

**PENGARUH INDUKSI COLD PRESSOR TEST TERHADAP AKTIVITAS
SISTEM SARAF OTONOM DAN HEMODINAMIKA SEREBRAL PADA
PENDERITA MIGREN FASE INTERIKTAL**

**EFFECTS OF COLD PRESSOR TEST INDUCTION TO AUTONOMIC
ACTIVITY AND CEREBRAL HAEMODYNAMIC IN PATIENTS WITH
MIGRAINE IN INTERICTAL PHASE**

Evita Rosada¹ Yudy Goysal¹, Amiruddin Aliah¹, Muhammad Akbar¹, Cahyono Kaelan¹,
Ilhamjaya Patellongi^{2,3}

1. *Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin
Makassar*
2. *Bagian Epidemiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin
Makassar*
3. *Bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin
Makassar*

Alamat Korespondensi :

Evita Rosada
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Makassar, 90245
HP : 082193908006
Email : saraf_mks@yahoo.com

ABSTRAK

Migren telah banyak dikaitkan dengan gangguan fungsi otonom. Penelitian ini bertujuan menilai aktivitas sistem saraf otonom dan hemodinamika serebral penderita migren dengan induksi *Cold Pressor Test* (CPT) dibandingkan dengan penderita non migren. Penelitian ini dilakukan dengan studi eksperimental terdiri dari 8 penderita migren dengan aura, 20 penderita migren tanpa aura, dan 14 subjek kontrol di Rumah Sakit Jaury Akademis sejak September 2011 sampai Maret 2012. Lengan dan tangan pasien dipaparkan dengan es bersuhu 1-2 ° C. Perubahan Tekanan arteri rata-rata dan nadi dinilai selama dan setelah CPT. Menggunakan Transcranial Doppler, dinilai perubahan aliran darah rata-rata arteri serebri media selama dan setelah CPT. Hasil penelitian menunjukkan tidak adanya peningkatan bermakna kecepatan aliran darah otak rata-rata selama menit pertama CPT pada kelompok migren dengan aura ($p=0,358$) dan didapatkan bermakna pada kelompok kontrol (0,000) dan kelompok migren tanpa aura ($p=0,002$). Tekanan arteri rata-rata pada menit kedua induksi CPT terjadi penurunan relatif terhadap menit pertama pada kelompok migren dengan aura dan migren tanpa aura, sedangkan pada kelompok kontrol terjadi kenaikan bertahap tekanan arteri rata-rata selama 2 menit induksi CPT. Terlihat perbedaan pola nadi pada penderita migren dengan aura dibandingkan kontrol, dimana pada kelompok migren dengan aura, nadi pada menit kedua CPT lebih rendah bermakna dibandingkan lima menit setelah CPT ($p=0,013$). Kesimpulan : Terdapat tanda-tanda hipofungsi simpatis pada penderita migren dengan aura dan tanpa aura fase interiktal.

Kata Kunci : *Cold Pressor Test*, disfungsi sistem saraf otonom, migren fase interiktal

ABSTRACT

Migraine has been associated with autonomic dysfunction for years. This study aimed to assess autonomic nervous system activity and cerebral haemodynamic changes by Cold Pressor Test Induction in migraineurs compared to healthy individual. This is an experimental study enrolling 8 subjects of migraine with aura, 20 without aura, and 14 control subject in Jaury Akademis Hospital since September 2011 to March 2012. The hand and lower arm of the subject were immersed in cold water (1-2° C). The changes of mean arterial pressure and heart rate during and after CPT induction were recorded. Cerebral Mean Flow Velocity changes were recorded during and after CPT by means of transcranial doppler. The result showed significant raised of cerebral mean flow velocity in migraine without aura ($p=0,002$) and control ($p=0,000$) while in migraine with aura not ($p=0,358$). Mean arterial pressure decreased in the second minute of CPT relative to the first minute in both migraine groups. Migraine with aura showed different pattern of heart rate changes during CPT. Heart rate in the second minute were lower in the second minute of CPT compared to five minutes after induction ($p=0,013$). Conclusion : There is signs of sympathetic hypofunction in migraineurs with and without aura.

Keywords: Cold Pressor Test, Autonomic dysfunction, interictal migraine

PENDAHULUAN

Migren merupakan nyeri kepala primer yang paling sering dijumpai di klinik setelah *tension type headache*, mengenai sekitar 12 % populasi umum dan menimbulkan gangguan kinerja dan ekonomi yang signifikan. Meski beberapa dekade terakhir telah menunjukkan banyak perkembangan dalam pengkajian migren, namun dasar teori molekular dan selular nyeri kepala migren masih belum jelas. (Matthew NT,2005; Bolay HMM, 1991)

Hipersensitivitas neuronal terhadap berbagai stimuli internal dan eksternal merupakan keadaan patologis yang dijumpai pada penderita migren. Hal ini dianggap terjadi akibat adanya hipereksitabilitas sentral interiktal dan menyebabkan seseorang menjadi rentan terhadap serangan migren (Bolcskei H dkk,2008; Villalon CM dkk, 2003). Meski hanya sedikit informasi yang ada mengenai pemicu awal munculnya migren, namun berbagai bukti mengarah pada adanya gangguan pada batang otak, yang kini dianggap sebagai 'generator migren'. Aktivasi dari generator migren ini dianggap berperan dalam munculnya aura dan nyeri kepala pada migren.(Bolcskei H dkk,2008; Villalon CM dkk, 2003)

Weiler,dkk pada tahun 1995 dalam penelitiannya menggunakan *Positron Emission Tomography* (PET) untuk melihat perubahan aliran darah serebral regional pada penderita migren, menunjukkan bahwa disfungsi primer pada penderita migren terletak pada nuklei batang otak yang normalnya bekerja sebagai antinosisepsi. (Weiller C dkk,1995). Welch,dkk pada tahun 2001 melaporkan hasil pengukuran homeostasis besi di substansia grisea periaqueductal (PAG) pada penderita migren episodik dan nyeri kepala kronik berupa adanya gangguan homeostasis yang persisten dan progresif di daerah PAG pada penderita migren. Hasil ini mendukung konsep bahwa batang otak mengalami disfungsi pada batang otak. (Welch KMA dkk,1990)

Area yang bekerja sebagai antinosisepsi dalam area PAG yaitu nukleus raphe dorsalis yang merupakan sumber 5-HT di otak (65%), dan locus cereleus yang merupakan sumber norepinefrin di otak (96%). (Villalon,2003)

Regulasi otonomik aliran darah serebral sendiri telah banyak diteliti terutama pada penyakit gangguan neurovaskular, seperti migren. Adanya gangguan pada locus cereleus, yang juga dikenal sebagai pusat autoregulasi neural intrinsik pembuluh darah serebral, pada penderita migren dapat menjadi dasar rentannya seseorang terhadap serangan migren dan munculnya fenomena disfungsi otonom dan gangguan hemodinamika serebral pada penderita migren yang dapat menjadi dasar tingginya prevalensi penyakit serebrovaskular pada penderita migren. (1Nakamura dkk,2008)

Cold Pressor Test (CPT), suatu metode aktivasi sistem saraf simpatis dengan induksi nyeri, telah banyak digunakan untuk mengevaluasi integritas sistem saraf otonom pada berbagai penyakit. Penelitian ini bertujuan untuk melihat integritas sistem saraf otonom dan hemodinamika serebral pada penderita migren dengan induksi *Cold Pressor Test*. (Freiser MF dkk,1947; Mourot L dkk,2004)

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental yang dilakukan pada pusat diagnostik TCD/Neurosonologi RS Akademis Makassar mulai September 2011 sampai Maret 2012. Didapatkan 42 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Sampel penelitian diperoleh dengan cara *Consecutive sampling*. Kriteria inklusi untuk penelitian ini adalah seluruh penderita yang didiagnosis secara klinis sebagai migren tanpa aura dan migren dengan aura usia 18-50 tahun, tanpa ada kelainan pada pemeriksaan neurologis. Sampel harus berada dalam fase interiktal (tidak dalam keadaan nyeri kepala), bebas obat migren selama 3 hari, dan bersedia ikut dalam penelitian ini.

Pasien yang memenuhi kriteria inklusi, namun terbukti memiliki gangguan struktural yang menyebabkan nyeri kepala, atau menderita hipertensi, diabetes mellitus, obesitas, menggunakan obat vasodilator atau pasien dengan jendela akustik transtemporal tidak terbuka akan dieksklusikan dari penelitian ini. Subjek dilakukan perekaman kecepatan aliran darah otak rata-rata pada arteri serebri media dengan menggunakan *Transcranial Doppler* (TCD) sebelum, selama dan setelah stimulasi CPT pada kelompok migren dengan aura dan tanpa aura serta kelompok kontrol. Dilakukan pengukuran tekanan darah dan nadi sebelum, selama dan setelah stimulasi CPT pada kelompok migren dengan aura dan tanpa aura dan kelompok kontrol.

Data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan uji T berpasangan sesuai dengan tujuan dan skala ukur dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini mengikutkan total 42 sampel : 8 penderita migren dengan aura (1 laki-laki dan 7 perempuan), 20 penderita migren tanpa aura (5 laki-laki dan 15 perempuan), dan 14 kontrol (3 laki-laki dan 11 perempuan) dengan usia dan jenis kelamin disesuaikan. Tabel 1 memperlihatkan karakteristik sampel pada tiap kelompok. Rata-rata umur, tekanan darah basal, dan frekuensi nadi serta proporsi jenis kelamin tidak berbeda bermakna pada tiap kelompok.

Pada keadaan basal, kecepatan aliran darah otak rata-rata penderita migren dengan aura lebih tinggi pada sisi nyeri dibandingkan sisi nyeri. Pada kelompok kontrol dan migren tanpa aura, tidak ada perbedaan bermakna antara kedua sisi. Tekanan arteri rata-rata dan frekuensi nadi dalam batas normal pada semua kelompok.

Pada menit pertama CPT terjadi kenaikan yang bermakna kecepatan aliran darah otak rata-rata pada semua kelompok kontrol dan migren tanpa aura namun tidak bermakna pada kelompok migren dengan aura. Tekanan arteri rata-rata meningkat bermakna pada tiap kelompok sedangkan frekuensi nadi tidak banyak mengalami perubahan. Pada menit kedua, terjadi peningkatan kecepatan aliran darah otak rata-rata pada kelompok kontrol dan migren dengan aura relatif terhadap menit pertama tetapi pada kelompok migren tanpa aura terjadi penurunan kecepatan aliran darah otak rata-rata. Pada menit kedua ini, tekanan arteri rata-rata meningkat relatif terhadap menit pertama hanya pada kelompok kontrol, sedangkan pada kelompok migren dengan aura dan tanpa aura terjadi penurunan. Frekuensi nadi pada migren dengan aura mengalami penurunan, sedang pada kelompok lain tidak banyak berubah. Lima menit setelah CPT terjadi penurunan bermakna pada kecepatan aliran darah otak rata-rata, tekanan arteri rata-rata pada semua kelompok mengalami penurunan bermakna, sedangkan frekuensi nadi tidak banyak berubah kecuali pada kelompok migren dengan aura.

PEMBAHASAN

Tekanan arteri rata-rata pada penelitian ini mewakili tekanan darah sistemik. Tekanan darah sistemik adalah produk dari curah jantung dan resistensi perifer. Tekanan arteri rata-rata ini adalah merupakan rata-rata dari tekanan sistol dan diastol. Namun demikian, karena lamanya sistol dan diastol tidak sama, maka perhitungan tekanan arteri rata-rata adalah penjumlahan dari tekanan darah sistol dengan tekanan nadi. Tekanan sistol adalah tekanan yang berasal dari pompa dari ventrikel kiri, dan dipengaruhi oleh kekuatan kontraksi ventrikel kiri dan peredaman tekanan pada aorta. Tekanan diastol adalah tekanan pada arteri selama fase diastol jantung dan banyak dipengaruhi oleh tonus arteri untuk menjaga tekanan tetap ada dalam pembuluh darah selama relaksasi jantung agar darah tetap mengalir. (Porth,2009)

Induksi CPT terhadap tekanan darah adalah suatu usaha memicu refleks ekstrinsik tekanan darah dengan perangsangan simpatis berupa suhu dingin (0-1 derajat celsius) dengan maksud untuk menimbulkan rasa nyeri akibat suhu(Mourot L,2004)

Pada kelompok kontrol, induksi CPT akan menyebabkan peningkatan tekanan arteri rata-rata yang bertahap pada menit pertama dan kedua CPT. Hal ini dapat terjadi akibat adanya

peningkatan resistensi vaskular oleh perangsangan simpatis dan meningkatnya curah jantung akibat peningkatan kontraktilitas jantung. (Mourot L 2004)

Peningkatan resistensi vaskular oleh perangsangan sistem saraf simpatis terjadi akibat meningkatnya tonus otot pembuluh darah. Innervasi otonom otot polos pembuluh darah hanya berasal dari saraf simpatis saja, sedangkan innervasi jantung berasal dari saraf simpatis dan parasimpatis. Hal ini menerangkan mengapa induksi CPT tidak banyak mempengaruhi denyut jantung. Hasil penelitian efek CPT terhadap kontrol kardiovaskular pada orang normal oleh Mourot L, 2004 juga memperlihatkan hasil yang sama. (Porth,2009; Mourot L 2004)

Namun demikian, pada kelompok migren dengan aura, justru terjadi penurunan frekuensi nadi selama induksi CPT. Penelitian oleh Nakamura dkk,2008 bahwa pada binatang coba, selain terjadi perangsangan simpatis pada induksi CPT juga terjadi inhibisi sistem saraf parasimpatis. Mengingat innervasi jantung melibatkan sistem saraf simpatis dan parasimpatis, maka gangguan yang didapatkan pada kelompok migren dengan aura ini dapat disebabkan oleh gangguan sistem saraf simpatis atau parasimpatis atau keduanya. Namun untuk memastikan apakah penyebabnya salah satu atau kedua faktor ini tidak dapat dibuktikan dalam penelitian ini (Nakamura dkk,2008)

Berbagai studi telah membuktikan adanya abnormalitas pada jaras inhibisi nyeri descendens pada migren. Neurotransmitter yang banyak berperan dalam modulasi nyeri ini adalah serotonin dan katekolamin. Pada sistem saraf pusat sumber dari neurotransmitter ini terletak di batang otak, yaitu locus sereleus dan nukleus raphe magna. Selain berperan dalam modulasi nyeri, neurotransmitter ini juga menjaga keseimbangan otonomik tubuh. (Villalon,2003)

Studi oleh Mosek A, tahun 1999 yang bertujuan untuk melihat fungsi otonomik dan keseimbangan simpatovagal pada penderita migren, menemukan bahwa subjek migren dengan aura mengalami hipofungsi simpatis dengan fungsi parasimpatis yang intak, dimana perubahan dinamik dari fungsi sistem saraf otonom mungkin terlibat dalam munculnya aura. (Mosek A,1999)

Hasil yang sama juga ditemukan pada penelitian Yildiz SK dkk,2008 dimana pada penderita migren fase iktal dan interiktal terjadi hipofungsi dari sistem saraf simpatis sedangkan pada fase post iktal terjadi hiperfungsi sistem saraf otonom. (Yildiz SK dkk,2008)

Pada penelitian ini tanda hipofungsi sistem saraf simpatis secara sistemik pada stimulasi CPT baik pada migren dengan aura maupun tanpa aura belum terlihat pada menit pertama induksi CPT dimana terjadi keniakan tekanan arteri rata-rata pada semua kelompok, dengan

kecenderungan peningkatan lebih tinggi pada kelompok migren, namun demikian, pada menit kedua terjadi penurunan tekanan arteri rata-rata relatif terhadap menit pertama induksi CPT pada kelompok migren, sedangkan pada kelompok kontrol tetap terjadi kenaikan tekanan arteri dibandingkan menit pertama induksi CPT. Hal ini dapat mendukung adanya hipofungsi sistem saraf simpatis pada penderita migren fase interiktal.

Penelitian Vijayalakshmi dkk, tahun 2010 menilai status otonomi penderita migren dibandingkan kontrol dan menemukan adanya variabilitas frekuensi nadi yang lebih tinggi pada kelompok migren dibandingkan kontrol, meski secara statistik tidak bermakna. (Vijayalakshmi,2010)

Pada penelitian kami, variabilitas perubahan frekuensi nadi banyak terlihat pada kelompok migren dengan aura, namun tidak bermakna secara statistik. Karena frekuensi nadi dipengaruhi oleh jaras eferen saraf simpatis dan parasimpatis, maka adanya variabilitas yang tinggi dapat disebabkan oleh gangguan dari salah satu sistem saraf ini atau keduanya sehingga sulit untuk disimpulkan.

Kaitan disfungsi otonom dengan persepsi nyeri pada berbagai kondisi nyeri kronik telah banyak dibahas beberapa dekade terakhir. Berbagai studi yang ada menyatakan adanya hipofungsi dari sistem saraf simpatis pada penderita migren dan kecenderungan untuk terjadi hiperfungsi sistem saraf parasimpatis.

Berbeda dengan aliran darah yang menuju pada organ lain yang regulasi intrinsiknya banyak dipengaruhi hanya oleh barorefleks dan kemorefleks, aliran darah otak memiliki mekanisme tersendiri untuk menjaga agar jaringan otak terlindung dari hipoksia dan gangguan defisit energi. Mekanisme ini biasa dikenal dengan autoregulasi serebral. Autoregulasi serebral adalah kemampuan mikrovaskular otak untuk mempertahankan aliran darah otak relatif konstan meski dengan fluktuasi tekanan darah sistemik. (Porth,2009)

Autoregulasi serebral ini dikontrol melalui tiga jaras yaitu vasogenik, metabolik dan neurogenik. Pemantauan hemodinamika serebral selama perangsangan simpatis yang dilakukan dalam penelitian ini secara tidak langsung bermaksud melihat fungsi neurogenik dari autoregulasi serebral.

Pada kelompok kontrol didapatkan peningkatan bermakna kecepatan aliran darah otak rata-rata yang bertahap selama menit pertama dan kedua CPT. Penelitian oleh Sohn YH, 1998 memperlihatkan juga adanya peningkatan kecepatan aliran darah otak rata-rata selama induksi CPT. (Sohn YH,1998)

Kecepatan aliran darah otak rata-rata terutama dipengaruhi oleh resistensi vaskuler serebral. Namun demikian,kenaikan kecepatan aliran darah otak rata-rata selama

perangsangan simpatis ini juga dapat disebabkan oleh karena peningkatan curah jantung, mengingat perangsangan simpatis dapat mempengaruhi kontraktilitas jantung. (Porth,2009)

Penelitian oleh Bouma dan Muizelaar, tahun 1990 menyatakan bahwa perubahan curah jantung tidak terlalu berpengaruh terhadap aliran darah serebral apabila autoregulasi serebral normal. (Bouma dkk,1990)

Penelitian oleh Schregel dkk, 1989 memperlihatkan bahwa pada penderita penyakit jantung, hanya terjadi peningkatan kecepatan aliran darah otak sebesar 15% selama olahraga dimana indeks kardiak meningkat sangat besar yaitu sekitar 300%. (Schregel dkk,1989)

Selain peningkatan curah jantung, peningkatan tekanan darah sendiri juga dapat meningkatkan tekanan perfusi serebral yang pada akhirnya dapat mempengaruhi kecepatan aliran darah otak rata-rata, namun demikian, menurut studi oleh Aaslid dkk,1989 dan Newell dkk, 1994, pada orang normal dengan mekanisme autoregulasi yang intak perubahan aliran darah otak rata-rata akibat perubahan tekanan darah sistemik hanya berlangsung beberapa detik saja.(Aaslid dkk,1989; Newell dkk,1994)

Berdasarkan hasil studi di atas, dapat disimpulkan bahwa peningkatan kecepatan aliran darah otak rata-rata selama induksi CPT yang didapati pada penelitian ini nampaknya tidak secara langsung disebabkan oleh peningkatan tekanan darah. Peningkatan kecepatan aliran darah otak rata-rata selama induksi CPT ini dapat disebabkan oleh berkonstriksinya arteri serebri media atau berdilatasinya arteriol selama perangsangan simpatis atau keduanya.

Harper dkk, 1972 menyatakan bahwa stimulasi simpatis akan menyebabkan konstriksi arteri besar dan dilatasi arteri kecil atau arteriol. Pernyataan ini juga didukung oleh studi Baumbach dan Heistad pada tahun 1983 yang memperlihatkan adanya peningkatan resistensi signifikan pada arteri besar dan penurunan resistensi pada arteri pial yang kecil selama stimulasi elektrik trunkus simpatis.(Harper dkk,1972); Baumbach dkk,1983

Hal lain yang mendukung adanya konstriksi arteri besar dan dilatasi arteriol selama perangsangan saraf simpatis adalah komposisi serat adrenergik yang paling banyak ditemukan pada arteri besar di otak, sementara arteriol memiliki innervasi adrenergik yang jauh lebih sedikit (Nielson dkk 1967)

Studi oleh Harik dkk,1981 menemukan berbagai reseptor adrenergik pada pembuluh darah kecil kortikal, diantaranya, reseptor adrenergik α_1 , yang memediasi vasokonstriksi dan reseptor β yang memediasi vasodilatasi (Harik dkk,1981)

Studi oleh Fitch dkk,1975 memperlihatkan bahwa jumlah reseptor β jauh lebih banyak dibandingkan reseptor α pada arteriol, sehingga perangsangan saraf simpatis cenderung menyebabkan vasodilatasi pada pembuluh darah kecil, sedangkan pada pembuluh

darah besar, efek perangsangan simpatis akan menyebabkan vasokonstriksi yang dimediasi oleh reseptor α_1 . (Fitch dkk,1975)

Pada penderita migren dengan aura tidak didapatkan kenaikan kecepatan aliran darah otak rata-rata yang bermakna pada menit pertama CPT baik pada sisi nyeri maupun sisi tidak nyeri.

Seperti yang telah disebutkan, adanya kenaikan kecepatan aliran darah rata-rata yang tidak bermakna pada kelompok migren dengan aura pada menit pertama CPT dan adanya penurunan kecepatan aliran darah otak rata-rata pada menit kedua dibandingkan menit pertama pada kelompok migren tanpa aura sisi nyeri sekali lagi menegaskan adanya hipofungsi dari sistem saraf simpatis.

Hal yang perlu dipertimbangkan juga adalah innervasi dari pembuluh darah serebral. Innervasi pembuluh darah serebral ini berasal dari sistem ekstrinsik dan intrinsik. Sistem ekstrinsik adalah serat saraf yang berasal dari ganglia simpatis, parasimpatis dan sensorik, sedangkan sistem intrinsik berasal dari sistem saraf yang berasal dari otak sendiri, yaitu nukelus basalis, locus sereleus dan nukleus raphe dorsalis, dimana aktivitas sistem instrinsik dapat menurunkan atau meningkatkan aliran darah lokal bergantung dari aktivasi dari sel-sel sistem ini di otak. Regio yang mengatur sistem intrinsik ini juga berperan menghasilkan neurotransmitter yang berfungsi dalam modulasi nyeri, yang ditemukan terganggu pada [enderita migren, seperti yang disebutkan sebelumnya.(Rudzinski,2007)

Hal yang sama juga ditemukan pada keadaan basal dimana pada penderita migren dengan aura didapatkan adanya kecepatan aliran darah otak rata-rata yang lebih tinggi secara bermakna pada sisi nyeri. Hal ini dapat menjadi tanda adanya tonus vaskular basal yang tinggi pada sisi nyeri penderita migren dengan aura.

Neuron simpatis yang menginervasi pembuluh darah adalah faktor yang paling berperan dalam menjaga aktivitas tonik pembuluh darah, hingga meski pada keadaan beristirahat, pembuluh darah tetap masih berada dalam konstriksi ringan untuk menjaga aliran tetap ada. Tingginya kecepatan aliran darah otak rata-rata pada keadaan basal ini tidak sesuai dengan keadaan hipofungsi sistem saraf simpatis pada penderita migren dengan aura fase interiktal. Namun demikian, kecepatan aliran darah otak rata-rata bukan semata-mata hanya dipengaruhi oleh tonus basal saja, yang mewakili mekanisme neurogenik, tetapi juga dipengaruhi oleh mekanisme metabolik dan vasogenik, yang merupakan kontrol lokal aliran darah serebral yaitu zat-zat yang terakumulasi pada jaringan otak atau zat-zat yang dihasilkan oleh pembuluh darah yang mengatur konstriksi dan dilatasi dari mikrovaskular serebral untuk mempertahankan perfusi jaringan otak relatif konstan.(Rudzinski,2007)

SIMPULAN

Pada penderita migren dengan aura dan tanpa aura ditemukan tanda hipofungsi simpatis. Pada migren dengan aura berupa terlambatnya tonus vaskular serebral meningkat dengan perangsangan simpatis dan ketidakmampuan untuk mempertahankan tonus secara sistemik sedangkan pada migren tanpa aura berupa ketidakmampuan untuk mempertahankan tonus vaskular baik pada serebral maupun secara sistemik. Terdapat indikasi adanya gangguan fungsi sistem saraf parasimpatis pada penderita migren dengan aura, namun tidak dapat dipastikan pada penelitian ini.

SARAN

(1) Dilakukannya pemeriksaan terkait fungsi sistem saraf parasimpatis pada penderita migren fase interiktal; (2) Dilakukannya stimulasi CPT pada penderita migren dengan aura pada fase iktal untuk melihat adanya keterkaitan gangguan sistem saraf simpatis dengan munculnya aura

Daftar Pustaka

- Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W dkk. (1989). Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* 20 : 45-51
- Aliah, A., Muis, A. (2003). *Transcranial Doppler Sonography (TCD): A Noninvasive Measurement In The Management of Stroke*. Jurnal Medika Nusantara. Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Volume 24. Nomor 1: 857-861.
- Baumbach GL, Heistad DD : Effects of sympathetic stimulation and changes in arterial pressure on segmental resistance of cerebral vessels in rabbits and cats. *Circ Res* 52 : 527-33
- Bolay H, Moskowitz M. (1991); The Neurobiology of Migraine and Transformation of Headache Therapy. *J Neurology* 238 : S18-22
- Bolcskei H, Farkas B, Kocsis P et al. (2008) Recent Advancement in Antimigraine Drug Research : Focus on Attempts to Decrease Neuronal Hyperexcitability. Department of Medicinal Chemistry II Gedeon Richter, Budapest, Hungary,
- Bouma GJ, Muizelaar JP : (1990); Relationship between cardiac output and cerebral blood flow in patients with intact and with impaired autoregulation. *J Neurosurg* 73 : 388-74
- Freiser MF, Ferris EB. 1947. The Nature of The Cold Pressor Test and Its Significance in Relation to Neurogenic and Humoral Mechanism in Hypertension.

- Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. (2002). Migraine-Current Understanding and Treatment. English Journal medicine Vol.346, No.4 January.
- Martinez, Castillo J, Pardo J et al. (1993). Catecholamine Levels in plasma and CSF in migraine. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry,;56:1119-1121
- Mathew NT. Pathophysiology, Epidemiology and Impact of Migraine. Clinical Cornerstone. Migraine. Vol4 No.3
- McCartney, J.P., Thomas, K.M., Gomez, C.R. (1997). *Introduction to Transcranial Doppler*. In: Handbook of Transcranial Doppler. Springer-Verlag Inc. New York: 1-5.
- Mourot L, Bouhaddi M, Regnard J. (2008). Effects of the Cold Pressor Test on Cardiac Autonomic Control in Normal Subjects. Nakamura T, Kawabe K, Sapru HN. Cold Pressor Test in the rat : medullary and spinal pathways and neurotransmitter. AmJ Physiol Heart Circ Physiol 295
- Newell DW, Aaslid R, Lam A dkk: (1994) Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans. Stroke 25 : 793-7
- Norine, Goysal Y, Aliah A. (2009) Penilaian Reaktivitas Serebrovaskular pada Penderita Migren tanpa Aura dengan menggunakan *Transcranial Doppler*. Bagian Neurologi FK.UNHAS.
- Porth CM. (2009) Regulation of Circulation in Essentials of Pathophysiology. Lippincott Williams & Wilkins, Pp 231-320
- Rudzinski W, Swiat M, Tomaszewski M dkk. (2007) Cerebral Hemodynamics and Investigations of Cerebral Blood Flow Regulation. Nuclear Medicine Review. Vol 10 No1 pp 29-42
- Thompsen LL, Iversen HK, Boesen F dkk (1995) Transcranial Doppler and cardiovascular responses during cardiovascular autonomic tests in migreneurs during and outside attacks. Brain 118 :1319-27
- Victor TW; Campbell JC; Buse DC; Lipton RB. (2010) Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. Cephalalgia;30:1065-72
- Villalon CM, Centurion D, Valdivia LF et al. Migraine (2003): pathophysiology, Pharmacology, Treatment and Future trends. Current Vascular Pharmacology,1,71-84
- Weiller C, May A, Limmroth V et al. (1995) Brainstem activation in spontaneous human migraine attacks. Nat med :1:658-660
- Welch KMA, De andrea G, Tepley L et al. (1990) The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. Neurol Clin.:8:817-828
- Wolff HG. (1948) *Headache and Other Head Pain*. New York: Oxford

Lampiran

Daftar Tabel

Tabel 1. Karakteristik Sampel

Kelompok	Umur (Mean)	Jenis Kelamin		Sistol (Mean)	Diastol (Mean)	MAP (Mean)	Nadi (Mean)
		P	L				
Kontrol	32,5 ± 9,54	11	3	111,5 ± 11,97	67,28 ± 6,58	82,02 ± 7,27	71,64 ± 6,74
MA	33,75 ± 10,29	7	1	112,75 ± 12,03	70,6 ± 7,42	84,66 ± 8,11	71,5 ± 9,91
MTA	32,9 ± 6,88	14	6	113,65 ± 11,37	63,4 ± 15,45	80,15 ± 11,14	70,85 ± 9,76

MA : Migren dengan aura; MTA : Migren tanpa aura

Tabel 2. Deskripsi Variabel

Variabel	Kontrol			Migren dengan aura			Migren tanpa aura		
	Mean	Min	Maks	Mean	Min	Maks	Mean	Min	Maks
<i>Basal</i>									
MFV nyeri	-	-	-	71,87 ± 24,7	56	131	64,5 ± 11,37	48	96
MFV tidak nyeri	59,07 ± 7,58	42,5	72	62,12 ± 17,66	51	105	63,2 ± 13,9	45	96
MABP nyeri	-	-	-	84,66 ± 8,11	74,67	95,33	80,15 ± 11,14	46,33	98
MABP tidak nyeri	82 ± 6,68	72,83	93,83	86,83 ± 7,65	76,67	101,33	83,58 ± 8,55	69,67	96,67
Nadi nyeri	-	-	-	71,5 ± 9,91	57	84	70,85 ± 9,76	49	86
Nadi tidak nyeri	71,75 ± 7,52	53,5	83	73,75 ± 12,51	58	89	71,4 ± 10,35	52	92
<i>CPT menit 1</i>									
MFV nyeri	-	-	-	74,37 ± 29,67	49	144	75,05 ± 18,14	54	123
MFV tidak nyeri	64,42 ± 9,96	44,5	78	70,5 ± 31,98	53	149	67,65 ± 15,01	44	106
MABP nyeri	-	-	-	98,75 ± 12,28	83	117,67	97,35 ± 14,53	78,33	133,67
MABP tidak nyeri	89,15 ± 6,47	80,83	104,67	86,83 ± 7,65	76,67	101,33	83,58 ± 8,55	69,67	96,67
Nadi nyeri	-	-	-	73,12 ± 9,86	61	88	73,2 ± 12,08	51	100
Nadi tidak nyeri	73,32 ± 8,89	52	88,5	72,12 ± 10,93	54	88	73,1 ± 11,8	55	106
<i>CPT menit 2</i>									
MFV nyeri	-	-	-	78 ± 30,33	55	150	74,35 ± 18,27	54	126
MFV tidak nyeri	66,32 ± 8,32	51,5	78,5	74,25 ± 34,41	54	158	66,32 ± 8,32	51,5	78,5
MABP nyeri	-	-	-	92,62 ± 9,08	82,33	107,33	93,2 ± 11,84	74,33	117,33
MABP tidak nyeri	92,4 ± 9,42	79,17	112,33	94,58 ± 12,96	78,33	113,33	96,8 ± 12,28	77,67	125
Nadi nyeri	-	-	-	70,5 ± 11,52	60	91	73 ± 12,2	54	105
Nadi tidak nyeri	73,25 ± 8,93	50	85,5	68 ± 9,76	57	84	73,9 ± 11,69	58	97
<i>Setelah CPT</i>									
MFV nyeri	-	-	-	70,37 ± 25,69	46	130	66,6 ± 12,28	52	98
MFV tidak nyeri	58,96 ± 7,99	45,5	77,5	67,87 ± 29	44	137	62,85 ± 13,03	43	100
MABP nyeri	-	-	-	85,5 ± 8,56	75,33	100,67	83,26 ± 9,15	70,33	101,33
MABP tidak nyeri	82,36 ± 7,15	73,17	97,17	84,5 ± 6,7	74	93,33	84,15 ± 8,19	70,67	98,67
Nadi nyeri	-	-	-	70,5 ± 7,19	62	81	71,3 ± 12,59	46	96
Nadi tidak nyeri	70,21 ± 7,79	51,5	82	71,25 ± 10,71	59	86	71,7 ± 11,95	52	97

MFV : Mean Flow Velocity (Kecepatan Aliran Darah Otak rata-rata); MABP : Mean Arterial Blood Pressure (Tekanan Arteri Rata-Rata)

Tabel 3. Perubahan kecepatan aliran darah otak rata-rata selama CPT menit pertama

Kelompok		MFV	p
Kontrol		5,35 ± 5,41	0,000
Migren aura	Nyeri	2,5 ± 7,19	0,358
	Tidak Nyeri	8,37 ± 15,1	0,161
Migren tanpa aura	Nyeri	10,55 ± 12,98	0,002
	Tidak Nyeri	4,45 ± 5,72	0,003

MFV : Kecepatan aliran darah otak rata-rata (*Mean Flow Velocity*)

Tabel 4. Perubahan tekanan arteri rata-rata selama stimulasi CPT menit pertama

Kelompok		MABP	p
Kontrol		7,15 ± 5,11	0,000
Migren aura	Nyeri	14,08 ± 6,9	0,001
	Tidak Nyeri	12,04 ± 10,63	0,015
Migren tanpa aura	Nyeri	17,2 ± 14,09	0,000
	Tidak Nyeri	16,81 ± 8,77	0,000

MABP : Tekanan arteri rata-rata (*Mean Arterial Blood Pressure*)

Tabel 5. Perubahan nadi selama stimulasi CPT menit pertama

Kelompok		Nadi	p
Kontrol		1,57 ± 5,01	0,261
Migren aura	Nyeri	1,62 ± 5,28	0,414
	Tidak Nyeri	-1,625 ± 5,87	0,460
Migren tanpa aura	Nyeri	2,35 ± 5,41	0,068
	Tidak Nyeri	1,65 ± 5,9	0,227

Tabel 6. Perubahan kecepatan aliran darah otak rata-rata selama menit kedua CPT dibandingkan dengan menit pertama CPT

Kelompok		MFV	p
Kontrol		1,89 ± 4,51	0,14
Migren aura	Nyeri	3,62 ± 3,58	0,024
	Tidak Nyeri	3,75 ± 7,53	0,202
Migren tanpa aura	Nyeri	-0,7 ± 5,85	0,599
	Tidak Nyeri	0,4 ± 4,92	0,72

Tabel 7. Perubahan tekanan arteri rata-rata pada menit kedua CPT dibandingkan menit pertama CPT

Kelompok		MABP	p
Kontrol		-3,25 ± 4,81	0,025
Migren aura	Nyeri	-6,12 ± 5,45	0,016
	Tidak Nyeri	-7,75 ± 10,65	0,079
Migren tanpa aura	Nyeri	-4,15 ± 7,41	0,022
	Tidak Nyeri	-3,6 ± 6,51	0,000

Tabel 8. Perubahan nadi pada menit kedua CPT dibandingkan menit pertama CPT

Kelompok		Nadi	P
Kontrol		-0,07 ± 3,35	0,938
Migren aura	Nyeri	-2,62 ± 4,77	0,164
	Tidak Nyeri	-4,12 ± 4,73	0,043
Migren tanpa aura	Nyeri	-0,2 ± 4,87	0,856
	Tidak Nyeri	0,85 ± 4,89	0,447

Tabel 9. Perubahan kecepatan aliran darah otak rata-rata lima menit setelah CPT dibandingkan dengan CPT menit kedua

Kelompok		MFV	P
Kontrol		7,35 ± 3,69	0,000
Migren aura	Nyeri	7,62 ± 7,3	0,021
	Tidak Nyeri	6,37 ± 7,44	0,046
Migren tanpa aura	Nyeri	7,75 ± 8,88	0,001
	Tidak Nyeri	5,2 ± 6,31	0,002

Tabel 10. Perubahan tekanan arteri rata-rata lima menit setelah CPT dibandingkan dengan menit kedua CPT

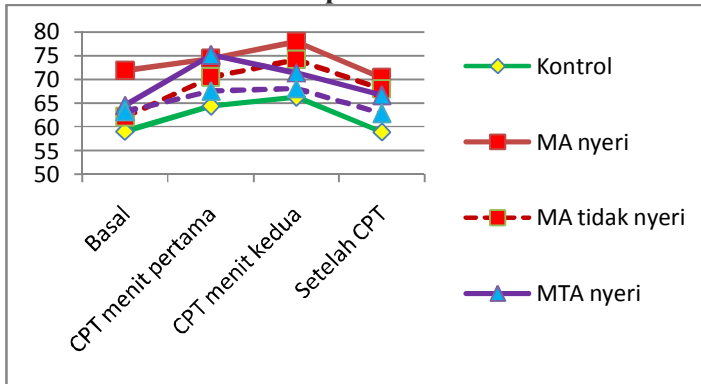
Kelompok		MABP	P
Kontrol		10,03 ± 6,96	0,000
Migren aura	Nyeri	7,12 ± 7,53	0,032
	Tidak Nyeri	10,08 ± 8,98	0,016
Migren tanpa aura	Nyeri	9,93 ± 8,78	0,000
	Tidak Nyeri	12,65 ± 8,54	0,000

Tabel 11. Perubahan nadi lima menit setelah CPT dibandingkan CPT menit kedua

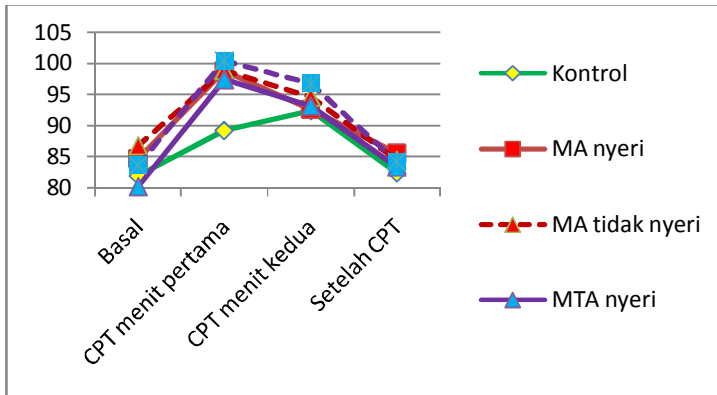
Kelompok		Nadi	p
Kontrol		3,03 ± 5,64	0,066
Migren aura	Nyeri	0,00 ± 5,65	1
	Tidak Nyeri	-3,25 ± 2,76	0,013
Migren tanpa aura	Nyeri	1,7 ± 7,06	0,295
	Tidak Nyeri	2,25 ± 4,83	0,051

Daftar Grafik.

Grafik 1 Perubahan kecepatan aliran darah otak rata-rata selama induksi CPT



Grafik 2. Perubahan tekanan arteri rata-rata selama induksi CPT



Grafik 3. Perubahan frekuensi nadi selama induksi CPT

