

**TESIS**

**ANALISIS RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT DAN RASIO  
TROMBOSIT-LIMFOSIT PADA PASIEN MIGREN SELAMA  
FASE IKTAL**

*ANALYSIS OF NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO AND  
PLATELET TO LYMPHOCYTE RATIO IN MIGRAINE PATIENTS  
DURING THE ICTAL PHASE*



**Evi Andriani Lestari H**

**C155192007**

**DEPARTEMEN NEUROLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

**ANALISIS RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT DAN RASIO  
TROMBOSIT-LIMFOSIT PADA PASIEN MIGREN SELAMA  
FASE IKTAL**

**KARYA AKHIR**

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

**EVI ANDRIANI LESTARI H**

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1**

**PROGRAM STUDI NEUROLOGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2024**



**LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)**

**ANALISIS RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT DAN RASIO TROMBOSIT-LIMFOSIT PADA PASIEN MIGREN SELAMA FASE IKTAL**

Disusun dan diajukan oleh:

**EVI ANDRIANI LESTARI H  
C155192007**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal **24 Januari 2024**  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama,

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

Pembimbing Pendamping,

Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K)  
NIP. 19770306 200912 2 002

Ketua Program Studi Neurologi  
FK Universitas Hasanuddin



dr.  
NIP

Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.GK, Sp.PD, KGH, M.Kes  
NIP. 19680530 199603 2 001

Dekan Fakultas kedokteran  
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.GK, Sp.PD, KGH, M.Kes  
NIP. 19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : EVI ANDRIANI LESTARI H

No. Mahasiswa : C155192007

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Analisis Rasio Neutrofil-Limfosit dan Rasio Trombosit-Limfosit Pada Pasien Migren Selama Fase Iktal adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan melanggar hak cipta pihak lain, saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 29 Januari 2024

Yang menyatakan



EVI ANDRIANI LESTARI H



## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbil alamin, segala puji kepada Allah Subhana Wataala atas segala Rahmat dan Nikmat Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul **ANALISIS RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT DAN RASIO TROMBOSIT-LIMFOSIT PADA PASIEN MIGREN SELAMA FASE IKTAL**. Tesis ini tersusun dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan dan kerja sama dari berbagai pihak.

Salawat dan Salam juga Penulis sampaikan kepada Nabi Muhammad Salallahu Alaihi Wassalam. Penelitian ini masih banyak kekurangan didalamnya sehingga perbaikan senantiasa Penulis harapkan dari seluruh pihak. Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung.

Pada Kesempatan pertama, penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada suami saya dr. Ahmad Thotuching Sp.JP, kedua putri saya Siti Dewi Kwan Im dan Siti Anshoriyyah, kedua orang tua saya Bapak H. Hasan Manja, S.Sos dan Ibu Hj. Hasnah Rahim, tante saya Hj. Subaedah, kedua mertua saya Bapak Onik dan Ibu Asmawati, Adik-adik saya dr.Ira Anatasia, Eka Puspa Dewi, Rahmat Hidayat, S.H, dan drg. Rafika Cahyani, dan Ipar saya drh. Ummu Hani dan Laksamana Ramadano atas doa, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan

ah diberikan sehingga penulis menyelesaikan pendidikan dengan



Penulis dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada berbagai pihak yang telah membantu selama Penulis menyelesaikan Tesis ini termasuk selama Penulis menjalankan pendidikan pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi FK Unhas :

1. Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S (K) selaku Pembimbing Utama dalam penelitian ini sekaligus Penasihat Akademik yang telah memberi masukan yang berharga terhadap tersusunnya tesis ini.
2. Dr.dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S (K) sebagai Sektretaris Pembimbing yang telah banyak memberikan masukan dan arahan terhadap tersusunnya tesis ini.
3. Dr.dr. Rina Masadah, Sp.PA (K), Mphil, DFM sebagai Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik yang telah memberi masukan terhadap tersusunnya tesis ini.
4. Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S (K) selaku anggota Dewan Penguji yang telah memberi masukan terhadap tersusunnya tesis ini.
5. dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA (K), Sp.S (K) selaku anggota Dewan Penguji yang telah memberi masukan terhadap tersusunnya tesis ini.
6. dr. Muhammad Akbar, Ph.D., Sp.S (K)., DFM sebagai Ketua Program Studi Neurologi namun selalu memberikan arahan dan masukan yang bermanfaat juga selalu menjadi inspirasi bagi penulis.



dr. Jumraini Tammasse, Sp.S (K) sebagai Ketua Departemen rologi yang selalu memberikan motivasi kepada penulis dan

meyakinkan penulis bahwa teruslah bermimpi dan meraihnya dengan doa dan kerja keras.

8. Para Dosen di Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi FK Unhas yang telah mendidik dan mengajarkan banyak hal terhadap kami sehingga kami memiliki keilmuan tentang Neurologi.
9. Seluruh staf Pak Isdar, Ibu Masse, Kak Sukur, Pak Arfan, dan Kak Ade di Prodi Neurologi FK Unhas yang dengan keramahannya telah sabar memberikan pelayanan kepada kami sehingga kuliah dan urusan administratif menjadi sangat nyaman dan lancar.
10. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Puskesmas Jumpandang Baru, Puskesmas Karuwisi, Puskesmas Malimongan Baru dan Puskesmas Maccini Sawah yang sangat membantu penulis dalam mengumpulkan sampel penelitian sehingga tercukupi.
11. Teman-teman Cran14lis dr. Satrio Wicaksono, dr. Yohanis Lamerkabel, dr. Ngalasantaru Janstar Tarigan, dr. Nurhayati A.Y Maanaiya, dr. Irbab Hawari, dr. Christantina Pradescha Assa, dr. Halidah Amriyanti, dr. Nur Yulikawaty N, dr. A. Zuljumadi Adma, dr. Wiyasih W. Eka. P, dr. Deri Lidya Minarti, dr. Ilham Habib Djarkoni, dan dr. Billi yang telah menjadi keluarga baru buat penulis, saling berbagi informasi, saling memberi dukungan sehingga pendidikan terasa menjadi lebih mudah dan lancar serta kepada sahabat *partner in crime* telah menjadikan pendidikan

densi menjadi lebih berwarna.



12. Alumni dan mahasiswa PPDS Neurologi FK Unhas terutama dr. Melfa Irfaliza, Sp.N, dr. Nurmayasari, Sp.N, dr. A. Fadila Ariani Malaka, dr. Reza M Ammarie, dr. Ali Akbar Rafsanjani Rahawarin, dan dr. Herwiq Ismail yang sangat-sangat membantu penulis dalam pencarian sampel penelitian dan bersedia menjadi sampel penelitian.

13. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subjek dalam penelitian ini.

Penulis juga ingin menyampaikan terimakasih kepada seluruh pihak yang belum disebutkan namanya, semoga penelitian ini memberikan manfaat bagi perkembangan pelayanan kesehatan dalam bidang neurologi khususnya di Indonesia.

Makassar, 24 Januari 2024



Evi Andriani Lestari H



## ABSTRAK

**EVI ANDRIANI LESTARI.** *Analisis Rasio Neutrofil limfosit Dan Rasio Trombosit Limfosit Pada Pasien Migren Selama Fase Iktal.* (dibimbing Hasmawaty Basir, Audry Devisanty Wuysang, Rina Masadah, Susi Aulina, Cahyono Kaelan).

**Pendahuluan:** Migren merupakan sakit kepala primer yang dapat berdampak pada masalah sosial ekonomi. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa proses migren mungkin melibatkan peradangan steril, yang juga disebut peradangan neurogenik. Rasio neutrofil-terhadap limfosit, rasio trombosit terhadap limfosit merupakan penanda inflamasi perifer yang sering diamati dalam berbagai gangguan nyeri kepala.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis rasio neutrofil limfosit dan rasio trombosit limfosit pada pasien migren selama fase iktal.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian analitik cross-sectional, menganalisis korelasi antara RNL dan jenis migren serta korelasi RNL dengan derajat nyeri dan korelasi antara RTL dan jenis migren serta korelasi RTL dengan derajat nyeri.

**Hasil:** Nilai RNL secara signifikan lebih tinggi pada pasien migren dengan aura dibandingkan dengan pasien tanpa aura (Median 3,4 vs 1,5,  $P=0,000$ ). Pasien migren dengan derajat nyeri berat mempunyai RNL lebih tinggi dibandingkan pasien dengan derajat nyeri sedang (Median 4.0 vs 1.75,  $P=0.000$ ). Bagaimanapun, RTL tidak signifikan pada pasien migren dengan aura dan tanpa aura (Mean  $143,03\pm 33,06$  vs  $125,99\pm 41,51$ ,  $P=0,157$ ). Pasien migren dengan derajat nyeri berat mempunyai RTL lebih tinggi dibandingkan pasien migren dengan derajat nyeri sedang (Mean  $145,09\pm 32,33$  vs  $131,80\pm 39,20$ ,  $P=0,309$ ).

**Diskusi:** Temuan penelitian kami mendukung dugaan peran peradangan pada migren. Saat ini, peradangan neurogenik telah ditunjukkan pada model migren, dan triptan, obat terapeutik yang efektif dapat digunakan untuk mencegah peradangan neurogenik. Penelitian telah menunjukkan bahwa migren aura terjadi akibat depresi yang menyebar ke kortikal. Proses inflamasi akibat stress emosional dianggap terlibat pada proses *cortical spreading depression*. Trombosit membentuk agregat dengan leukosit dan membentuk jembatan antara leukosit dan endotel, sebagian besar dimediasi oleh trombosit P-selectin. Pemeriksaan uji aliran sitometri dapat dilakukan lebih lanjut untuk melihat adanya peningkatan trombosit-leukosit agregat.

**Simpulan:** Nilai RNL lebih tinggi pada penderita migren dan berhubungan dengan derajat nyeri selama fase iktal dengan aura. Nilai RTL lebih tinggi pada penderita migren fase iktal dengan aura namun tidak signifikan secara statistik.

**Kata kunci:** Inflamasi, Migren, RNL, RTL.



## ABSTRACT

**EVI ANDRIANI LESTARI H.** *Analysis of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet- lymphocyte ratio in migraine patients during the ictal phase* (supervised by Hasmawaty Basir, Audry Devisanty Wuysang, Rina Masadah, Susi Aulina, Cahyono Kaelan).

**Introduction:** *Migraine is primary headache disorder that can have socio-economic implications. Previous research suggests that the migraine process may involve sterile inflammation, also known as neurogenic inflammation. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are peripheral inflammation markers commonly observed in various headache disorders.*

**Aim:** *This study aims to analyze Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) ratio and platelet to lymphocyte (PLR) in migraine patients during the ictal phase.*

**Methods:** *This study is an analytical cross-sectional study, analyzing the correlation between NLR and migraine type as well the correlation between NLR and pain severity, and the correlation between PLR and migraine type as well as the correlation.*

**Result:** *The NLR value is significantly higher in migraine patients with aura compared to those without aura (Median 3,4 vs 1,5, P=0,000). Migraine patients with severe pain intensity have a higher NLR compared to patients with moderate pain intensity (Median 4.0 vs 1.75, P=0.000). However, the PLR is not significant in migraine patients with aura and without aura (Mean  $143,03 \pm 33,06$  vs  $125,99 \pm 41,51$ , P=0,157). Migraine patients with severe pain intensity have a higher PLR compared to migraine patients with moderate pain intensity (Mean  $145,09 \pm 32,33$  vs  $131,80 \pm 39,20$ , P=0,309).*

**Discussion:** *Our research finding support the hypothesis of inflammation's role in migraine. Currently, neurogenic inflammation has been demonstrated in migraine models, and triptans, effective therapeutic drugs, can be used to prevent neurogenic inflammation. Research has shown that migraine aura occurs due to spreading depression reaching the cortex. Platelet activation and leukocyte binding can occur through infection or inflammation and maybe part of the underlying vascular inflammatory process in migraines. Platelets form aggregates with leukocytes and form bridges between leukocytes and endothelium, mainly mediated by platelet P-selectin. Further flow cytometry examinations can be conducted to observe an increase in platelet-leukocyte aggregates.*

**Conclusion:** *The NLR value is higher in migraine patients and is associated with the severity of pain during the ictal phase with aura. The PLR value is higher in migraine patients during the ictal phase with aura but not statistically significant.*



**Keywords:** *Inflammation, Migraine, NLR, PLR*

## DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	iv
ABSTRAK.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. TujuanUmum.....	3
1.3.2. Tujuan Khusus.....	3
1.4. Hipotesis Penelitian.....	4
1.5. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Migren.....	6
2.1.1 Etiologi.....	7
2.1.2 Patofisiologi.....	8
2.1.3 Klasifikasi.....	12
2.1.4 Kriteria diagnosis.....	13
2.1.5 Faktor Pencetus.....	15
2.2 Rasio Neutrofil terhadap Limfosit (RNL).....	15
2.2.1 RNL pada Inflamasi .....	16
2.3.Rasio Trombosit terhadap Limfosit (RTL).....	17
2.3.1 RTL pada Inflamasi.....	18
2.4. RNL dan RPL pada migren.....	19
2.5. Kerangka Teori.....	22
angka Konsep.....	23
METODE PENELITIAN.....	24
s Penelitian.....	24



<b>3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian.....</b>	<b>24</b>
<b>3.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....</b>	<b>24</b>
<b>3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....</b>	<b>25</b>
<b>3.5 Analisis Data Hasil Penelitian.....</b>	<b>26</b>
<b>3.6 Aspek Etika Penelitian.....</b>	<b>26</b>
<b>3.7 Alur Penelitian.....</b>	<b>27</b>
<b>3.8 Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional Variabel.....</b>	<b>28</b>
<b>3.9 Jadwal Penelitian.....</b>	<b>30</b>
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>31</b>
<b>4.1 Karakteristik Sampel Penelitian.....</b>	<b>31</b>
<b>4.2 Perbandingan Nilai Laboratorium Pada Pasien Migren Aura dan Tanpa Aura .....</b>	<b>33</b>
<b>4.3 Perbandingan Nilai Laboratorium Pada Derajat Nyeri Pasien Migren.....</b>	<b>34</b>
<b>4.4 Hubungan Derajat Nyeri Pada Pasien Migren Aura dan Tanpa Aura Dengan RNL.....</b>	<b>35</b>
<b>4.5 Hubungan Derajat Nyeri Pada Pasien Migren Aura dan Tanpa Aura Dengan RTL.....</b>	<b>35</b>
<b>BAB V PEMBAHASAN.....</b>	<b>39</b>
<b>BAB VI PENUTUP.....</b>	<b>44</b>
<b>6.1 Kesimpulan.....</b>	<b>44</b>
<b>6.2 Saran.....</b>	<b>43</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>46</b>



## DAFTAR GAMBAR

Gambar. 1 Sistem trigeminovaskular sebagai substrat anatomi dan fisiologis migren.....	9
Gambar. 2 Patofisiologi Migren.....	10
Gambar. 3 Migren dan neuroinflamasi sebagai konsekuensi aktivasi inflamason.....	12
Gambar. 4 <i>NLR Meter</i> .....	16
Gambar. 5 Ilustrasi Peran Platelet pada modulasi Inflamasi .....	19
Gambar. 6 Kerangka teori penelitian .....	22
Gambar. 7 Kerangka konsep penelitian .....	23
Gambar. 8 Alur penelitian.....	27



## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian.....	32
Tabel 2. Karakteristik Dasar Pasien (Data Kuantitatif).....	33
Tabel 3. Perbandingan nilai RNL antara pasien migren aura dan tanpa aura selama fase iktal.....	33
Tabel 4. Perbandingan nilai RTL antara pasien migren aura dan tanpa aura selama fase iktal.....	34
Tabel 5. Perbandingan nilai RNL pada migren selama fase iktal berdasarkan derajat nyeri.....	34
Tabel 6. Perbandingan nilai RTL pada pasien migren selama fase iktal berdasarkan derajat nyeri .....	35
Tabel 7. Perbandingan nilai RNL antara pasien migren aura dan tanpa aura berdasarkan derajat nyeri.....	35
Tabel 8. Perbandingan nilai RTL antara pasien migren aura dan tanpa aura berdasarkan derajat nyeri .....	36



## DAFTAR SINGKATAN

RNL	: Ratio neutrofil-limfosit
RTL	: Ratio trombosit-limfosit
NPRS	: <i>Numeric pain rating scale</i>
NOS	: <i>Nitric oxide synthase</i>
CGRP	: <i>Calcitonin gene related peptide</i>
IL	: Interleukin
CSD	: <i>Cortical spreading depression</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
mtROS	: <i>Mitochondrial Reactive oxygen species</i>
NLRP3	: <i>Nucleotide-binding domain (NOD)-like receptor family pyrin domain containing 3</i>
ASC	: <i>Apoptosi-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain</i>
ICHD 3	: <i>International Classification of headache disorder 3</i>
SIRS	: <i>Systemic Inflammatory response syndrome</i>
PF4	: <i>Platelet factor 4</i>
vWF	: <i>Von willenbrand factor</i>
GP	: Glicoprotein
ICAM	: <i>Intracellular adhesion molecule</i>
VCAM	: <i>Vascular adhesion molecule</i>
SSP	: Sistem saraf pusat
NMDA	: <i>N-methyl-d-aspartate</i>
NFkB	: <i>Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cell</i>
INOS	: <i>Inducible nitric oxide synthase</i>
NO	: <i>Nitric oxide</i>
	: Symphatetic adrenal medullary
	: Hypothalamic pituitary adrenal axis.
	: Inducible nitric oxide sintase



GTP : Guanosine triphosphate  
GC : Guanylate cyclase  
PKG : Protein kinase G  
AC : Adenylyl cyclase  
PKA : Protein kinase A  
cAMP : Cyclyc adenosine monophosphate  
cGMP : Cyclyc guanosine monophosphate



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Nyeri kepala merupakan salah satu keluhan yang paling sering ditemui dalam keadaan darurat dengan angka kejadian sekitar satu juta kunjungan unit gawat darurat setiap tahunnya di Amerika Serikat. (Manzoni GC dkk.,2010) Migren merupakan gangguan sakit kepala primer, yang bersifat berat dan sering kambuh terkadang dapat memengaruhi fungsi normal tubuh dan cukup berdampak pada masalah sosial ekonomi. Migren memiliki prevalensi yang tinggi, yaitu sekitar 15% pada populasi umum atau 1 miliar penderita di seluruh dunia. Meskipun migren telah lama dikenal sebagai gangguan neurologis, patofisiologi yang mendasarinya masih belum jelas. (Lee dkk.,2022)

Studi telah menunjukkan bahwa proses kejadian migren mungkin melibatkan inflamasi steril pada selaput meninges intrakranial, yang juga disebut inflamasi neurogenik, ditandai dengan pelepasan neuropeptida, seperti neurokinin A, substansi P, dan peptida yang terkait dengan gen kalsitonin dari persarafan trigeminal, menghasilkan aktivasi dan sensitisasi nosiseptor aferen trigeminal meningeal. (Ramachandran dkk.,2018) Turan dkk. telah menunjukkan bahwa penanda inflamasi mengalami peningkatan selama serangan migren. (Turan dkk.,2011) Selain itu, studi epidemiologi telah melaporkan bahwa migren memiliki komorbiditas dengan beberapa penyakit inflamasi kronis, termasuk multiple sklerosis, penyakit rematik inflamasi kronis, dan penyakit radang usus. Mediator inflamasi sistemik, seperti sitokin dan mikrobioma usus, dapat memperburuk atau menambah risiko migren yang signifikan. (Moisset dkk.,2021)

Zahorec merupakan peneliti pertama yang melaporkan hubungan neutrofil dan limfosit selama respon inflamasi. Neutrofil merupakan sel yang penting dalam respon inflamasi selama reaksi fase akut sedangkan makrofag merupakan komponen utama dari respon humoral dan seluler. Oleh



karena itu, sel darah tepi dapat mencerminkan status inflamasi pasien. (Eryigit dkk.,2017) Beberapa studi klinis telah melaporkan hubungan yang bermakna antara inflamasi dan migren yaitu terkait kadar serum fibrinogen, D-dimer, dan protein C-reaktif juga. (Tietjen dkk.,2018) Turan dkk. menunjukkan bahwa kadar prokalsitonin serum yang lebih tinggi terdeteksi selama serangan migren dibanding periode bebas serangan, hal ini konsisten dengan mekanisme inflamasi yang mendasari migren. (Turan dkk.,2011) Demikian pula, penelitian lain menemukan tingkat pentraxin 3 (penanda peradangan) yang lebih tinggi, selama serangan migren yang berlangsung kurang dari 12 jam. (Cheylan dkk.,2016)

Protein C-reaktif (CRP) merupakan salah satu reaktan fase akut yang menonjol, tidak spesifik, namun meningkatkan kadar plasma sebagai respon terhadap kerusakan sel atau cedera jaringan. Pada penelitian sebelumnya, kadar CRP dikaitkan dengan lesi *white matter* pada wanita penderita migren yang digunakan sebagai penanda stress oksidatif, peradangan dan risiko stroke. (Gulham dkk.,2020) Karabulut dkk., 2016 menemukan tingkat RNL secara signifikan lebih tinggi pada pasien migren selama serangan dibandingkan kelompok kontrol. Hasil ini merupakan indikasi peradangan pada pasien migren (Karabulut KU dkk., 2016). Yazar dkk. melaporkan pasien migren dengan aura memiliki kadar limfosit serum yang lebih rendah dan neutrofil serum yang lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa aura (Yazar dkk.,2020).

Penelitian lainnya juga mendukung keterlibatan inflamasi pada migren. Rasio neutrofil-limfosit (RNL), rasio trombosit-limfosit (RTL) merupakan penanda inflamasi perifer yang sering diamati dalam berbagai gangguan nyeri kepala. Dalam studi menunjukkan hubungan migren linear dengan RNL dan RTL. RNL dan RTL merupakan penanda evaluasi noninvasif yang dapat dengan mudah didapatkan dari sampel darah tepi.

(Eryigit dkk.,2017) Karabulut dkk. membandingkan RNL pada kelompok a migren fase iktal dengan populasi kontrol dengan hasil RNL pada a migren  $2,44 \pm 0,86$  secara signifikan lebih besar dibanding  $1,55 \pm$



0,37 pada kontrol ( $p=0.005$ ). (Karabulut KU dkk., 2016) Penelitian lain juga menunjukkan RNL secara signifikan lebih besar yaitu  $3,06 \pm 2,39$  pada penderita migren fase iktal dibandingkan kelompok kontrol  $2,13 \pm 2,03$  dengan  $p < 0,001$ . (Lee dkk., 2018).

Menurut Gulham dkk., sel-sel peradangan telah dipelajari secara kombinasi; rasio neutrophil-limfosit (RNL), rasio trombosit-limfosit, rasio neutrophil/monosit (RNM) dan rasio limfosit monosit (RLM) adalah indeks yang paling murah dan mudah dihitung. Trombosit telah memainkan peran penting dalam proses kekebalan dan peradangan. Hubungan potensial antara migren dan trombosit telah diselidiki sebelumnya dan diperkirakan bahwa metabolisme trombosit memainkan peran penting dalam proses inflamasi. (Gulham., 2020).

Dibandingkan penanda inflamasi lainnya, RNL dan RTL merupakan penanda yang dapat dengan mudah didapatkan dari sampel darah tepi. Berdasarkan uraian di atas penulis memandang perlu melakukan sebuah studi untuk menganalisis rasio neutrofil-limfosit dan rasio trombosit-limfosit pada pasien migren selama fase iktal.

## 1.2 Rumusan Masalah

Dengan mempertimbangkan latar belakang masalah tersebut dirumuskan beberapa permasalahan utama yang akan dijawab dalam penelitian sebagai berikut:

Bagaimana Analisis Rasio Neutrofil-Limfosit dan Rasio Trombosit-Limfosit Pada Pasien Migren Selama Fase Iktal?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum :

Studi ini dirancang untuk menganalisa rasio neutrofil-limfosit dan rasio trombosit-limfosit pada pasien migren selama fase iktal.

Tujuan Khusus :



1. Mengukur rasio neutrofil-limfosit pada pasien migren tanpa aura selama fase iktal.
2. Mengukur rasio neutrofil-limfosit pada pasien migren dengan aura selama fase iktal.
3. Mengukur rasio trombosit-limfosit pada pasien migren tanpa aura selama fase iktal.
4. Mengukur rasio trombosit-limfosit pada pasien migren dengan aura selama fase iktal.
5. Membandingkan rasio neutrofil-limfosit pada pasien migren tanpa aura dan dengan aura selama fase iktal.
6. Membandingkan rasio trombosit-limfosit pada pasien migren tanpa aura dan dengan aura selama fase iktal.
7. Mengukur derajat nyeri pada pasien migren selama fase iktal.
8. Membandingkan rasio neutrofil-limfosit dengan derajat nyeri pada pasien migren selama fase iktal.
9. Membandingkan rasio trombosit-limfosit dengan derajat nyeri pada pasien migren selama fase iktal.

#### 1.4 Hipotesis Penelitian

1. Ada hubungan rasio neutrofil-limfosit pada pasien migren selama fase iktal dengan aura dibanding dengan migren selama fase iktal tanpa aura, rasio neutrofil-limfosit pada pasien migren selama fase iktal dengan aura lebih tinggi dibanding pasien migren selama fase iktal tanpa aura.
2. Ada hubungan rasio trombosit-limfosit pada pasien migren selama fase iktal dengan aura dibanding dengan migren selama fase iktal tanpa aura, rasio trombosit-limfosit pada pasien migren selama fase iktal dengan aura lebih tinggi dibanding pasien migren selama fase iktal



ada aura

ada hubungan rasio neutrofil-limfosit pada pasien migren selama fase dengan derajat nyeri, rasio neutrofil-limfosit pada pasien migren

selama fase iktal dengan derajat nyeri berat lebih tinggi dibanding derajat nyeri sedang.

4. Ada hubungan rasio trombosit-limfosit pada pasien migren selama fase iktal dengan derajat nyeri, rasio trombosit-limfosit pada pasien migren selama fase iktal dengan derajat nyeri berat lebih tinggi dibanding derajat nyeri sedang.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

Adapun manfaat yang diperoleh melalui penelitian ini adalah sebagai berikut:

### **1.5.1 Manfaat teori**

- 1) Memberikan informasi secara teoritis mengenai analisis rasio neutrofil-limfosit dan rasio trombosit-limfosit pada pasien migren selama fase iktal.
- 2) Hasil penelitian ini semakin menguatkan adanya peranan proses neuroinflamasi dalam patofisiologi migren.

### **1.5.2 Manfaat aplikatif**

Memberikan masukan mengenai analisis rasio neutrofil-limfosit dan rasio trombosit-limfosit pada pasien migren selama fase iktal dan dapat digunakan sebagai salah satu pemeriksaan penunjang dalam pengelolaan pasien migren selama fase akut pada praktik klinis sehari-hari.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Migren

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

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

Tingkat terjadinya sakit kepala tegang dan migren sangat tinggi. Nyeri kepala tegang dan migren merupakan gangguan paling umum kedua dan ketiga didunia, migren memiliki tingkat ketujuh tertinggi sebagai penyebab kecacatan secara global dan peringkat 16 kondisi yang paling sering didiagnosis di AS. Gangguan nyeri kepala berulang yang umum



meningkatkan beban yang cukup besar pada kesehatan kepribadian, kinerja, dan produktivitas kerja penderita migren dan dapat berpengaruh pada morbiditas kardiovaskular dan psikiatrik. (Moored dkk., 2017). Dari

hasil penelitian terhadap penduduk Amerika Serikat mengalami migren sebanyak 30 juta penduduk dan 75 % terjadi pada wanita. Migren biasa terjadi pada usia 10 – 40 tahun dan angka kejadiannya menurun setelah usia 50 tahun. Puncak prevalensi terjadi pada antara umur 25-55 tahun baik laki-laki maupun wanita. Faktor hormonal merupakan faktor yang cukup berperan, sehingga mengapa wanita lebih sering mengalami migren daripada pria. Hal ini dipengaruhi adanya siklus menstruasi, kontrasepsi dan pasca *menopause*. Disisi lain, anak laki-laki menderita migren lebih awal dibandingkan anak perempuan. Pada penderita migren sebagian besar memiliki riwayat keluarga migren dan sebagian besar sering mengalami sakit kepala tegang otot. (Chawla, 2013)

Migren tanpa aura lebih sering terjadi daripada migren yang disertai aura dengan persentasi 9 : 1. Penderita migren terjadi pada usia dibawah 30 tahun sebesar 80% kasus dan menurun seiring bertambahnya usia. Risiko terjadinya migren semakin besar pada orang yang memiliki riwayat keluarga penderita migren. Sekitar 75% - 80% penderita migren memiliki anggota keluarga dekat yang memiliki riwayat nyeri kepala. (Price dkk.,2005)

### 2.1.1 Etiologi Migren

Migren merupakan penyakit yang terkait erat dengan komponen genetik. Sekitar 70% pasien migren memiliki kerabat tingkat pertama dengan riwayat migren. Risiko migren meningkat 4 kali lipat pada individu yang memiliki hubungan keluarga dengan penderita migren dengan aura. Migren nonsindromik dengan atau tanpa aura umumnya menunjukkan pola pewarisan multifaktorial, namun sifat spesifik dari pengaruh genetik belum sepenuhnya dipahami. Sindrom langka tertentu dengan migren sebagai an klinis umumnya menunjukkan pola pewarisan dominan al. Studi genom telah menunjukkan bahwa polimorfisme nukleotida



tunggal mempengaruhi risiko kejadian migren. (Barbas dkk.,2006 ; Anttila dkk.,2010)

### 2.1.2 Patofisiologi Migren

Migren merupakan suatu bentuk dari nyeri kepala neurovaskular dimana mengakibatkan vasodilatasi pembuluh darah dan aktivasi aferent nosiseptif. Tiga komponen yang terlibat dalam nyeri migren : 1). Pembuluh darah cranial, 2). Inervasi trigeminal pada pembuluh darah, dan 3). Refleks koneksi dari sistem trigeminal dan sistem parasimpatis cranial. Jalur utama untuk nyeri kepala adalah input trigeminovaskular dari pembuluh meningeal. Pencitraan menggambarkan bahwa modulasi penting dari input nosiseptif trigeminovaskular berasal dari nukleus raphe dorsal, locus coeruleus, dan nukleus raphe magnus. (Jellinger, 2007)

Hingga saat ini belum diketahui pasti penyebab terjadinya sakit kepala sebelah atau migren. Beberapa tahun terakhir banyak penelitian yang menjelaskan patomekanisme terjadinya migren. Terdapat 4 teori untuk menjelaskan mekanisme migren yaitu sebagai berikut (Sjahrir, 2004):

#### 1. Teori vaskular

Teori *vaskular* merupakan hal mendasar adanya gangguan vasospasme penyebab pembuluh darah otak berkonstriksi sehingga terjadi hipoperfusi otak yang dimulai pada korteks visual dan menyebar ke depan. Penyebaran frontal dan menyebabkan fase nyeri kepala dimulai.

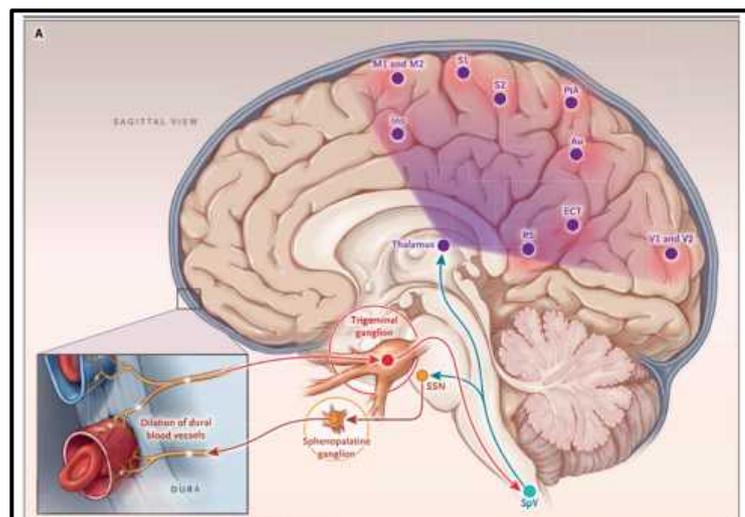
#### 2. Teori Neurovaskular-Neurokimia (Trigeminovaskular)

Terdapat vasodilatasi akibat aktivitas Nitric Oxide Synthase (NOS) dan

NOS akan merangsang ujung saraf trigeminus pada pembuluh e hingga melepaskan *calcitonin gene related peptide* (CGRP). akan berikatan pada reseptornya di sel mast meninges serta



merangsang pengeluaran mediator inflamasi sehingga menimbulkan inflamasi neuron. CGRP juga bekerja pada arteri serebral dan otot polos yang akan mengakibatkan peningkatan aliran darah. Selain itu, CGRP akan bekerja pada *post junctional site second order neuron* yang bertindak sebagai transmisi impuls nyeri.



**Gambar 1. Sistem trigeminovaskular sebagai substrat anatomi dan fisiologis migren. (Ashina, 2020)**

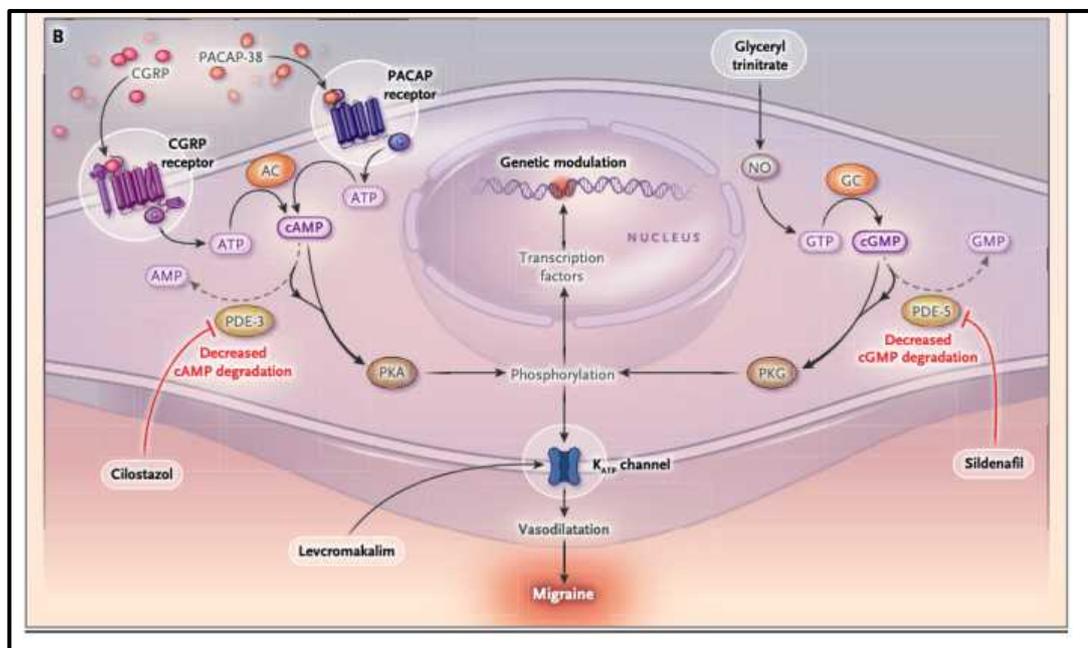
### 3. Teori sistem saraf simpatis

Aktivasi sistem saraf simpatis akan mengaktifkan *lokus serereus* sehingga kadar epinefrin meningkat. Selain itu, sistem ini juga mengaktifkan nukleus dorsal rafe sehingga kadar serotonin meningkat. Peningkatan kadar epinefrin dan serotonin akan menyebabkan konstriksi dari pembuluh darah lalu terjadi penurunan aliran darah di otak. Penurunan aliran darah di otak akan merangsang serabut saraf trigeminovaskular. Jika aliran darah berkurang maka dapat terjadi migren dengan aura. Apabila terjadi penurunan kadar serotonin maka akan menyebabkan dilatasi pembuluh trakranial dan ekstrakranial yang akan menyebabkan nyeri kepala gren.



#### 4. Teori Cortical Spreading Depression

Penderita migren nilai ambang saraf menurun menyebabkan mudah terjadi eksitasi neuron kemudian berlaku *short-lasting wave depolarization* oleh *pottasium-liberating depression* (penurunan pelepasan kalium) sehingga menyebabkan memanjangnya periode depresi neuron. Selanjutnya, akan terjadi penyebaran depresi yang akan menekan aktivitas neuron ketika melewati korteks serebri. (Sjahrir, 2004)



Gambar 2. Patofisiologi migren. (Ashina, 2020)

Dalam konteks migren, peradangan saraf neurogenik didefinisikan sebagai reaksi inflamasi pada bagian sentral dan perifer sistem trigeminovaskular sebagai respons terhadap aktivitas saraf. Sistem kekebalan tubuh memainkan peran kunci dalam patogenesis migren. Berbagai sitokin, termasuk TNF, interleukin 1 (IL-1) dan adiponektin, telah dalam inflamasi, modulasi ambang nyeri, sensitisasi saraf, dan akhirnya presipitasi migren. (Kursun dkk., 2021) Nyeri

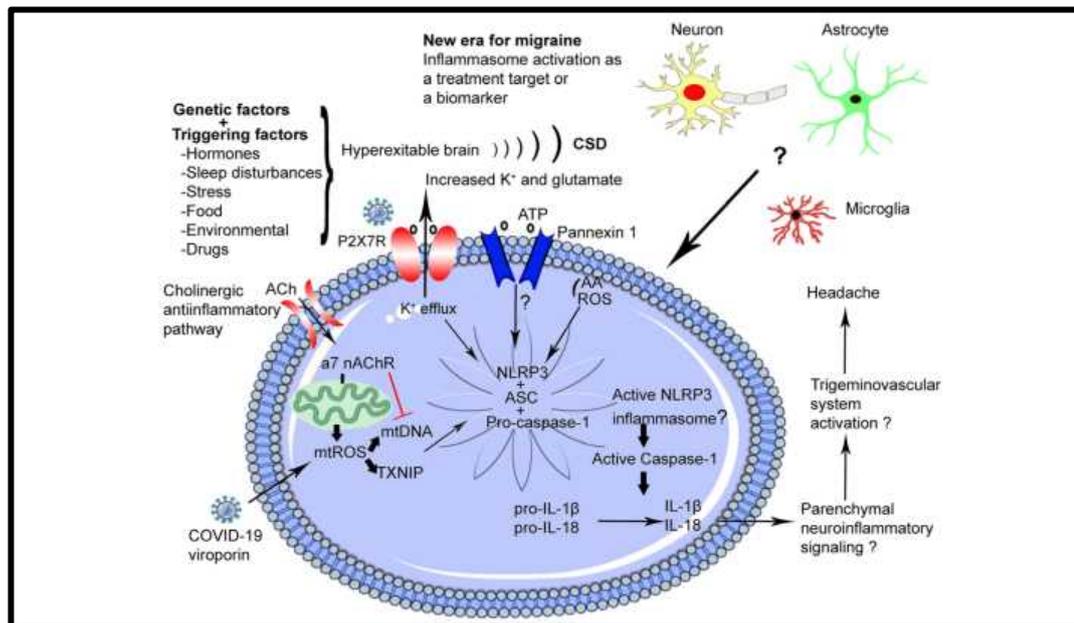


kepala juga dapat diinduksi setelah injeksi TNF, sedangkan antibodi TNF terbukti mengurangi rasa sakit pada manusia. (Bruno P.dkk., 2007)

Selain itu, studi epidemiologi telah melaporkan bahwa migren memiliki komorbiditas dengan beberapa penyakit inflamasi kronis, termasuk multiple sklerosis, penyakit reumatik inflamasi kronis, dan penyakit radang usus. Mediator inflamasi sistemik, seperti sitokin dan mikrobioma usus, dapat memperburuk atau menambah risiko migren yang signifikan. (Moisset dkk.,2021) Kadar sitokin dan mediator inflamasi ditemukan meningkat selama serangan migren. Tingkat TNF yang meningkat setelah onset nyeri migren dan menurun secara progresif dari waktu ke waktu setelah onset serangan. Aydin dkk. menunjukkan bahwa tingkat TNF- $\alpha$  dan IL-6 secara signifikan lebih tinggi pada pasien migren dibandingkan dengan kontrol yang sehat selama dan di antara serangan. Sistem imun pada sistem saraf pusat yaitu mikroglia, makrofag, dan astrosit diduga berperan dalam proses inflamasi. (Kursun dkk., 2021)

Pada keadaan otak yang mengalami hipereksitasi oleh karena kombinasi antara kerentanan genetic dan faktor pemicu dapat menginduksi menginduksi mekanisme *Cortical Spreading Depression* (CSD) yang menyebabkan pembukaan megachannel Pannexin-1 dan Saluran K<sup>+</sup>, akibatnya menciptakan stres pada sel (Gambar 3.). *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berasal dari membrane asam arakidonat dan mitokondria merespon stress pada tingkat seluler ini melalui produksi *mitochondrial reactive oxygen species* (mtROS). Pembukaan megachannel K<sup>+</sup>, *mitochondrial DNA* (mtDNA) dan Pannexin-1 menyebabkan pembentukan kompleks inflamasom (NLRP3, ASC, pro-caspase-1) dan aktivasi caspase-1 yang mengubah bentuk pro IL-1 $\beta$  menjadi IL-18 sebagai sinyal awal neuroinflamasi pada sel sekitar. Kaskade ini akhirnya mencapai trigeminovaskular di sekitar pembuluh meningeal yang batkan aktivasi sistem ini dan akibatnya sakit kepala. (Kursun dkk.,





Gambar 3. Migren dan neuroinflamasi sebagai konsekuensi aktivasi inflammasom. (Kursun dkk., 2021)

### 2.1.3 Klasifikasi Migren

Secara garis besar migren di kategorikan menjadi dua oleh *International Headache Society* yaitu migren tanpa aura atau *common migraine* dan migren dengan aura atau *classic migraine*. Migren tanpa aura merupakan jenis yang paling sering ditemukan yaitu sekitar 80% dari semua pengidap migren.

1. Migren dengan aura atau *classic migraine* ditandai adanya defisit neurologi fokal atau gangguan fungsi saraf/aura, terutama visual dan sensorik bebauan seperti melihat garis bergelombang, cahaya terang, bintik gelap, diikuti nyeri kepala unilateral, mual dan kadang muntah kejadian ini umumnya berurutan dan manifestasi nyeri biasanya tidak lebih dari 60 menit.



n tanpa aura atau *common migraine*. Nyeri yang terjadi pada salah ian sisi kepala dan bersifat pulsatil dengan disertai mual, fotofobia

dan fonofobia, intensitas nyeri sedang sampai berat, nyeri diperparah saat aktivitas dan berlangsung selama 4 sampai 72 jam. (Price dkk.,2005)

## 2.1.4 Kriteria Diagnosis Migren

### 2.1.4.1 Migren tanpa aura

Kriteria diagnostik migren tanpa aura berdasarkan *The International Classification Of Headache Disorder 3* (ICHD-3) adalah sekurang-kurangnya mengalami 5 serangan yang memenuhi kriteria :

1. Serangan nyeri kepala berlangsung selama antara 4-72 jam (yang tidak diobati ataupun tidak berhasil diobati).
2. Nyeri kepala yang dialami sedikitnya memenuhi 2 kriteria:
  - a. Lokasi unilateral atau pada satu sisi kepala
  - b. Kualitas sakit jenis berdenyut
  - c. Intensitas nyeri sedang hingga berat
  - d. Keadaan atau rasa nyeri bertambah berat oleh aktivitas fisik tingkat ringan atau penderita menghindari aktivitas fisik rutin yang biasa dilakukan (contohnya adalah berjalan jarak sedang atau naik tangga)
3. Selama mengalami nyeri kepala disertai salah satu gejala dengan kriteria berikut:
  - a. Nausea atau mual dan/atau muntah
  - b. Fotofobia dan/atau fonofobia



Tidak didasari oleh kelainan atau penyakit klinis lain (Ashina, 2020)

### 2.1.4.2 Migren dengan aura

Kriteria diagnostik migren dengan aura berdasarkan ICHD-3 adalah sebagai berikut:

A. Sekurang-kurangnya mengalami 2 serangan sakit kepala yang memenuhi kriteria pada poin B-D

B. Adanya aura yang terdiri dari paling sedikit satu kriteria berikut tetapi tidak dijumpai kelemahan motorik :

- Gangguan visual reversible, yang dinilai dengan positif (melihat cahaya yang berkedip-kedip, bintik-bintik, atau garis-garis) dan negatif (hilang penglihatan)

- Gangguan sensoris reversible, yang dinilai dengan positif (pins and needles) dan atau negatif (hilang sensasi rasa/sensasi kebas)

- Gangguan bicara disfasia reversible sempurna

C. Paling sedikit 2 dari kriteria berikut:

- Gejala visual homonim dan/atau gejala sensoris unilateral

- Paling sedikit timbul satu macam aura secara gradual selama lebih dari empat menit dan/atau jenis aura yang lainnya selama lebih dari lima menit.

- Masing-masing gejala berlangsung selama lebih dari 5 menit dan kurang dari 60 menit



. Nyeri kepala yang memenuhi kriteria poin B-D

. Tidak didasari oleh kelainan atau penyakit klinis lain. (Ashina, 2020)

### 2.1.5 Faktor Pencetus Migren

Migren dicetuskan oleh berbagai pemicu, dapat berasal dari lingkungan sekitar (eksternal) dan dalam diri (internal). Situasi atau zat dapat merangsang sel-sel otak penderita migren dan memicu serangan. Pemicu eksternal berupa makanan atau minuman tertentu seperti kafein, coklat, keju, zat aditif makanan seperti monosodium glutamat, gangguan tidur, stress emosional, terlalu sering menggunakan obat tertentu serta alkohol, sedangkan pemicu internal berupa perubahan hormonal seperti menstruasi dan kehamilan. (Foster, 2007)

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

### 2.2 Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL)

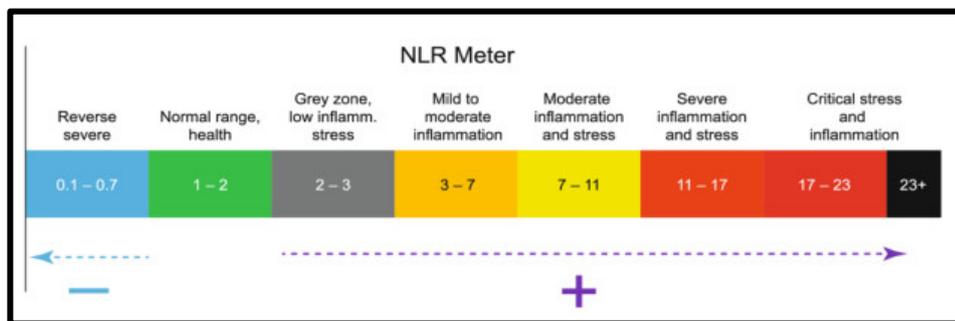
RNL merupakan refleksi dari sistem imun bawaan (neutrofil) dan adaptif (limfosit). RNL dinilai dengan membagi nilai absolut neutrofil dengan nilai absolut limfosit, parameter yang dapat diperoleh dari pemeriksaan darah rutin. Hal ini menjadikan RNL sebagai salah satu variabel penanda inflamasi subklinis yang relatif mudah didapat, non-invasif, dan tidak mahal.

S dkk.,2016)

ilai normal RNL bervariasi pada berbagai penelitian, namun di Serikat, nilai RNL cenderung lebih tinggi dibandingkan di Asia,



menandakan peran genetik terhadap RNL. Rerata nilai RNL pada ras kaukasia di Amerika Serikat adalah 2,24, sedangkan pada ras kulit hitam adalah 1,76. Di Asia, rerata RNL di Korea Selatan adalah 1,65, sedangkan di China 1,72 (Zahorec R dkk., 2021). Faktor lain yang dapat mempengaruhi nilai RNL adalah jenis kelamin. Pada beberapa penelitian, RNL ditemukan lebih tinggi pada perempuan. Perbedaan ini disebabkan oleh pengaruh estrogen yang menghambat apoptosis neutrofil. Usia juga memiliki pengaruh terhadap RNL melalui estrogen. Pasien perempuan yang mengalami menopause cenderung memiliki RNL yang lebih rendah (Wu dkk., 2019).



Gambar 4. NLR Meter (Zahorec R dkk., 2021)

RNL mencerminkan intensitas reaksi inflamasi dan/atau respon pertahanan tubuh dan/atau stress fisiologis terhadap penyakit. Oleh karena itu, titik potong optimal nilai RLN sebanding dengan intensitas reaksi inflamasi dan/atau respon pertahanan tubuh dan/atau stress fisiologis terhadap penyakit yang mengacu pada berbagai studi yang ada. Nilai titik potong RLN tercantum pada gambar 2.2. (Zahorec R dkk., 2021)

### 2.2.1 RNL pada Inflamasi

Neutrofil telah lama dikenal sebagai bagian dari sistem imun bawaan, yang merupakan lini pertama pertahanan tubuh terhadap patogen melalui me seperti kemotaksis, fagositosis, ROS, protein granular dan Mortaz E dkk.,2018) Neutrofil juga memainkan peran pengaturan pada imunitas adaptif dan merupakan sel efektor utama selama



*Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*. Sebagai pengatur imunitas bawaan, neutrofil merekrut, mengaktifkan, dan memprogram sel imun lainnya, mensekresi berbagai sitokin dan kemokin pro-inflamasi dan imunomodulator yang mampu meningkatkan fungsi rekrutmen dan efektor sel imun lainnya, seperti sel dendritik (DC), B sel, sel NK, sel CD4, CD8 dan  $\gamma\delta$  T, serta sel punca mesenkimal. (Li Y dkk.,2019)

Peningkatan jumlah neutrofil dan akibatnya, peningkatan RNL, dapat diamati pada beberapa kondisi: infeksi bakteri atau jamur, stroke akut, infark miokard, aterosklerosis, trauma, kanker, komplikasi pasca operasi dan berbagai yang ditandai dengan kerusakan jaringan yang mengaktifkan SIRS. Hal ini karena fase awal inflamasi diawali oleh keadaan proinflamasi yang dimediasi oleh neutrofil dan sel radang lainnya. SIRS dikaitkan dengan penekanan apoptosis neutrofil, yang menambah kapasitas neutrofil sebagai bagian dari respons imun bawaan. (Lowsby R dkk.,2015) Peningkatan awal RNL (<6 jam) setelah stres fisiologis akut menjadikan RNL sebagai penanda stres akut lebih awal dibandingkan parameter laboratorium lainnya (misalnya, jumlah sel darah putih, bakteremia, protein C-reaktif, CRP). Dengan demikian, RNL dapat menjadi salah satu variabel penanda inflamasi subklinis. (Buonacera A dkk.,2022)

### **2.3 Rasio Trombosit-Limfosit (RTL)**

RTL telah menjadi penanda inflamasi akut dan keadaan protrombotik akibat perubahan jumlah trombosit dan limfosit. Berbagai studi menunjukkan bahwa nilai RTL yang tinggi dapat mencerminkan inflamasi, aterosklerosis, dan aktivasi trombosit. RTL dinilai dengan membagi nilai absolut trombosit dengan nilai absolut limfosit, parameter yang dapat diperoleh dari pemeriksaan darah rutin. Hal ini menjadikan RTL sebagai salah satu variabel penanda inflamasi yang relatif mudah didapat, non-invasif, dan tidak mahal. (Balta S dkk.,2015)

Nilai rata-rata RTL dari 5000 penduduk normal pada penelitian adalah  $92,88 \pm 28,70$  untuk laki-laki dan  $108,02 \pm 32,99$  untuk



perempuan. Pada penelitian di Indonesia yang dilakukan Harun dkk, nilai RTL pada populasi normal adalah  $135,56 \pm 41,83$  (Harun dkk., 2016). Lee dkk pada studi yang melibatkan 12.160 populasi sehat di Korea selatan menunjukkan nilai RTL normal adalah  $132 \pm 43,7$ . (Zahorec R dkk., 2021) Perempuan cenderung memiliki RTL lebih tinggi dibandingkan laki-laki, akibat kecenderungan nilai trombosit yang lebih tinggi. Salah satu dugaan adalah karena zat besi di serum pada perempuan menstruasi dan lansia cenderung lebih rendah, sehingga menstimulasi produksi trombosit. Penelitian lain pada tikus juga menemukan peran estrogen dalam pembentukan estrogen. Faktor lain yang dapat mempengaruhi kadar trombosit adalah usia, dimana jumlah trombosit lebih tinggi pada usia muda dibanding usia tua (Wu dkk., 2019).

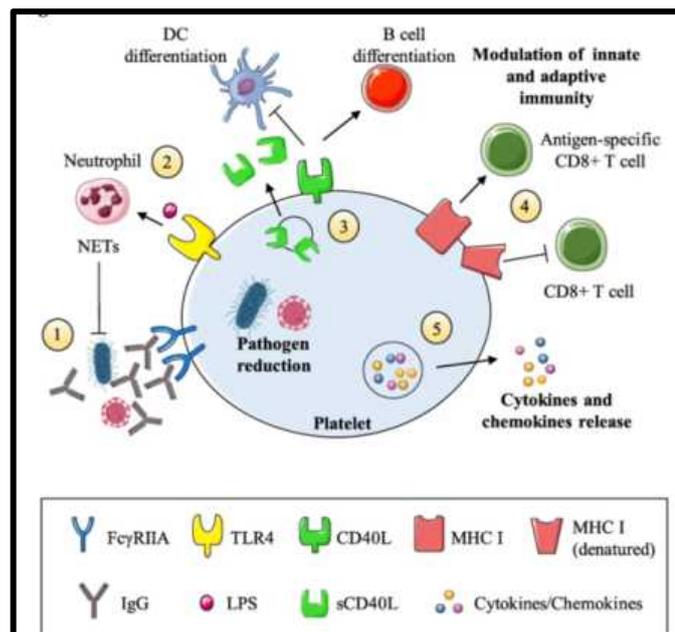
### 2.3.1 RTL pada Inflamasi

Trombosit memiliki peran penting dalam memodulasi pembentukan bekuan darah. Selain itu, trombosit juga memiliki peran yang cukup besar dalam proses inflamasi dan respon imun. Trombosit dapat terakumulasi di area cedera dan menempel pada leukosit. Selanjutnya, trombosit dapat melepaskan sitokin dan kemokin yang bersifat kemotaktik untuk neutrofil dan monosit. Efek utama dari sitokin ini adalah mengatur fungsi inflamasi, seperti migrasi leukosit, fagositosis, dan pembentukan ROS. *Platelet factor 4* (PF4), protein bermuatan positif yang berikatan dengan glikosaminoglikan, merupakan kemokin yang paling banyak diproduksi. PF4 tidak hanya berperan dalam hemostasis/trombosis, tetapi juga merupakan protein kemotaksis untuk monosit dan neutrofil, dengan aktivitas imunoregulasi. (Chen Y Dkk., 2020) Oleh karena itu, trombosit diperlukan untuk menargetkan limfosit, neutrofil, dan monosit ke area inflamasi. Interaksi tersebut dapat meningkatkan proses inflamasi. (Sonmez

2017) Penelitian terbaru menemukan bahwa *von Willebrand factor* dan *Glikoprotein 1b* (GP1b) merupakan mediator inflamasi yang terutama dalam mempromosikan adhesi dan ekstravasasi leukosit.



vWF selain disekresi oleh endotel juga disekresi dari platelet. Penelitian lain juga menemukan bahwa GP VI juga berkontribusi terhadap proses inflamasi dengan menginduksi pembentukan mikropartikel platelet proinflamasi, meningkatkan aktivitas neutrofil dan aktivasi platelet lain. Platelet sendiri juga ditemukan berpartisipasi dalam reaksi inflamasi akut dengan mensekresi mediator inflamasi seperti IL-1 $\alpha$  $\beta$ , Transforming Growth Factor  $\beta$ , histamine, serotonin, dan CD40L, yang juga dapat memediasi cedera iskemia. CD40L juga meningkatkan kadar E-selectin, *Intraceluller adhesion mocule* ICAM-1 dan *Vascular cell adhesion molecule* VCAM-1 (De Meyer dkk., 2016). Dengan demikian, peningkatan jumlah trombosit dan akibatnya, peningkatan RTL dapat menjadi salah satu variabel penanda keadaan inflamasi.



Gambar 5. Ilustrasi Peran Platelet pada modulasi Inflamasi (Chen Y Dkk., 2020)

## 2.4 RNL dan RTL pada Migren



Penelitian oleh Albayrak dkk. menunjukkan bahwa pasien serangan migren dengan atau tanpa Aura memiliki nilai absolut leukosit

yang lebih dengan proporsi neutrofil yang lebih tinggi selama serangan dibanding populasi kontrol yang sehat ( $p < 0,05$ ). (Albayrak HO dkk., 2022)

Terjadinya migren juga sering dihubungkan dengan stres psikopatologi, seperti stres, ansietas dan depresi. Pada keadaan normal, stres mengaktivasi sistem glucocorticoid adrenal axis, yang diketahui meningkatkan eksitasi glutaminergik di sistem saraf pusat (SSP). Meningkatnya glutamat ini mengaktifkan reseptor N-methyl-D-aspartate (NMDA) dan melalui jalur *second-messenger*, kemudian mengaktifkan *Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B cell* (NFkB), meningkatkan *Inducible nitric oxide synthase* iNOS dan memproduksi *Nitric Oxide* (NO), yang menyebabkan vasodilatasi dan perubahan oksidatif. (Chen, 2009) Sebuah penelitian eksperimental menunjukkan hewan babi yang diberikan intervensi berupa kortisol mengalami peningkatan neutrophil (neutrofilia) dan penurunan limfosit (limfopenia). Hal ini menunjukkan bahwa perubahan imunitas adaptif menjadi imunitas bawaan dapat terjadi pada peningkatan keadaan stres. (Zahorec R dkk., 2021) Bukti terkait hubungan Migren dengan inflamasi yang ada saat ini sangat terbatas. Domingues dkk. menunjukkan bahwa tingkat interleukin (IL) -8 dan protein kemoatraktan monosit-1 meningkat pada pasien Migren dan menyimpulkan bahwa mekanisme proinflamasi dapat berperan pada kejadian migren. (Domingues RB dkk., 2015) Pada studi yang melibatkan 32.761 penderita nyeri kepala, Lee dkk. melaporkan RNL secara signifikan lebih tinggi pada kelompok migren dibandingkan dengan populasi kontrol. (Lee dkk., 2022)

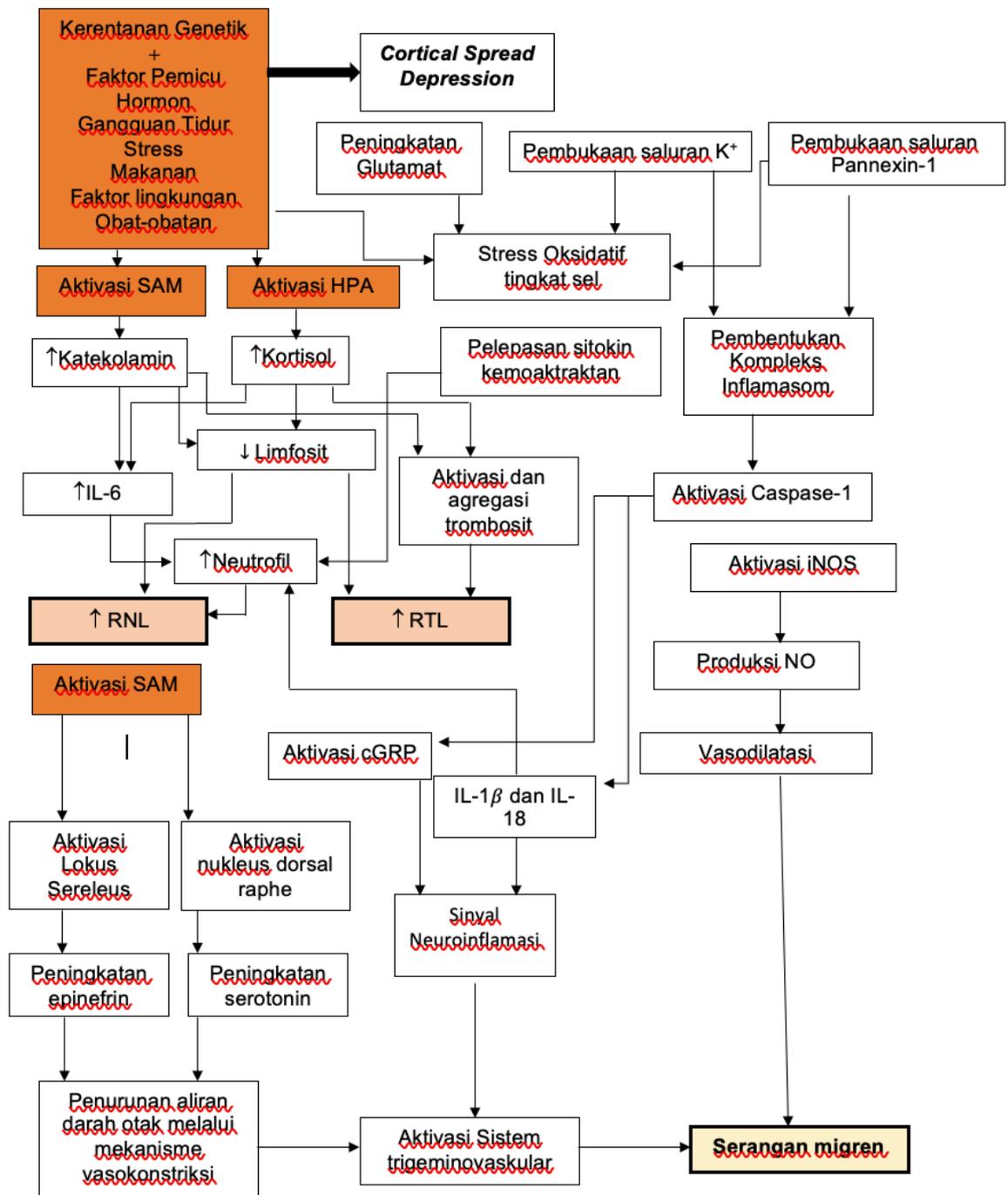
Pada keadaan migren, adanya trombositemia esensial atau disebut trombotosis (kondisi dimana jumlah trombosit melebihi batas normal) terkait dengan serangan nyeri kepala. (Danese E dkk., 2014) Leira dkk. juga menunjukkan penderita migren dengan kadar trombosit yang tinggi memiliki kadar serotonin plasma yang lebih tinggi. Kadar serotonin darah ninkan serotonin intra trombosit karena sebagian besar serotonin simpan di dalam trombosit. Selain itu, peningkatan kadar trombosit an indikator penting dari respon inflamasi. (Leira R dkk., 1993)



Ulusoy dkk. juga menunjukkan jumlah trombosit penderita migren secara signifikan lebih tinggi dibandingkan populasi kontrol.(Ulusoy dkk.,2018) Bagaimanapun, Ozdemir dkk. menunjukkan kadar trombosit yang lebih tinggi pada penderita migren kronik. Hal ini dapat dipengaruhi oleh kadar serotonin, atau mungkin merupakan indikator respon inflamasi kronik. (Ozdemir HH dkk., 2021)



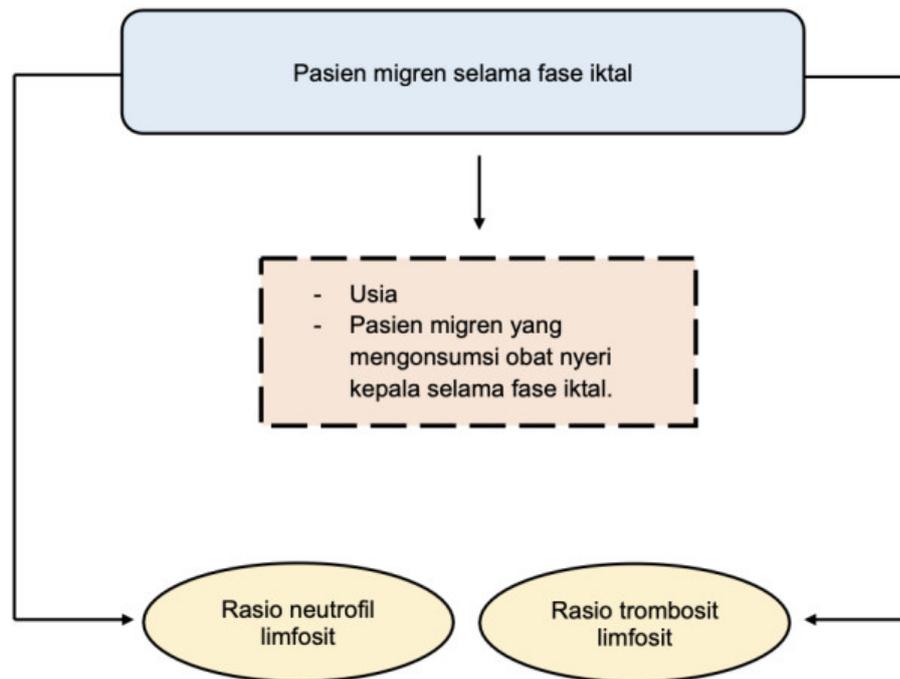
## 2.5. Kerangka Teori



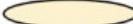
Gambar 6. Kerangka teori penelitian

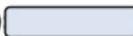


## 2.6. Kerangka Konseptual



**Keterangan :**

**Variabel bebas (independen)** 

**Variabel tergantung (dependen)** 

**Variabel Perancu** 

**Gambar 7. Kerangka konsep penelitian**

