelompok migren tanpa aura dengan kelompok kontrol, dengan nilai  $p= 0.019$ .

**Tabel 2. Perbandingan Kadar NO Plasma Basal dan Selama Stimulasi Tahan Napas Kelompok Migren Tanpa Aura Fase Interiktal dan Kelompok Kontrol**

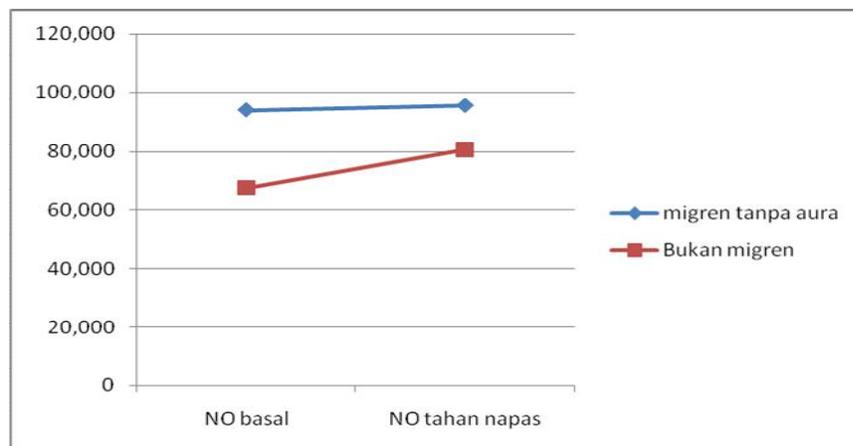
| Variabel       | Migren Tanpa Aura<br>(n= 20) | Kontrol<br>(n= 14)  | <i>p</i> |
|----------------|------------------------------|---------------------|----------|
| NO Basal       | $93.775 \pm 20.610$          | $67.487 \pm 15.503$ | 0.000    |
| NO Tahan Nafas | $95.245 \pm 23.350$          | $80.621 \pm 10.129$ | 0.019    |

## 2. Perubahan Kadar NO pada Kelompok Migren Tanpa Aura dan Kelompok Kontrol

Tabel 3 memperlihatkan perubahan kadar NO dari keadaan basal dan selama stimulasi tahan napas kelompok migren tanpa aura adalah 1.47 dengan nilai  $p=0.819$ . Pada kelompok kontrol didapatkan perubahan kadar NO dari keadaan basal dan selama stimulasi tahan napas adalah 13.14, dengan nilai  $p=0.022$ .

**Tabel 3. Respon Kadar NO Plasma dari Keadaan Basal dan Selama Stimulasi Tahan Napas kelompok Migren Tanpa Aura Fase Interiktal dan Kelompok Kontrol**

| Kelompok                     | Basal         | Tahan Nafas   | Perubahan | $p$   |
|------------------------------|---------------|---------------|-----------|-------|
| Migren Tanpa Aura<br>(n= 20) | 93.775±20.610 | 95.245±23.350 | 1.47      | 0.819 |
| Kontrol<br>(n= 14)           | 67.487±15.503 | 80.621±10.129 | 13.14     | 0.022 |



Gambar 1. Perubahan Kadar NO Plasma Basal dan Selama Tahan Napas Pada Kelompok Migren Tanpa Aura dan Kelompok kontrol

Gambar 1 memperlihatkan adanya gangguan pelepasan NO pada kelompok migren tanpa aura, dimana tampak respon kelompok migren tanpa aura selama stimulasi tahan napas tidak sebaik kelompok kontrol dalam berespon terhadap perubahan kadar CO<sub>2</sub> melalui stimulasi tahan napas.

## BAB V

### PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan pada penderita migren yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 20 orang, dengan distribusi penderita migren jenis kelamin wanita lebih banyak (75%) dibanding pria (25%) seperti yang tampak pada Tabel 1. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Nasution Irina dan Calandre dimana wanita menempati posisi terbanyak, Ada sekitar 28 juta penderita migren di Amerika Serikat, dimana 2/3 nya adalah wanita (Landy SH, 2003). Berdasarkan kepustakaan barat, prevalensi migren pada orang dewasa adalah 10-12% setahun, pria 6% dan wanita 15-18% (Sjahrir H, 2008).

Dari 20 sampel penderita migren tanpa aura berumur 18 sampai 55 tahun dengan rerata  $32.90 \pm 6.88$  tahun. Puncak prevalensi migren antara usia 25 dan 55 tahun, pada usia paling produktif (Sjahrir H, 2008). Sebelum usia 12 tahun migren lebih lazim pada laki-laki daripada wanita. Setelah pubertas lebih lazim pada wanita. Setelah usia 20 tahun perbandingan wanita dan laki-laki kira-kira 2:1, perbandingan puncaknya antara umur 42 dan 44 tahun, kira-kira 3:1 (Sjahrir H, 2008).

### **A. Kadar NO Plasma Basal dan Selama Stimulasi Tahan Napas Kelompok Migren Tanpa Aura Fase Interiktal dan Kelompok Kontrol**

Peranan pelepasan NO basal adalah dalam mengontrol aliran darah serebral. Pada pemberian L- arginin intravena, kecepatan aliran darah serebral mengalami peningkatan dan rerata tekanan darah menurun pada orang sehat. Hal ini menunjukkan keterlibatan NO pada peningkatan aliran darah serebral ( Toda N et al, 2009).

Kadar NO basal pada kelompok migren tanpa aura seperti yang tampak pada Tabel 2 lebih tinggi dan berbeda secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol pada fase interiktal. Penelitian ini sesuai penelitian yang dilakukan D'amico et al, yang mengevaluasi peranan NO pada patofisiologi migren dengan menghitung  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  saat fase interiktal dan melaporkan adanya hiperaktivitas basal jalur L-arginin NO pada penderita migren yang mendasari peningkatan kadar NO basal kelompok migren (Silva AF et al, 2006). Pada tahun 1994, D'Andrea et al mengusulkan bahwa sintesis NO abnormal pada migren dengan aura, untuk menjelaskan hiperespon platelet terhadap stimulasi kolagen. Gallai et al, memperlihatkan peningkatan dan produksi NO yang distimulasi kolagen dan cGMP platelet penderita migren aura dan sedikit peningkatan pada migren tanpa aura, menandakan hiperaktif jalur L-arginin NO platelet selama serangan dan interiktal. Beberapa studi mengusulkan hubungan antara NO dan fenomena inflamasi neurogenik, yang tampak menjadi

langkah kunci pada perkembangan nyeri kepala neurovaskular (Moskowitz MA, 1984). Inflamasi neurogenik ditandai pelepasan berbagai peptida vasoaktif seperti GRP, dari akhiran saraf perivaskular trigeminal (sistem vaskular trigemino), untuk menimbulkan vasodilatasi, ekstravasasi protein plasma sekitar pembuluh darah serebral, dan sensitisasi aferen sensorik perivaskular mengarah pada peningkatan transmisi dari informasi nosiseptif ke batang otak (Moskowitz MA, 1984; Buzzi MG et al, 1991; Goadsby PJ et al, 1994; Fanciullacci et al, 1997). Adanya bukti bahwa NO menstimulasi pelepasan CGRP dari akhiran trigeminal perivaskular pada kucing, meskipun studi lainnya pada hewan coba menunjukkan NO dapat secara langsung induksi ekstravasasi protein plasma pada duramater (Johnson KW et al, 1997).

Hal berbeda didapatkan oleh Edvinsson et al, yang tidak mendapatkan pentingnya NO endogen pada vasodilatasi pembuluh darah serebral yang dimediasi trigeminal pada kucing, ketika kurangnya peningkatan ekstravasasi pada retina manusia selama serangan migren (May A et al, 1998) dan kurangnya efek antimigren dari penghambat poten dari inflamasi neurogenik, memberi kesan inflamasi neurogenik dapat tidak terlibat pada patofisiologi nyeri kepala primer (Roon Ki et al, 2000). Berdasarkan mekanisme migren yang diajukan oleh Olesen dan Goadsby, banyak faktor yang terlibat dalam patogenesis nyeri kepala neurovaskular, antara lain genetik, faktor presipitasi, sifat biokimia, sehingga dugaan adanya hiperaktivitas mekanisme produksi NO dapat menjadi satu dari

mekanisme abnormal yang terjadi pada migren saat interiktal. Hiperaktivitas jalur L-arginin NO dapat ditingkatkan secara langsung atau melalui peningkatan konsentrasi neurotransmitter (Thomsen LL dan Olesen J, 2000). Appenzeller et al, berpendapat bahwa kondisi yang peka pada migren tergantung pada ekspresi gen yang menyebabkan perubahan fungsi endotel (Sarchielli P et al, 2000).

Tingginya kadar NO plasma basal kelompok tanpa aura dibandingkan kontrol seperti yang terlihat pada Tabel 2, dapat terjadi sebagai bukti tingginya aktivitas NOS pada penderita migren. NOS terdiri dari eNOS, nNOS dan iNOS. nNOS diaktifkan oleh aktivitas sinaptik, sedang eNOS distimulasi oleh ikatan ligan pada reseptor endotel. iNOS secara normal tidak terdeteksi tetapi dapat diinduksi oleh berbagai stimuli yang tidak terkait dengan kalsium intraselular. (Brendt,1999). Penelitian ini tidak mampu memisahkan NO yang dihasilkan oleh eNOS dengan NO yang dihasilkan oleh nNOS pada keadaan basal, namun mengingat ditemukannya peningkatan aktivitas neurogenik primer pada penderita migren, maka kemungkinan tingginya kadar NO basal pada penderita migren fase interiktal adalah akibat dari aktivitas nNOS. (Weiller,1995). Selain itu, adanya peran neurotransmitter tertentu yang berkaitan dengan aktivitas nNOS ditemukan meningkat pada penderita migren, diantaranya glutamat dan serotonin. (Mulligan dkk,2004; Gebremedhin dkk,2000).

Tabel 2 juga memperlihatkan kadar NO saat stimulasi tahan nafas, dimana terdapat perbedaan bermakna antara kadar NO selama stimulasi

tahan nafas pada kelompok migren tanpa aura dan kelompok kontrol. Stimulasi tahan nafas menimbulkan peningkatan kadar CO<sub>2</sub>, peningkatan ini menyebabkan peningkatan aliran darah serebri, peningkatan kecepatan, dan penurunan pulsatilitas ( McCartney, 1997). Hal ini sesuai dengan penelitian pada manusia, dimana subjek orang sehat, yang mendapatkan peningkatan karbondioksida meningkatkan kecepatan aliran rerata pada arteri serebral media, dan respon ini dihambat dengan pemberian L-NMMA, hal ini mendukung konsep NO memiliki peranan dalam vasodilatasi yang diinduksi peningkatan karbondioksida pada manusia (Schmetterer et al, 1997). Pada penderita dengan gangguan reaktivitas vasomotor pada karbondioksida, infus L-arginine meningkatkan vasoreaktivitas karbondioksida (Zimmermann dan Haberl, 2003). Pada gangguan endothelial, vasoreaktivitas serebral terhadap karbondioksida terganggu, dan SNP mengimbangi keadaan ini, hal tersebut menandakan keterlibatan NO pada regulasi aliran darah serebral tergantung karbondioksida (Lavi et al, 2006). Dilain sisi, Meadows et al (2005) mencatat tidak adanya korelasi antara kadar nitrit total dan reaktivitas vaskular serebral saat peningkatan karbondioksida. Pada beberapa penelitian, telah dibuktikan adanya reaktivitas serebrovaskular yang lebih tinggi pada penderita migren dengan aura dibandingkan orang normal, tetapi pada migren tanpa aura masih terdapat kontroversi mengenai ada tidaknya perbedaan reaktivitas serebrovaskular dengan orang normal (Woods, 1994; Zenette, 1998; Facco, 1996).

Percobaan yang dilakukan pada hewan coba memperlihatkan peningkatan aliran darah serebral yang diinduksi karbondioksida berkaitan dengan dibentuknya NO oleh eNOS, nNOS atau keduanya (Toda et al, 2009).

### **B. Perubahan Kadar NO plasma Basal dan Selama Stimulasi Tahan Napas Kelompok Migren Tanpa Aura dan Kelompok Kontrol**

Dengan menggunakan uji T berpasangan terdapat perubahan yang bermakna antara kadar NO basal dan kadar NO selama stimulasi tahan nafas pada kelompok kontrol dengan nilai  $p= 0.022$ . Dan tidak tampak adanya perubahan bermakna pada kadar NO basal dan kadar NO selama stimulasi tahan nafas pada kelompok migren tanpa aura dimana nilai  $p= 0.819$ , seperti yang diperlihatkan Tabel 3.

Pada penderita migren, diasumsikan bahwa terdapat peninggian reaktivitas serebrovaskular, yaitu kemampuan pembuluh darah untuk berkonstriksi atau berdilatasi ( Vilalon, 2003). Dan pengaturan diameter pembuluh darah tersebut melalui mekanisme yang kompleks, yang melibatkan system otonom, trigeminovaskular, endotel, dan mekanisme humoral ( Muller, 2005). Perubahan pada kadar NO plasma basal dan selama tahan nafas yang tidak signifikan pada kelompok migren tanpa aura, dapat mengarah keadaan gangguan fungsi vaskular, dimana endotel sebagai unsur utama dalam vaskular dapat mengalami disfungsi yang ditandai dengan pengurangan bioavailabilitas vasodilator dan gangguan

reaktivitas vaskular. Keadaan ini ditandai dengan penurunan eNOS yang dimediasi bradikinin. Inflamasi vaskular adalah hasil disfungsi endotelial. Telah diduga inflamasi menjadi suatu bagian penting pada proses akut migren. Dimana ditemukannya hs-CRP sebuah nonspesifik marker inflamasi yang meningkatkan ekspresi endotelial dari metalloprotein matrix, yang elevasi pada mereka dengan migren. Kaitan CRP dengan migren telah ditunjukkan pada penelitian sebelumnya (Tietjen et al, 2009).

Selain itu, perubahan struktur vaskular dan fungsinya pada penderita migren dapat berperan sebagai penyebab pada patofisiologi migren.. Endotelium terlibat dalam kontrol tonus vaskular, hemostasis, fibrinolisis, inflamasi, dan permeabilitas vascular. Sel endotel berperan dalam kontrol aliran darah dan tekanan darah melalui sekresi vasodilator (NO, bradikinin, prostacyclin, serotonin, histamine, substansi P) dan vasokonstriktor (endotelin 1, tromboxan A2, serotonin, asam arakhidonat, thrombin). Perubahan diameter vaskular diidentifikasi selama serangan dan abnormalitas kontrol tonus vaskular diduga berperan dalam patofisiologi migren. Pada keadaan normal, endotelium adalah antitrombotik mencegah pembekuan dan adhesi platelet. Tetapi, dia menjadi protrombotik pada keadaan dimana terdapat jejas pada endotel serta inflamasi. Penelitian yang dilakukan oleh yetkin et al (2006), menyelidiki vasodilatasi tergantung dan tidak tergantung endotelium pada kelompok migren, menyimpulkan bahwa pada penderita migren terjadi dilatasi brachial yang dimediasi peningkatan nitrat tetapi terjadi penurunan

vasodilatasi yang tergantung endotel. Penderita migren memiliki abnormalitas sistemik dalam pengontrolan tonus vaskular. Studi ini memberikan bukti adanya abnormalitas dalam kontrol tonus vaskular pada penderita migren. Dilatasi yang dimediasi aliran merupakan ukuran kemampuan pembuluh darah untuk dilatasi sebagai respon pada *shear stress*. Adanya abnormalitas ketika interiktal memberikan bukti perubahan kontrol tonus vaskular adalah fenomena persisten, yang tidak hanya berkaitan saat nyeri migren.

Studi Vanmolkot et al (2007), mengenai struktur dan fungsi arteri pada migren, dimana subjek penelitiannya 50 penderita migren tanpa penyakit kardiovaskular dan faktor resiko kardiovaskular, menyimpulkan adanya hubungan antara perubahan struktur dan fungsi arteri pada penderita migren. Hal ini dijelaskan melalui studi yang dilakukan sebelumnya yang mengidentifikasi peningkatan kekakuan arteri brachial saat interiktal penderita migren dibandingkan kontrol. Pada studi Tietjen et al (2007), yang menginvestigasi fungsi hemostatis mendapatkan penurunan waktu hemostasis platelet, waktu pembekuan, dan waktu pembentukan thrombus yang diinduksi kolagen yang diidentifikasi pada migren episodik, selain itu peningkatan faktor Von Willebrand dapat berperan sebagai penanda disfungsi endotel pada migren episodik. Fungsi faktor Von Willebrand memulai hemostasis dengan mendukung adhesi platelet, agregasi dan membawa factor pembekuan VIII. Sel progenitor endotel secara normal memelihara endotelium dengan memindahkan sel jejas.

Sel ini, juga berperan sebagai penanda kemampuan endotel memperbaiki diri. Jumlah sel progenitor endotel sirkulasi berbanding terbalik dengan resiko penyakit serebrovaskular dan kardiovaskular. Didapatinya penderita migren memiliki resiko yang lebih tinggi pada kejadian gangguan serebrovaskular dan kardiovaskular, muncul hipotesis penderita migren mengalami penurunan jumlah dan fungsi sel progenitor endotel. Tetapi pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan petanda disfungsi endotel sehingga perubahan kadar NO yang tidak bermakna belum dapat disimpulkan sebagai akibat dari disfungsi endotel, selain itu, kadar NO yang dinilai pada penelitian ini merupakan NO akumulasi dari semua isoform NOS.

## **BAB VI**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. Simpulan**

Dari penelitian didapatkan kadar NO plasma basal kelompok migren tanpa aura fase interiktal lebih tinggi secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol, begitu juga selama stimulasi tahan nafas.

Didapatkan perubahan yang tidak bermakna terhadap kadar NO plasma basal dan selama stimulasi tahan nafas pada kelompok migren tanpa aura fase interiktal hal ini menunjukkan respon kelompok migren tanpa aura fase interiktal tidak sebaik kelompok kontrol terhadap stimulasi tahan nafas.

#### **B. Saran**

1. Perlunya penelitian mengenai kadar NO plasma pada penderita migren aura dan migren tanpa aura fase iktal dan interiktal.
2. Perlunya penelitian lebih lanjut menggunakan sampel yang lebih besar serta pemeriksaan penanda disfungsi endotelium.

## DAFTAR PUSTAKA

- Akerman S., Williamson DJ., Kaube H., Goadsby PJ., 2002. *Nitric oxide synthase inhibitors can antagonize neurogenic and calcitonin gene-related peptide induced dilation of dural meningeal vessels*. In: British Journal of Pharmacology (2002) Vol. 137. 62 - 68
- Cody, R. 2007. *Pathophysiology of Migraine*. In: The Pain Practitioner; 17(1): 6-9.
- D' Andrea, G., Cananzi, A.R, Perini, F., Alecci, M., Zamberlan, F., Hasselmark, L., Welch, K.M.A., 1994. *Decreased Collagen-Induced Platelet Aggregation and Increased Platelet L-arginine Levels in Migraine a possible Link with The NO Pathway*. In: Cephalalgia 14: 352-6.
- D'Amico D., Ferraris A., Leone M., Catania A., Carlin A., Grazi L., dan Bussone G. 2002. *Increased Plasma Nitrites in Migraine and Cluster Headache Patients in Interictal Period: Basal Hyperactivity of L-arginine- NO Pathway?*. In: Cephalalgia 22; 33-36.
- Devlin, T.M., 2006. *The Cytochromes P450 and Nitric Oxide Synthases* In: Textbook of Biochemistry With Clinical Correlations. 6<sup>th</sup>ed. Wiley-Liss Canada.
- Dewanto G., Suwono WJ., Riyanto B., Turana Y. 2009, Migren dalam "Panduan Praktis: Diagnosis & Tata Laksana Penyakit Saraf". Jakarta,EGC.
- Edvinsson, L., Mulder, H., Goadsby, P.J., Uddman, R., 1998. *Calcitonin Gene-Related Peptide and Nitric Oxide in The Trigeminal Ganglion Cerebral Vasodilation from Trigeminal Nerve Stimulation Involves Mainly Calcitonin Gene-Related Peptide*. In: J Autonomic Nervous System 70: 15-22.
- Fanciullacci, M., Alessandri. M., Sicuteri, R., Marabini, S., 1997. *Responsiveness of The Trigeminovascular System to Nitroglycerine in Cluster Headache Patients*. Brain 120: 283-8.
- Gallai, V., Sarchielli, P., Floridi, A., Mazzota, G., Codini, M., Tognooloni, M., 1996. *L-arginine/ Nitric Oxide Pathway Activation in Platelets of Migraine with and without Aura Patients*. In: Acta Neurol Scand 94: 151-60.
- Goadsby, P.J., Lipton, R.B., Ferrari, M.D. 2002. *Migraine-Current Understanding and Treatment*. N Engl J Med 346: 257.

- Goetz CG. 2003. *Headache and Facial Pain*. In: Textbook of Clinical Neurology. Second edition. Elsevier Science. USA: 1187-1194.
- Klabunde RE, 2008. *Cardiovascular Concepts, Nitric Oxide*. In: www.lippincottwilliamsandwilkins.BF011.htm. Last revised on 09/23/2008.
- Lance JW, Goadsby PJ. 1998. *Migrain: Pathophysiology*. In: Mechanism and Management of Headache. Sixth edition. Butterworth-Heinemann. United Kingdom: 79-107.
- Lee ST., Chu K., Jung KH., Kim EH., Choe VN., Kim JH., Kang L., Park JE.2008. *Decreased Number and Function of Endothelial Progenitor Cells in Patients with Migraine*. In: Neurology 70: 1510-17.
- Moskowitz, M.A. 1993. *Neurogenic Inflammation in The Patophysiology and Treatment of Migraine*. In: Neurology 43:s16.
- Moskowitz, MA. 1984. *The Neurobiology of Vascular Head Pain*. In: Ann Neurol 16: 157-68.
- Olesen, J., Diener, H.S. 2000. *Hemodynamics and Neuroimaging of Migraine*. In: The Headaches. Second edition. Lippincot Williams & Wilkins. Philadelphia: 283-292.
- Oxford Biomedical Research, Product Specifications of *Colorimetric Non-enzymatic Nitric Oxide Assay Kit Product # NB 88 Microtiter Plate Format for Quantitive Measurement of NO in Aqueous Solutions (by Reduction of NO<sub>3</sub> to NO<sub>2</sub>)*.
- Rasmussen, B.K., Stewart, W. 2000. *Epidemiology of Migraine*. In: The Headaches. Second edition. Lippincot Williams & Wilkins. Philadelphia: 227-233.
- Ropper, A., Brown, R. 2005. *Cerebrovascular Diseases*. In: Adams and Victor's Principles of Neurology. Eighth edition. McGraw-Hill Companies Inc. USA : 664.
- Ropper, A., Brown, R. 2005. *Headache and Other Craniofacial Pain*. In: Adams and Victor's Principles of Neurology. Eighth edition. McGraw-Hill Companies Inc. USA : 144-155.
- Schwedt, T.J., 2009. *Endothelial Dysfunction in Migraine*. In : Cephalalgia 29 : 997-1002.

- Sjahrir, H. 2004. *Patofisiologi Migren*. In: Nyeri Kepala. Kelompok studi Nyeri Kepala Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia. USU Press. Medan: 27-56.
- Sjahrir, H. 2008. *Konsensus Nasional II Diagnostik dan Penatalaksanaan Nyeri Kepala*. Kelompok Studi Nyeri Kepala Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI).
- Srivastava, S.S., Cowan, R. 2007. *Pathophysiology and Treatment of Migraine and Related Headache*. In: [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com).
- Tietjen GE., Al-Qasmi MM., Athanas K., Utley C., Herial NA. 2007. *Altered Haemostasis in Migraine Studied with a Dynamic Flow System*. In: *Thrombosis Research* 119: 217-22.
- Thomsen LL, Olesen J. *Nitric Oxide Involvement in Migraine*. In: *The Headaches*, 2nd edition. Philadelphia: Lippincot, Williams & Wilkins, 2000: 325-30.
- Toriello M., oterino A., Pascula J., Castillo J., Monton F., Ruiz NL. 2008. *Lack of Association of Endothelial Nitric Oxide Synthase Polimorphisms and Migraine*. In: *Headache* 48: 1115-9.
- Valmolkot FH, Hoon JN. 2010. *Endothelial Function in Migraine: a Cross sectional Study*. *BMC Neurology*; 10:119
- Wei EP, Moskowitz MA, Baccalini P, Kontos HA. 1992. *Calcitonin Gene-related Peptides Mediates Nitroglycerin and Sodium Nitroprusside Induced Vasodilation*. In: *Feline Cerebral Arterioles*. *Circ Res* 70: 1313-9.
- Yetkin E., Ozisik H., Ozcan C., Aksoy Y., Turhan H., 2006. *Decreased Endothelium-Dependent Vasodilatation in Patients with Migraine; a New Aspect to Vascular Pathophysiology of Migraine*. In : *Coronary Artery Disease* 17: 29-33.
- Yilmaz G, Surer H, Inan LE, Coskun O, Yucel D, 2007. *Increased Nitraosative and Oxidative Stress in Platelet of Migrain Patients*. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2007, 211, 23 – 30.

**Lampiran 1****FORMULIR PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN SETELAH  
MENDAPAT PENJELASAN**

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama :  
Umur :  
Alamat :  
No. Rekam Medis :

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa saya telah mendapatkan penjelasan dan kesempatan bertanya hal-hal yang belum saya mengerti tentang penelitian ini. Penjelasan tersebut meliputi manfaat dan keuntungan serta efek samping dari terapi ibuprofen atau ibuprofen dan metoklopramid yang akan saya dapatkan dalam penelitian ini. Efek samping yang paling mungkin adalah mual, muntah, rasa tidak enak di ulu hati. Bila terjadi demikian peneliti akan melakukan tindakan terhadap efek samping tersebut dan memberikan obat-obatan sebagai penanganannya.

Setelah mendapat penjelasan tersebut, dengan ini saya menyatakan secara sukarela ikut serta dalam penelitian ini dan saya berhak mengundurkan diri bila ada alasan sehubungan dengan kesehatan saya. Demikian pula jika terjadi perselisihan saya akan melakukan musyawarah dengan peneliti untuk mencari jalan keluar yang terbaik tentang perselisihan tersebut.

Demikian pernyataan ini, saya buat dengan sebenarnya, dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan.

Makassar,.....20..

Nama                      Tanda Tangan                      Tgl/Bln/Thn

Pasien:

Saksi Keluarga:1.....

2.....

## Lampiran 2



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN NASIONAL  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN**

Sekretariat : Lantai 3 Gedung Laboratorium Terpadu

JL. PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10, Makassar. Telp. (0411)5780103, Fax (0411) 581431.  
Contact person dr. Agussalim Bukhari, PhD, SpGK (HP. 081241850858), email: agussalimbukhari@yahoo.com

**REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK**  
Nomor : 0349 /H4.8.4.5.31/PP36-KOMETIK/2012

Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, setelah melalui pembahasan dan penilaian, pada rapat tertanggal **7 Maret 2012**, telah memutuskan, protokol penelitian berjudul:

*Analisa Perubahan kadar Nitric Oxide (NO) Plasma Selama Tahan Nafas pada Penderita Migren Tanpa Aura Fase Interiktal*

dengan Peneliti Utama: **dr. Sherlyta Tambing**

No. Register

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| U | H | 1 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 3 | 7 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

yang diterima pada tanggal: **22 Februari 2012**

Perbaikan diterima tanggal: **19 April 2012**

**dapat disetujui untuk dilaksanakan di RS dr. Wahidin Sudirohusodo di Makassar.**

Persetujuan Etik ini berlaku sejak tanggal ditetapkan sampai dengan batas waktu pelaksanaan penelitian.

Pada akhir penelitian, **laporan pelaksanaan penelitian** harus diserahkan kepada KEPK Fakultas Kedokteran Unhas. Jika ada perubahan protokol dan /atau perpanjangan penelitian, harus mengajukan kembali permohonan kajian etik penelitian (amandemen protokol).

Makassar, 27 April 2012

**Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fak. Kedokteran Unhas**

Ketua

**Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK**  
NIP 19600504 1986 01 2 002



Sekretaris

**dr. Agussalim B., MMed, Ph.D, SpGK**  
NIP 19700821 1999 03 1 001

**Lampiran 3****KUESIONER PENELITIAN**

Nama : ..... No. register : .....

Umur : ..... Pekerjaan : .....

Alamat : ..... Pendidikan : .....

No.telepon : ..... Status Perkawinan : .....

Tanggal pemeriksaan : .....

**A. Anamnesis**

- |                               |                         |
|-------------------------------|-------------------------|
| 1. Sejak kapan                | 2. Lamanya :            |
|                               | Frekuensi:              |
| 3. Onset :                    | 4. Bentuk               |
| a. mendadak                   | a. Paroksismal periodik |
| b. perlahan-lahan             | b. Terus menerus        |
|                               | c. Tetap                |
|                               | d. Berpindah pindah     |
| 5. Lokasi nyeri :             | 6. Sifat nyeri          |
| a. satu sisi / unilateral     | a. Berdenyut            |
| b. seluruh kepala / bilateral | b. Menusuk              |
| c. daerah tertentu            | c. Rasa berat           |
| - Temporal                    | d. Rasa menekan         |
| - Oksipital                   | e. Seperti diikat       |
| - Lain-lain:.....             | f. Mau pecah            |
| d. Menjalar ke tempat lain    | g. lain-lain :.....     |

## 7. Gejala penyerta

- a. Tidak ada
- b. Didahului Gangguan visual
  - Kabur      - Awan
  - Gelap      - Kunang<sup>2</sup>
  - Batang      - dll
- c. Disertai ggn gastrik / vasomotor
  - mual/ muntah/ diare
  - Gangguan keringat
  - lain-lain:.....

## 9. Faktor pengaruh terhadap nyeri

- a. Perubahan posisi
  - Bertambah
  - Berkurang
- b. Perubahan cuaca
  - Bertambah
  - Berkurang

## 8. Faktor presipitasi

- a. Meringankan penyakit
  - Tidur / Istirahat
  - Libur
  - Obat-obatan :.....
  - lain-lain :.....
- b. Memperberat penyakit
  - Stress fisik :.....
  - Stress psikis :.....
  - Makan terlambat
  - Makanan tertentu : .
  - Menstruasi
  - Cuaca

## 10. Riwayat :

- a. Faktor keluarga
- b. Trauma kapitis
- c. Peradangan otak
- d. Hipertensi
- e. lain-lain :.....

## B. Pemeriksaan Fisis Umum

1. Status Umum :.....

## 2. Tanda Vital

T =...../.....mmHg

P = .....x/mnt

Pulmo/Cor :.....

Lain-lain :.....

N =.....x/mnt, reg/tdk, kuatangkat/tdk

S =.....°C

## C. Pemeriksaan Fisis

1. Kesadaran:.....

3. Tulang tengkorak

a. Palpasi:.....

b. Auskultasi:.....

5. Rangsang meningeal :

a. Tidak ada

b. Kaku kuduk

c. Kernig sign

7. Sistem motorik :.....

2. Fungsi luhur : .....

4. Tulang leher

a. Fleksi:.....

b. Ekstensi:.....

c. Lain-lain:.....

6. Nervi kranialis :

a. Penciuman : .....

b. Penglihatan :.....

Fundus ODS :.....

c. Pendengaran:.....

d. Keseimbangan: .....

e. Lajn-lain:.....

8. Sistem sensorik : .....

9. Gait:.....

10. Fungsi seksual / berkemih : .....

11. Lain-lain :.....

D. Pemeriksaan Laboratorium

1. GDS : .....

2. Kolesterol Total : .....