

## REAKTIVITAS SEREBROVASKULAR PENDERITA MIGREN DENGAN AURA DAN MIGREN TANPA AURA FASE INTERIKTAL DENGAN PEMERIKSAAN SONOGRAFI MENGGUNAKAN TRANSCRANIAL DOPPLER

*Cerebrovascular Reactivity on Migraine with Aura and Migraine without Aura in Interictal Phase with Sonography Examination Using Transcranial Doppler*

Debby Veranico<sup>1</sup>, Yudy Goysal<sup>1</sup>, Cahyono Kaelan<sup>1</sup>, Muhammad Akbar<sup>1</sup>, Abdul Muis<sup>1</sup>,  
Ilhamjaya Patellongi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Bagian Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar*

<sup>2</sup> *Bagian Epidemiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar*

(E-mail: [debbyupi@gmail.com](mailto:debbyupi@gmail.com))

### ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan menganalisis reaktivitas serebrovaskular dengan stimulasi hiperventilasi dan tahan napas pada pasien migren dengan aura dan tanpa aura fase interiktal. *Penelitian ini dilakukan dengan studi komparatif terdiri dari 11 penderita migren dengan aura dan 22 penderita migren tanpa aura di Rumah Sakit Jaury Akademis sejak November 2011 sampai Maret 2012. Menggunakan Transcranial Doppler, dinilai perubahan aliran darah rata-rata arteri serebri media saat basal, hiperkapnia dan hipokapnia. Reaktivitas serebrovaskular dinilai dengan rumus tertentu. Hasil penelitian menunjukkan reaktivitas serebrovaskular penderita migren dengan aura fase interiktal sisi nyeri lebih rendah ( $38,18 \pm 14,01$  %) dibanding sisi tidak nyeri ( $49,82 \pm 11,37$  %) dan penderita migren tanpa aura sisi nyeri lebih tinggi ( $49,55 \pm 17,24$  %) dibanding sisi tidak nyeri ( $44,86 \pm 18,66$  %). Pada penderita migren dengan aura fase interiktal sisi nyeri lebih rendah dibanding sisi yang sama pada penderita migren tanpa aura, sedangkan pada sisi tidak nyeri tidak berbeda antara migren dengan aura dan migren tanpa aura. Perbedaan yang bermakna didapatkan pada penderita migren dengan aura yang lebih rendah pada sisi nyeri dibanding sisi tidak nyeri, yang diduga berperan terhadap timbulnya migren dengan aura.*

**Kata kunci:** Reaktivitas Serebrovaskular, Penderita Migren, Transcranial Doppler

### ABSTRACT

This study aim to analyzed cerebrovascular reactivity with hyperventilation stimulation and hold breath on migraine with aura and migraine without aura in interictal phase. The research was conducted with a comparative study consisted of 11 patients with migraine with aura and 22 migraineurs without aura in Jaury Academic Hospital from November 2011 until March 2012. Using Transcranial Doppler, graded changes in mean blood flow of middle cerebral artery at baseline, hypercapnia and hypocapnia. Cerebrovascular reactivity was assessed by a specific formula. The results showed cerebrovascular reactivity of migraineurs with aura in interictal phase of pain side was lower ( $38.18 \pm 14.01\%$ ) compared to the no pain side ( $49.82 \pm 11.37\%$ ) and migraineurs without aura on pain side is higher ( $49.55 \pm 17.24\%$ ) compared to the no pain side ( $44.86 \pm 18.66\%$ ). In migraineurs with aura of interictal phase of pain side lower than the same side of migraineurs without aura, whereas in the no pain side did not differ between migraineurs with aura and migraineurs without aura. A significant difference was found in migraineurs with aura is lower on the pain side than no pain side, which is thought to contribute to the onset of migraine with aura.

**Keywords:** Cerebrovascular Reactivity, Migraineurs, Transcranial Doppler

## PENDAHULUAN

Keluhan yang paling sering ditemukan adalah nyeri kepala dan dialami oleh 80-90% populasi (Perkin, 2002). Pasien nyeri kepala merupakan pasien terbanyak yang berobat jalan ke dokter saraf (Sjahrir, 2004). Nyeri kepala migren menempati urutan kedua terbanyak (29,5%) setelah nyeri kepala tipe tegang. Migren adalah gangguan neurovaskular yang ditandai dengan episode nyeri kepala rekuren, disfungsi sistem saraf otonom dan pada beberapa pasien tertentu disertai dengan aura berupa gejala neurologis (Vanmolkot, 2010). Prevalensi migren pada orang dewasa adalah 10-12% setahun. Migren tanpa aura merupakan jenis migren yang tersering dijumpai. Rasio migren tanpa aura berbanding migren dengan aura adalah 5:1 (Ropper, 2005).

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

Reaktivitas serebrovaskular merupakan kemampuan vasokonstriksi atau vasodilatasi pembuluh darah serebral untuk beradaptasi terhadap suatu keadaan tertentu sebagai salah satu mekanisme autoregulasi serebral, yang dinilai dengan persentase perubahan aliran darah rata-rata (Ropper A, 2005). Reaktivitas serebrovaskular dapat diprovokasi oleh beberapa hal, seperti perubahan kadar CO<sub>2</sub> (dengan stimulasi hiperventilasi dan tahan napas/inhalasi CO<sub>2</sub>), injeksi asetazolamid, dan memposisikan kepala di bawah (Sloan, 2004).

Pada beberapa penelitian, telah dibuktikan adanya reaktivitas serebrovaskular yang lebih tinggi pada penderita migren dengan aura dibandingkan dengan orang normal (Woods, 1994). Namun pada penelitian yang dilakukan oleh Moghaddasi *et al*, (2008) menunjukkan bahwa reaktivitas serebrovaskular fase interiktal lebih rendah secara signifikan pada penderita migren dengan aura dibandingkan migren tanpa aura. Pada penelitian Indriyati, didapatkan penurunan bermakna reaktivitas serebrovaskular pada sisi nyeri penderita migren dengan aura dibandingkan sisi tidak nyeri fase interiktal dan kontrol sehat (Indriyati, 2012).

Zwetsloot dalam penelitiannya, menggunakan stimulasi hiperventilasi dan inhalasi CO<sub>2</sub>, hasilnya tidak didapatkan adanya perbedaan reaktivitas serebrovaskular pada penderita migren tanpa aura sisi nyeri dibandingkan sisi tidak nyeri dan dengan orang normal (Zwetsloot, 1993). Pada penelitian pasien migren tanpa aura fase iktal dan interiktal menemukan kecepatan aliran darah otak (*Cerebral Blood Flow Velocity*, CBFV) fase iktal menurun signifikan pada sisi nyeri tetapi tidak terjadi perubahan pada fase interiktal (Wolf ME, 2009).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Norine, reaktivitas serebrovaskular pada penderita migren tanpa aura lebih tinggi pada sisi nyeri dibandingkan sisi tidak nyeri dan orang normal (Norine, 2009). *Transcranial Doppler* (TCD) adalah alat pemeriksaan non invasif yang digunakan untuk menilai vaskular intra dan ekstrakranial. TCD diumpamakan sebagai stetoskop serebral, yang merupakan alat diagnostik yang ideal (McCartney, 1997). TCD sudah digunakan di bagian neurologi RS Wahidin Sudirohusodo Makassar sejak tahun 2001 (Aliah A dan Muis A, 2003). Pada penelitian sebelumnya, masih terdapat kontroversi ada tidaknya perbedaan reaktivitas serebrovaskular pada penderita migren, maka penulis

ingin meneliti dan menganalisis reaktivitas serebrovaskular pada penderita migren dengan aura dibandingkan migren tanpa aura fase interiktal dengan menggunakan *Transcranial Doppler*.

## BAHAN DAN METODE

### *Lokasi dan Rancangan Penelitian*

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan studi komparatif di Pusat Diagnostik TCD/Neurosonologi RS Akademis Makassar. Pengambilan sampel dengan *consecutive sampling* yang kemudian dilakukan pemeriksaan kecepatan aliran darah otak rata-rata dengan menggunakan *Transcranial Doppler*.

### *Populasi dan Sampel*

Populasi adalah penderita migren yang rawat jalan di poliklinik neurologi RS Akademis Makassar mulai November 2011 sampai Maret 2012. Didapatkan sebanyak 33 sampel penelitian, terdiri dari 11 orang penderita migren dengan aura dan 22 orang penderita migren tanpa aura yang diperoleh berdasarkan *consecutive sampling*.

Sampel yang diambil adalah sampel yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu: 1) Seluruh penderita yang didiagnosis secara klinis sebagai migren tanpa aura dan migren dengan aura; 2) Usia 18-50 tahun; 3) Berada dalam fase interiktal; 4) Bebas obat migren selama 3 hari; dan 5) Bersedia menandatangani *informed consent* dan bersedia dilakukan pemeriksaan *Transcranial Doppler*.

### *Metode Pengumpulan Data*

Data yang dikumpulkan, dianalisis menggunakan bantuan komputer program excel dan dianalisis statistik terhadap variabel-variabel yang diteliti dengan bantuan program *Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows*.

### *Analisis Data*

Untuk menganalisis reaktivitas serebrovaskular antara migren dengan

aura sisi nyeri dan sisi tidak nyeri dan migren tanpa aura sisi nyeri dan sisi tidak nyeri digunakan uji *paired sample t test*. Untuk menganalisis reaktivitas serebrovaskular antara kelompok migren dengan aura dan migren tanpa aura digunakan uji *t independent* dengan tingkat kemaknaan  $\alpha=5\%$ .

## HASIL

**Tabel 1** memperlihatkan karakteristik pasien yang menjadi sampel. Jumlah penderita migren dengan aura perempuan adalah lebih banyak (90,9%) dibandingkan laki-laki (9,1%), begitupula pada penderita migren tanpa aura perempuan lebih banyak (68,2%) dibandingkan dengan penderita laki-laki (31,8%). Kelompok umur penderita migren dengan aura yang terbanyak adalah kelompok umur 40-50 tahun (45,4%) sedangkan pada migren tanpa aura pada kelompok umur 29-39 tahun (45,5%), disusul kelompok umur 18-28 tahun pada migren tanpa aura (40,9%), dan yang terakhir adalah kelompok umur 40-50 tahun pada migren tanpa aura (13,6%), sedangkan pada kelompok umur 18-28 tahun dan kelompok umur 29-39 tahun pada migren dengan aura didapatkan hasil yang sama, yaitu (27,3%). **Tabel 2** memperlihatkan kecepatan aliran darah otak rata-rata saat basal, hiperventilasi dan tahan napas. Oleh karena itu, untuk mendapatkan persentase reaktivitas serebrovaskular terlebih dulu mengukur kecepatan aliran darah otak rata-rata saat basal dan saat stimulasi pernapasan. Pada sisi nyeri maupun sisi tidak nyeri kelompok migren dengan aura dan migren tanpa aura terjadi peningkatan kecepatan aliran darah rata-rata saat tahan napas dan menurun saat hiperventilasi dibandingkan normal.

**Tabel 3** memperlihatkan reaktivitas serebrovaskular penderita migren dengan aura sisi nyeri dan sisi tidak nyeri fase interiktal. Reaktivitas serebrovaskular rata-rata kelompok migren dengan aura fase interiktal pada

sisi nyeri adalah  $38,18 \pm 14,01\%$ . Nilai ini lebih rendah dibandingkan reaktivitas serebrovaskular rata-rata pada sisi tidak nyeri yaitu  $49,82 \pm 11,37\%$ . Dengan menggunakan uji statistik *Paired T Test*

diperoleh perbedaan bermakna antara reaktivitas serebrovaskular kelompok migren dengan aura fase interiktal pada sisi nyeri dan pada sisi tidak nyeri, dengan nilai  $p = 0,015$ .

**Tabel 1.** Karakteristik Penderita Migren Dengan Aura dan Migren Tanpa Aura

	Migren Dengan Aura		Migren Tanpa Aura	
	Jumlah (n = 11)	Persentase	Jumlah (n=22)	Persentase
<i>Jenis Kelamin</i>				
Laki-laki	1	9,1	7	31,8
Perempuan	10	90,9	15	68,2
<i>Kelompok Umur (tahun)</i>				
18 – 28	3	27,3	9	40,9
29 – 39	3	27,3	10	45,5
40 – 50	5	45,4	3	13,6

Sumber: Data Primer

**Tabel 2.** Kecepatan aliran darah basal, hiperventilasi dan tahan napas pada penderita migren dengan aura dan migren tanpa aura

Kelompok	Kecepatan aliran darah rata-rata (mm/dtk)		
	Basal	Hiperventilasi	Tahan Napas
<i>Migren dengan aura</i>			
Sisi Nyeri	$68,63 \pm 17,86$	$51,54 \pm 13,89$	$78,18 \pm 21,54$
Sisi Tidak Nyeri	$63,90 \pm 15,01$	$43,13 \pm 10,14$	$78,63 \pm 18,06$
<i>Migren tanpa aura</i>			
Sisi Nyeri	$63,86 \pm 12,61$	$46,54 \pm 11,35$	$75,09 \pm 14,00$
Sisi Tidak Nyeri	$59,86 \pm 9,06$	$38,81 \pm 8,77$	$66,13 \pm 14,62$

Sumber: Data Primer

**Tabel 3.** Perbedaan Reaktivitas Serebrovaskular antara Sisi Nyeri dan Sisi tidak Nyeri pada Penderita Migren dengan Aura Fase Interiktal

Sisi	Reaktivitas Serebrovaskular	<i>Paired T Test</i>
	<i>Mean (%)</i>	
Nyeri	$38,18 \pm 14,01$	$p = 0,015$
Tidak Nyeri	$49,82 \pm 11,37$	

Sumber: Data primer

**Tabel 4.** Perbedaan Reaktivitas Serebrovaskuler antara Sisi Nyeri dan Sisi Tidak Nyeri pada Penderita Migren Tanpa Aura Fase Interiktal

Sisi	Reaktivitas Serebrovaskular		<i>Paired T Test</i>
	<i>Mean (%)</i>		
Nyeri	49,55 ± 17,24		<i>p</i> = 0,270
Tidak Nyeri	44,86 ± 18,66		

*Sumber: Data Primer*

**Tabel 5.** Perbandingan Reaktivitas Serebrovaskular Migren Dengan Aura dengan Migren Tanpa Aura Sisi Nyeri dan Sisi Tidak Nyeri Fase Interiktal

Sisi	Reaktivitas Serebrovaskular (%)		<i>P</i>
	Mean		
	Migren Dengan Aura	Migren Tanpa Aura	
Nyeri	38,18 ± 14,01	49,55 ± 17,24	0,068
Tidak Nyeri	49,82 ± 11,37	44,86 ± 18,66	0,427

*Sumber: Data Primer*

**Tabel 4** memperlihatkan reaktivitas serebrovaskular pada kelompok migren tanpa aura sisi nyeri dan sisi tidak nyeri fase interiktal. Reaktivitas serebrovaskular rata-rata kelompok migren tanpa aura fase interiktal pada sisi nyeri adalah 49,55 ± 17,24%. Nilai ini lebih tinggi dibandingkan reaktivitas serebrovaskular rata-rata pada sisi tidak nyeri yaitu 44,86 ± 18,66%. Dengan menggunakan uji statistik *Paired T Test* diperoleh perbedaan yang tidak bermakna antara reaktivitas serebrovaskular kelompok migren tanpa aura pada sisi nyeri dan pada sisi tidak nyeri, dengan nilai *p* = 0,270.

**Tabel 5** memperlihatkan perbedaan reaktivitas serebrovaskular penderita migren dengan aura dengan penderita migren tanpa aura sisi nyeri dan sisi tidak nyeri fase interiktal. Reaktivitas serebrovaskular rata-rata kelompok migren dengan aura fase interiktal pada sisi nyeri adalah 38,18 ± 14,01% nilai ini lebih rendah dibandingkan kelompok migren tanpa aura dengan sisi yang sama yaitu 49,55 ± 17,24%. Dengan menggunakan uji statistik *Independent*

*Sample T Test* tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara reaktivitas serebrovaskular kelompok migren dengan aura dan migren tanpa aura fase interiktal pada sisi nyeri (*p* = 0,068).

Sedangkan pada sisi tidak nyeri reaktivitas serebrovaskular rata-rata kelompok migren dengan aura, yaitu 49,82 ± 11,37 % tidak jauh berbeda dengan reaktivitas serebrovaskular rata-rata kelompok migren tanpa aura pada sisi yang sama yaitu 44,86 ± 18,66%. Dengan uji statistik yang sama, tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok pada sisi tidak nyeri (*p* = 0,427).

## PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, kami menilai reaktivitas serebrovaskular pada penderita migren dengan aura dengan penderita migren tanpa aura fase interiktal dengan menggunakan perubahan kadar CO<sub>2</sub> melalui stimulasi hiperventilasi dan tahan napas.

Pada tabel 1 didapatkan 33 orang penderita migren yaitu, 11 orang penderita migren dengan aura dan 22 orang penderita migren tanpa aura. Rasio

antara penderita migren tanpa aura dan migren dengan aura pada penelitian ini lebih sedikit, yaitu 2:1, bila dibandingkan kepustakaan dengan rasio migren tanpa aura berbanding migren dengan aura adalah 5:1 (Ropper A, 2005). Rasio penderita migren tersebut pada populasi sampel penelitian ini belum mewakili rasio epidemiologi migren di Indonesia. Prevalensi migren pada perempuan lebih besar dibandingkan laki-laki pada penelitian ini.

Untuk penderita migren tanpa aura ditemukan kelompok umur yang terbanyak adalah 29-39 tahun, disusul kelompok umur 18-28 tahun dan terakhir 40-50 tahun. Temuan ini sesuai dengan prevalensi migren yang meningkat sesuai dengan pertambahan umur (Rasmussen, 2000). Prevalensi migren kemudian akan menurun setelah umur 40 tahun (Rasmussen, 2000; Srivastata, 2007). Sedangkan pada migren dengan aura kelompok umur yang terbanyak ditemukan adalah umur 40-50 tahun. Kelompok umur ini sebaiknya mendapat perhatian lebih oleh karena pada migren dengan aura dapat terjadi peningkatan risiko sejumlah penyakit otak (Goadsby *et al.*, 2002), dengan resiko strok meningkat tiga hingga 14 kali tergantung usia (Breslau *et al.*, 2003).

Pada penelitian sebelumnya, masih terdapat kontroversi reaktivitas serebrovaskular pada penderita migren, terutama pada induksi *karbondioksida* (CO<sub>2</sub>). Pada tabel 3 didapatkan perbedaan yang bermakna reaktivitas serebrovaskular pada kelompok migren dengan aura fase interiktal antara sisi nyeri dan sisi tidak nyeri ( $38,18 \pm 14,01\%$  vs.  $49,82 \pm 11,37\%$ ), nilai  $p = 0,015$  (Tabel 3). Walaupun bukan merupakan tujuan dari penelitian ini bila kita lihat pada tabel 2, kecepatan aliran darah rata-rata basal pada kelompok migren dengan aura tampak lebih tinggi pada sisi nyeri dibanding sisi tidak nyeri dan kelompok penderita migren tanpa aura. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Moghaddasi *et al.*

Migren dengan aura dapat menjadi faktor risiko terjadinya strok iskemik. Diasumsikan daerah hipoperfusi fokal memicu *cortical spreading depression* yang merupakan mekanisme yang mendasari beberapa serangan pada penderita migren dengan aura. Seringnya serangan migren pada penderita menjadi predisposisi terjadinya lesi iskemik, dimana penderita yang mendapatkan serangan lebih dari satu kali perbulan memiliki risiko tinggi terjadi infark sirkulasi posterior (Dalkara *et al.*, 2010).

Pada tabel 4, dapat dilihat reaktivitas serebrovaskular rata-rata pada migren tanpa aura fase interiktal sisi nyeri lebih tinggi dibandingkan sisi tidak nyeri ( $49,55 \pm 17,24\%$  vs  $44,86 \pm 18,66\%$ ), walaupun didapatkan perbedaan yang tidak bermakna, nilai  $p = 0,270$ . Tidak terdapat perbedaan antara sisi nyeri dan tidak nyeri menandakan bahwa perubahan hemodinamik pada penderita migren terjadi menyeluruh meskipun nyeri kepala bersifat unilateral. Pada penelitian Zwetsloot *et al.*, (1993) hasilnya tidak didapatkan adanya perbedaan reaktivitas serebrovaskuler pada penderita migren tanpa aura dibandingkan dengan orang normal. Reaktivitas serebrovaskular yang tinggi berkaitan dengan otak migren yang sensitif secara genetik, sehingga bila terpapar dengan keadaan yang mencetuskan migren, akan terjadi aktivasi sistem trigeminovaskular dan aktivasi proteinkinase serta enzim NOS yang menyebabkan terjadinya nyeri kepala migren (Cody, 2007).

Pada tabel 5 didapatkan perbedaan yang tidak bermakna antara reaktivitas serebrovaskular sisi nyeri pada kelompok migren dengan aura dan sisi yang sama pada kelompok migren tanpa aura ( $38,18 \pm 14,01\%$  vs  $49,55 \pm 17,24\%$ ), nilai  $p = 0,068$ . Namun dapat dilihat reaktivitas serebrovaskular rata-rata pada migren dengan aura pada sisi nyeri lebih rendah bila dibandingkan dengan migren tanpa aura pada sisi yang sama.

Temuan ini sesuai dengan dengan studi yang dilakukan oleh Moghaddasi *et al.*, (2008) yang menunjukkan penurunan reaktivitas serebrovaskular pada penderita migren dengan aura dibandingkan migren tanpa aura maupun kontrol. Sedangkan pada sisi tidak nyeri reaktivitas serebrovaskular rata-rata kelompok migren dengan aura tidak berbeda dengan reaktivitas serebrovaskular rata-rata kelompok migren tanpa aura pada sisi yang sama. De Hoon *et al.*, (2003) melaporkan tidak ada perbedaan diameter arteri temporal antara sisi nyeri dan sisi tidak nyeri pada penderita migren maupun dengan kontrol fase interiktal.

#### KESIMPULAN DAN SARAN

Reaktivitas serebrovaskular penderita migren dengan aura fase interiktal pada sisi nyeri lebih rendah dibandingkan sisi tidak nyeri dan migren tanpa aura sisi nyeri. Disarankan untuk melakukan pemeriksaan reaktivitas serebrovaskular dengan menggunakan *Transcranial Doppler* sebagai sarana penunjang diagnostik rutin pada penderita migren, baik dengan aura maupun tanpa aura fase interiktal.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Aliah, A. dan Muis, A. (2003). *Transcranial Doppler Sonography (TCD): A Noninvasive Measurement In The Management of Stroke*. Jurnal Medika Nusantara. Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. 24(1): 857-861.
- Breslau, N., Lipton, RB., Stewart, WF., Schultz, LR., and Welch, KM., (2003). Comorbidity of Migraine and Depression: Investigating Potential Etiology and Prognosis. *Neurology*. 60: 1308-1312.
- Cody, R. (2007). *Pathophysiology of Migraine*. In: The Pain Practitioner; 17(1): 6-9.
- Dalkara T., Nazari A., Moskowitz M.A. (2010). *Lancet Neurol*. 9: 309-17. March 2010
- De Hoon, J.N., Willingers, J.M., Troost, J., Struijker-Boudier, H.A., and Van Bortel, L.M., (2003). Cranial and Peripheral Interictal Vascular Changes in Migraine Patients. *Cephalalgia*. 23: 96-104.
- Indriyati, (2012). Analisis Reaktivitas Serebrovaskular Penderita Migren Dengan Aura Fase Interiktal dengan Pemeriksaan Sonografi Menggunakan Transcranial Doppler. Bagian Neurologi. Fakultas Kedokteran. Universitas Hasanuddin. Makassar.
- McCartney, J.P., Thomas, K.M., Gomez, C.R. (1997). *Essential Cerebrovascular Hemodynamics*. In: Handbook of Transcranial Doppler. Springer-Verlag Inc. New York: 35-40.
- Moghaddasi M., Sina F., and Asthiani B.H., (2008). Cerebral Hypercapnia-Induced Vasomotor Reactivity in Migraine With and Without Aura : A Case Control Study. *MJIRI*. 21(4): 203-208.
- Norine, (2009). Penilaian Reaktivitas Serebrovaskular pada Penderita Migren Tanpa Aura dengan Menggunakan Transcranial doppler. Bagian Neurologi. Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Makassar.
- 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). *Headache and Other Craniofacial Pain*. In: Adams and Victor's Principles of Neurology. Eighth edition. McGraw-Hill Companies Inc. USA : 144-155.
- Silvestrini, M., Cupini, L.M., Troisi, E., (1995). *Estimation of Cerebrovascular Reactivity in Migraine without Aura*. In: *Stroke*. 26(1): 81-3.
- Sjahrir, H. (2004). *Patofisiologi Migren*. In: Nyeri Kepala. Kelompok studi

- Nyeri Kepala Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia. USU Press. Medan: 27-56.
- Sloan, M.A., Alexandrov, M.D., Tegeler, C.H., (2004). *Assesment: Transcranial Doppler Ultrasonography*. Neurology. 62: 1468-1481.
- Srivastava, S.S., Cowan, R. (2007). *Pathophysiology and Treatment of Migraine and Related Headache*. In: [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com).
- Vanmolkot F.H, Hoon J.N. (2010). Endothelial Function in Migraine: a Cross sectional Study. BMC Neurology. 10:119
- Wolf, M.E., Jagger, T., and Bazner, H. (2009). Changes in Functional Vasomotor Reactivity in Migraine with Aura. Cephalgia; 2009.
- Woods, R.P., Lacoboni, M., Mazziotta, J.C. (1994). *Bilateral Spreading Cerebral Hypoperfusion During Spontaneous Migraine Headache*. N Engl J Med 331: 1690.
- Zwetsloot, C.P., Caekebeke, J.F.V. (1993). *Lack of Asymmetry of Middle Cerebral Artery Blood Velocity in Unilateral Migraine*. In: Stroke; 24: 1335-1338.