



KEMENTERIAN PENDIDIKAN NASIONAL
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN

Sekretariat : Lantai 3 Gedung Laboratorium Terpadu
JL. PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM 10, Makassar. Telp. (0411)5780103, Fax (0411) 581431.
Contact person dr. Agussalim Bukhari, PhD, SpGK (HP 081241850858), email: agussalimbukhari@yahoo.com

REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK
Nomor : 094 /H4.8.4.5.31/PP36-KOMETIK/2012

Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, setelah melalui pembahasan dan penilaian, pada rapat tertanggal **14 Desember 2011**, telah memutuskan, protokol penelitian berjudul:

Analisis Reaktivitas Serebrovaskuler Penderita Migren dengan Aura dan Migren tanpa Aura Fase Interiktal dengan Pemeriksaan Sonografi Menggunakan Transcranial Doppler

dengan Peneliti Utama: **dr. Debby Veranico**

No. Register

U	H	1	1	1	1	0	3	0	1
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

yang diterima pada tanggal: **24 Nopember 2011**

Perbaikan diterima tanggal: **6 Februari 2012**

dapat disetujui untuk dilaksanakan di **RS Wahidin Sudirohusodo Makassar**.
Persetujuan Etik ini berlaku sejak tanggal ditetapkan sampai dengan batas waktu pelaksanaan penelitian.

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

Makassar, 8 Februari 2012

Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fak. Kedokteran Unhas

Ketua

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



Sekretaris

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

PERUBAHAN KADAR NITRIC OXIDE (NO) PLASMA SELAMA INDUKSI COLD PRESSOR TEST PADA PENDERITA MIGREN TANPA AURA FASE INTERIKTAL

Nitric Oxide (NO) Plasma Level Changes During Cold Pressor Test in Migraine Patient without Aura Interictal Phase

Angela Gracia Abadi¹, Yudy Goysal¹, Amiruddin Aliah¹, Muhammad Akbar¹, Ilhamjaya Patellongi², Mansyur Arif³

¹Bagian Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

²Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

³Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

ABSTRAK

Tujuan penelitian ini adalah menganalisis perubahan kadar *nitric oxide* (NO) plasma basal dan selama induksi *cold pressor test* (CPT) pada penderita migren tanpa aura fase interiktal dan kontrol. Desain penelitian ini adalah *studi eksperimental*, dilakukan sejak Januari 2012 sampai April 2012 di Rumah Sakit Jaury Akademis, dan diperoleh 20 penderita migren tanpa aura fase interiktal dan 14 kontrol sehat. Pengambilan darah vena dilakukan saat basal dan selama induksi CPT untuk melihat dan menilai perubahan kadar NO. Data dianalisis dengan menggunakan *independent T test* dan *paired T test*. Hasil penelitian menunjukkan kadar NO basal lebih tinggi secara bermakna pada kelompok migren tanpa aura fase interiktal ($93,65 \pm 20,46$) dibandingkan kontrol ($67,49 \pm 15,50$) dengan nilai $p=0,000$. Kadar NO selama induksi CPT lebih tinggi secara bermakna pada migren tanpa aura ($108,26 \pm 18,13$) dibandingkan kontrol ($80,94 \pm 13,68$) dengan nilai $p=0,000$. Perubahan kadar NO selama CPT bermakna pada kelompok migren tanpa aura ($p=0,005$) dan kelompok kontrol ($p=0,007$). Namun tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada perubahan kadar NO selama induksi CPT antara kedua kelompok ($p=0,506$). Didapatkan tanda hiperaktivitas jalur L-arginine-NO berupa kadar NO yang lebih tinggi secara bermakna pada migren tanpa aura fase interiktal dibanding kontrol. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada perubahan kadar NO selama induksi CPT antara kedua kelompok, menunjukkan respon NO terhadap stimulus simpatis pada migren tanpa aura fase interiktal sama dengan kelompok kontrol.

Kata kunci: migren tanpa aura fase interiktal, *nitric oxide* (NO), *cold pressor test* (CPT)

ABSTRACT

The objective of the research was to elaborate the change of the basal plasma NO content and during the cold pressor test (CPT) induction on the migraine patients without aura interictal phase and control. This was an experimental study research, conducted from January to April 2012 in the Jaury Academic Hospital, obtained 20 migraine patient without aura interictal phase and 14 healthy controls. Venous blood sampling was taken at the basal moment and during the CPT induction to perceive and assess NO level changes. Data were analyzed by using the *independent T and paired T test*. The research result indicates that the basal NO level is significantly higher on the migraine patients without aura interictal phase (93.65 ± 20.46) than the controls (67.49 ± 15.50) with the value of $p=0.001$. The NO levels during the CPT induction is significantly higher on the migraine patients without aura (108.26 ± 18.13) than the controls (80.94 ± 13.68) with the value of $p=0.000$. The NO level changes during the CPT is significant on the migraine without aura group ($p=0.005$) and the control group ($p=0.008$). However, there is no significant difference on the NO levels change during the CPT induction between both groups ($p=0.506$). The hyperactivity sign of the L-arginine-NO pathway is obtained in the form of significantly higher NO level on the migraine patients without aura interictal phase than the control. There is no significant difference on the NO level change during the CPT induction between both groups, it indicate that the NO response towards the sympathetic stimulus on the migraine without aura interictal phase is the same as the control group.

Keywords: migraine without aura interictal phase, nitric oxide (NO), cold pressor test (CPT)

PENDAHULUAN

Migren menempati urutan kedua terbanyak (29,5%) dari seluruh nyeri kepala primer setelah nyeri kepala tipe tegang. Namun migren menjadi penyebab pasien datang untuk berobat dan menduduki urutan ke-19 dari semua penyakit penyebab disabilitas di dunia ini (Lipton, 2006; Perkin D, 2002). Prevalensi migren pada orang dewasa adalah 10-12% setahun, laki-laki 6% dan perempuan 15-18%. Rasio migren tanpa aura berbanding migren dengan aura adalah 5 : 1 (Ropper A, 2005).

Migren adalah gangguan neurovaskular ditanda episode nyeri kepala rekuren, disfungsi sistem saraf otonom dan pada beberapa pasien tertentu disertai aura berupa gejala neurologis (Vanmolkot, Hoon 2010). Patofisiologi migren yang berkembang saat ini adalah teori neurovaskular, yaitu gabungan antara teori neurogenik dan vaskular. Teori ini menyatakan bahwa pada penderita migren terdapat keadaan hipereksibilitas. Bila otak terpapar lingkungan yang mencetuskan migren, akan terjadi perubahan neurokimia, aktivasi sistem trigeminovaskular, pelepasan peptida vasoaktif (substansi P, *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) dan neurokinin A), inflamasi neurogenik dan hiperaktivitas serebrovaskular (Cody, 2007; Moskowitz, 1993).

Dalam dekade terakhir, hipotesis neurogenik terjadinya migren menggeser teori vaskular, namun banyak studi mengaitkan migren dengan gangguan kardiovaskular, diantaranya stroke iskemik, penyakit jantung koroner, gangguan vasospastik, dan vaskulopati (Vanmolkot, 2010).

Salah satu substansi vasoaktif yang diduga berperan pada migren adalah *nitric oxide* (NO), yang merupakan salah satu zat vasodilator yang dilepaskan oleh endotel atau dari saraf perivaskular. Diduga kuat NO berpartisipasi dalam patogenesis migren, dimana sistem trigeminovaskular teraktivasi oleh NO. NO juga berperan sebagai mediator

pelepasan CGRP dalam menginduksi nyeri kepala (Akerman, 2002; Sjahrir, 2004). Pada penelitian-penelitian, didapatkan saat serangan nyeri kepala, kadar NO platelet lebih tinggi pada penderita migren daripada kelompok kontrol. Pada penelitian lainnya, dilakukan pemeriksaan pada penderita migren fase interiktal, didapatkan bahwa produksi NO basal lebih tinggi secara signifikan dibandingkan pada orang sehat. (Stirparo G, 2000)

Cold pressor test (CPT), suatu metode aktivasi sistem saraf simpatis sistemik sebagai induksi nyeri, telah banyak digunakan untuk mengevaluasi integritas sistem saraf otonom pada berbagai penyakit. Pada pemeriksaan ini tangan pasien dimasukkan kedalam air dingin selama 1-2 menit lalu dilakukan pemeriksaan beberapa kali tekanan darah dan nadi. (Mourot L, 2004) Metode induksi nyeri dengan CPT didasarkan terjadinya reaksi vasokonstriktor pada tangan yang didinginkan dan menimbulkan dampak sistemik termasuk sistem sirkulasi.

Adanya kadar NO sebagai vasodilator yang lebih tinggi pada penderita migren dan peran dari stimulasi simpatis sistemik melalui induksi CPT dalam mempengaruhi produksi induksi NO merupakan fenomena yang menarik bagi penulis untuk diteliti. Karena pengaruh kadar NO plasma terhadap patofisiologi migren fase interiktal masih jarang diteliti dan pentingnya pengetahuan tentang keterlibatan NO pada migren untuk pengembangan target pengobatan pada migren, maka perlu dilakukan penelitian tentang analisis perubahan kadar NO plasma selama induksi CPT pada penderita migren tanpa aura fase interiktal.

BAHAN DAN METODE

Lokasi dan Rancangan Penelitian

Penelitian dilaksanakan di RS Jaury Akademis, Makassar. Desain penelitian ini adalah *studi eksperimental*. Penelitian dilakukan dengan pengambilan

sampel darah vena 5 cc sebelum dan selama induksi CPT untuk mengukur kadar NO plasma.

Populasi dan Sampel

Populasi adalah semua penderita migren tanpa aura fase interiktal yang berobat ke RS Jaury Akademis Makassar, dan kontrol adalah orang yang tidak memiliki riwayat migren yang disesuaikan kelompok umur dan jenis kelaminnya dengan kelompok migren. Kontrol sebanyak 14 orang dan sampel migren tanpa aura fase interiktal sebanyak 20 orang diperoleh berdasarkan urutan masuk rumah sakit (*consecutive random sampling*).

Sampel yang dipilih adalah sampel yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu penderita migren tanpa aura fase interiktal, menyatakan tidak berkeberatan disertakan dalam penelitian dengan menandatangani surat pernyataan persetujuan oleh penderita.

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

Analisis data menggunakan dua analisis yaitu analisis univariat dan analisis multivariat. Analisis univariat digunakan untuk deskripsi data – data berupa distribusi frekuensi, nilai rata-rata dan standar deviasi. *Independent T test* sample untuk melihat perbandingan kadar NO antara kelompok migren tanpa aura dan kontrol. Analisis bivariat meliputi *paired T test* digunakan untuk menganalisis data berpasangan dengan variabel bebas yang berskala nominal dan variabel tergantung yang berskala numerik, data berdistribusi normal dan

varian yang sama. Kesimpulan bermakna bila $p \leq 0.05$

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1 memperlihatkan karakteristik pasien yang menjadi sampel. Distribusi usia rata-rata pada kelompok kontrol $32,50 \pm 9,55$, dan kelompok migren tanpa aura fase interiktal $32,90 \pm 6,88$. Berdasarkan jenis kelamin, kelompok kontrol laki-laki 3 orang (21,43%) dan perempuan 11 orang (78,57%). Pada kelompok migren tanpa aura laki-laki 6 orang (30%) dan perempuan 14 orang (70%).

Tabel 2 memperlihatkan perbandingan kadar NO basal lebih tinggi secara bermakna pada kelompok migren tanpa aura fase interiktal dibandingkan kontrol dengan nilai $p=0,000$, dimana kadar NO basal rerata kelompok migren tanpa aura adalah $93,65 \pm 20,46$, nilai ini lebih tinggi dibandingkan kadar NO basal rerata kelompok kontrol yaitu $67,49 \pm 15,50$. Selama induksi CPT juga diperoleh kadar NO lebih tinggi secara bermakna pada kelompok migren tanpa aura dibandingkan kontrol, dengan $p=0,000$. Kadar NO rerata selama induksi CPT pada kelompok migren tanpa aura adalah $108,26 \pm 18,13$, sedangkan pada kelompok kontrol yaitu $80,94 \pm 13,68$.

Tabel 3 memperlihatkan perubahan kenaikan kadar NO selama induksi CPT yang bermakna sebanyak 13,45 pada kelompok kontrol dengan nilai $p=0,007$. Perubahan kenaikan kadar NO selama CPT juga ditemukan bermakna pada kelompok migren tanpa aura sebanyak 14,61 dengan nilai $p=0,005$. Sedangkan pada perbandingan perubahan antara kelompok migren tanpa aura dengan kontrol, dengan menggunakan uji statistik *independent T test*, didapatkan perbedaan secara tidak bermakna antara kedua kelompok dengan nilai $p=0,506$

Tabel 1. Karakteristik Sampel pada Kelompok Migren Tanpa Aura fase Interiktal dan Kontrol

Kelompok	Migren Tanpa Aura (n= 20)	Kontrol (n= 14)
Usia rata-rata (SD)	32,90 ± 6,88	32,50 ± 9,55
Jenis Kelamin		
Laki-laki (%)	30	21,43
Perempuan (%)	70	78,57

Sumber: data primer
n: jumlah sampel

Tabel 2. Perbandingan kadar NO Basal dan selama induksi CPT pada Kelompok Migren Tanpa Aura fase Interiktal dan Kontrol

Variabel	Migren Tanpa Aura (n= 20)	Kontrol (n= 14)	<i>p</i>
NO Basal	93,65 ± 20,46	67,49 ± 15,50	0,001
NO CPT	108,26 ± 18,13	80,94 ± 13,68	0,000

n: jumlah sampel
p< 0.05

Tabel 3. Analisis Perubahan Kadar NO basal dan selama induksi CPT pada kelompok migren tanpa aura fase Interiktal dan kontrol

Kelompok	Basal	CPT	Perubahan	<i>p</i>
Migren Tanpa Aura (n= 20)	93,65±20,46	108,26±18,13	14,61 ^a	0,005
Kontrol (n= 14)	67,49±15,50	80,94±13,68	13,45 ^a	0,008

n= jumlah sampel

Keterangan: superskrip yang sama pada kolom yang sama berbeda secara tidak bermakna (p>0.05)

Penelitian ini dilakukan pada penderita migren tanpa aura fase interiktal yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 20 orang, dengan distribusi penderita migren jenis kelamin wanita lebih banyak (70%) dibanding pria (30%). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Nasution Irina dan Calandre dimana wanita menempati posisi terbanyak. Ada sekitar 28 juta penderita migren di Amerika Serikat, dimana 2/3 nya adalah wanita (Landy SH, 2003).

Berdasarkan umur, pada penelitian ini umur rerata yang didapatkan adalah 32,90 ± 6,88 tahun. Puncak prevalensi migren yaitu pada usia produktif antara usia 25 dan 55 tahun. Sebelum usia 12 tahun migren lebih lazim pada laki-laki daripada wanita. Namun setelah masa pubertas terjadi sebaliknya, migren lebih lazim terjadi pada wanita. Setelah usia 20 tahun perbandingan wanita dan laki-laki kira-kira 2:1. (Sjahrir H, 2008).

Pada penelitian ini ditemukan kadar serum NO basal lebih tinggi secara

bermakna pada kelompok migren tanpa aura fase interiktal dibandingkan kontrol. Hal ini sesuai dengan hasil studi yang dilakukan oleh D'amico dkk,2002, yaitu ditemukannya konsentrasi nitrit yang tinggi pada keadaan basal secara signifikan untuk kelompok migren tanpa aura dibandingkan kontrol. (D'amico dkk,2002).

Penemuan ini mendukung pada hasil studi oleh Gallai dkk,1996 yaitu terdapat peningkatan produksi NO dan cGMP pada sitosol platelet penderita migren pada keadaan basal dan saat distimulasi oleh kolagen. Hal ini dianggap menandakan bahwa jaras L-arginine-NO platelet tetap hiperaktif meski di luar serangan nyeri kepala. (Gallai dkk,1996)

Penemuan ini bertentangan dengan hasil studi yang dilakukan oleh Yilmaz dkk, 2007 yang menemukan bahwa selama periode bebas nyeri kepala tidak didapatkan perbedaan yang bermakna kadar nitrit dan nitrat platelet antara migren dan kontrol. (Yilmaz et al, 2007)

Pada penelitian oleh Thomsen, 1997 didapatkan bahwa NO berperan dalam mencetuskan nyeri kepala melalui NO donor glyceryl trinitrat (GTN) pada subjek orang sehat. Pada penderita migren mengalami nyeri kepala yang lebih berat dibandingkan dengan non-migren. Hal ini mungkin berkaitan dengan hipersensitif pada jalur NO-cGMP pada migren. Dibandingkan dengan kontrol, migren lebih sensitif terjadinya dilatasi arteri intrakranial terhadap GTN. NO berperan penting dalam regulasi serebrovaskular, dan vasodilatasi neurogenik dimediasi oleh saraf perivaskular melalui kerja NO. Saraf yang mengandung NO ditemukan pada serat saraf disekitar arteri intrakranial. Selain dari efek vaskular, NO juga berperan sebagai neurotransmitter pada sistem saraf pusat sebagai persepsi nyeri (hiperalgesia). NO juga berkontribusi dalam mengatur platelet dan saat diproduksi dalam jumlah banyak akan berkontribusi dalam

imunitas non-spesifik, respon inflamasi, dan neurotoksisitas. (Thomsen L.L, 1997)

NO berperan dalam regulasi aliran darah melalui kerja enzimatis *nitric oxide synthase* (NOS). NO dibentuk dari asam amino L-arginine melalui kerja enzimatis *nitric oxide synthase* (NOS). Terdapat tiga bentuk NOS yaitu eNOS, nNOS, dan iNOS. Pada kondisi basal di pembuluh darah, NO terus-menerus diproduksi oleh eNOS dan nNOS (Klabunde, 2008. Shukla et al 2001). iNOS distimulasi dari sitokin atau endotoksin, sedangkan eNOS dan nNOS distimulasi melalui peningkatan kalsium intraseluler. Stimulasi dari beberapa reseptor membran spesifik seperti glutamat, bradikinin, asetilkolin, histamin, endothelin-1, dan substansi P meningkatkan aktivitas eNOS dan nNOS. (Thomsen LL, 1997) Aktivasi eNOS menghasilkan peningkatan produksi NO di dalam sel endotel yang menyebabkan vasodilatasi. Pelepasan NO juga menurunkan agregasi dan perlekatan trombosit dan leukosit (Klabunde, 2008). Sedangkan nNOS ditemukan pada neuron sentral dan perifer. Pada level sistim trigeminal, nNOS mengkoordinasi produksi NO yang mengaktifasi pelepasan CGRP dari serat trigeminal dan mencetuskan vasodilatasi. (Akerman et al, 2002).

Selain perannya dalam mencetuskan vasodilatasi pembuluh darah dan patogenesis nyeri kepala pada penderita migren, NO juga memiliki efek protektor yaitu dengan menjaga homeostasis vaskular, mencegah adhesi dan agregasi platelet, dan menghambat migrasi leukosit serta proliferasi dan migrasi sel otot polos vaskular. (Brennan dan Charles, 2010)

Telah dibuktikan bahwa hiperagregasi platelet berperan penting dalam patofisiologi migren. Beberapa penelitian menemukan bukti secara tidak langsung peningkatan aktivasi platelet selama serangan migren dan periode bebas nyeri. Zeller dkk, 2004 meneliti

aktivasi platelet pada darah vena pada penderita migren dan didapatkan peningkatan aktivasi platelet dan agregasi platelet-leukosit yang bermakna pada penderita migren dibandingkan kontrol. (Zeller JA, 2004) Agregasi platelet menyebabkan produksi NO yang berguna untuk menghambat agregasi platelet. Penjelasan mengenai meningkatnya konsentrasi peroxynitrit bersamaan dengan produksi berlebih dari NO dan anion superoxide, ini dapat diakibatkan dari hiperagregasi platelet. (Yilmaz G, et al, 2007) Hiperagregabilitas trombosit adalah tanda pengiring dari sindrom migren, oleh karena itu hiperagregabilitas trombosit dapat pada migren dapat membantu menjelaskan insidens tinggi dari stroke dan penyakit jantung. (Abadi D, 1979)

Telah dikemukakan tentang keterkaitan tingginya kejadian stroke pada penderita migren fase iktal, diantaranya adalah vasospasme, hiperkoagulabilitas dan perubahan aliran darah terkait *cortical spreading depression*. Pada fase interiktal patofisiologi yang dianggap mendasari tingginya kejadian stroke adalah disfungsi endotel. (Gretchen, Tjientjen, 2009). Gretchen dkk, 2009 memperlihatkan tingginya aktivasi endotel, yang merupakan bagian dari disfungsi endotel pada penderita migren. (Bonetti dkk, 2003; Gretchen, 2009).

Terdapatnya disfungsi endotel ditandai dengan berkurangnya bioavailabilitas vasodilator dengan konsekuensi terganggunya reaktivitas vaskuler. NO merupakan salah satu vasodilator yang berperan dalam autoregulasi serebral. Respon autoregulasi dapat memprediksi terjadinya stroke pada penyakit serebrovaskular. (Ogasawara dkk, 2002).

Induksi CPT pada penelitian ini yaitu dengan menginduksi nyeri akan merangsang aktivasi simpatis secara sistemik sehingga meningkatkan tekanan arteri, denyut nadi, dan resistensi vaskular. (Mourrot L, Bouhadi M, Regnard J, 2007). Berdasarkan pada hasil

penelitian ini didapatkan perubahan peningkatan kadar NO yang bermakna selama induksi CPT baik pada kelompok migren tanpa aura maupun kontrol, namun tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada perbandingan perubahan antara kedua kelompok. Terdapat bukti bahwa pelepasan NO dari jaras parasimpatis berkontribusi pada vasodilatasi serebral selama hipertensi akut pada hewan percobaan. (Talman, 2007). Hal ini berkaitan dengan efek simpatis yang ditimbulkan pada stimulasi CPT akan meningkatkan tekanan darah dan nadi sehingga terjadinya peningkatan aliran darah yang cepat, darah akan bergesekan pada dinding pembuluh darah arteri dan arteriol (*shear force*) sehingga peningkatan aliran darah menstimulasi pembentukan NO (*flow-dependent NO formation*). (Guyton AC, Hall JE, 2006. Klabunde, 2008)

Produksi NO dari sel endotelial di stimulasi oleh berbagai mekanisme seperti *shear force* dan faktor humoral. Pembuluh darah secara konstan terpapar oleh tekanan darah, peregangan, dan *shear force*. Sel endotelial pembuluh darah bersentuhan langsung dengan darah dan secara konstan terpapar oleh *shear force*, yaitu gesekan pada permukaan dinding pembuluh darah per unit area oleh darah, yang mengalir secara konstan dalam pembuluh darah. Paparan sel endotelial terhadap *shear force* merangsang produksi NO dari eNOS, mekanisme molekular dimana *shear force* merangsang produksi NO masih belum jelas. *Shear force* merangsang produksi NO dari sel endotelial melalui dua fase berbeda; pertama fase peningkatan mendadak $Ca^{2+}/calmodulin$ dependent NO (berlangsung dari beberapa detik hingga 30 menit setelah rangsangan *shear force*), diikuti fase Ca^{2+} -independent (berlangsung selama *shear force* terjadi). *Shear force* menginduksi peningkatan transient kadar Ca^{2+} intraseluler bebas. Pada kondisi basal, eNOS berikatan dengan caveolin-1 di caveola dan dalam keadaan tidak aktif.

Saat adanya paparan peningkatan *shear force*, eNOS terlepas dari caveolin-1 dan berikatan dengan calmodulin, mengaktifkan aktivitas enzim eNOS. (Yong CB, Hanjoong J, 2003)

Walaupun pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada perbandingan perubahan kadar NO selama induksi CPT pada kedua kelompok, namun pada peningkatan dan kadar NO selama induksi CPT pada migren tanpa aura lebih tinggi. Hal ini dapat memberikan gambaran bahwa efek simpatis sistemik akan mempengaruhi produksi NO. Tingginya kadar NO selama induksi CPT pada kelompok migren tanpa aura menunjukkan bahwa rentannya kelompok migren tanpa aura terhadap pengaruh sistemik. Hal ini dapat mendukung hasil studi oleh Yetkin, yang menyatakan bahwa migren merupakan suatu manifestasi lokal dari kelainan vaskular sistemik. (Yetkin E, et al. 2007)

Temuan pada penelitian ini mendukung adanya hiperaktivitas pada mekanisme yang memproduksi NO pada keadaan basal. Menurut teori mekanisme migren oleh Olesen dan Goadsby, banyak faktor yang terlibat dalam patogenesis nyeri kepala vaskuler, diantaranya adalah faktor genetik, predisposisi lingkungan, biokimia, psikologis interiktal, faktor predisposisi, ekspresi nyeri, dan biokimia. (Goadsby, 2006)

Dengan ditemukannya kadar NO yang lebih tinggi pada migren tanpa aura fase interiktal saat basal dan selama induksi CPT, menunjukkan bahwa pada migren tanpa aura pada fase interiktal terdapat hiperaktivitas jalur L-arginine-NO basal interiktal dan adanya peran stimulus simpatis sistemik terhadap peningkatan produksi NO pada penderita migren tanpa aura yang dapat menjadi salah satu faktor predisposisi rentannya penderita migren tanpa aura mendapatkan serangan nyeri kepala.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kami menyimpulkan kadar NO plasma basal dan selama induksi CPT kelompok migren tanpa aura fase interiktal lebih tinggi secara bermakna dibandingkan kontrol. Perubahan kadar NO plasma basal dan selama induksi CPT bermakna pada kedua kelompok, namun tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada perubahan antara kedua kelompok. Perlunya penelitian lebih lanjut kadar NO pada sampel migren fase interiktal dan fase iktal untuk melihat kaitannya dengan derajat nyeri kepala pada penderita migren. Pemeriksaan NO dapat dipertimbangkan sebagai pemeriksaan penunjang pada penderita nyeri kepala yang berpotensi sebagai migren.

DAFTAR PUSTAKA

- Abadi D. (1979). Migraine, etiologi, terapi dan profilaksis. Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
- Akerman S, Williamson DJ, Kaube H, Goadsby PJ, (2002). Nitric oxide synthase inhibitors can antagonize neurogenic and calcitonin gene-related peptide induced dilation of dural meningeal vessels. *British Journal of Pharmacology* (2002) Vol. 137. 62 - 68
- Goadsby PJ. (2006). Pathophysiology of migraine. In: *Migraine and other headache disorder*. Taylor and Francis Group. New York: 81-90
- Guyton AC, Hall JE. (2006) *Local and Humoral Control of Blood Flow by the Tissues*. In *Textbook of Medical Physiology*, eleventh edition. Elsevier Saunders. Philadelphia.
- Klabunde RE, (2008). Cardiovascular Concepts, Nitric Oxide. In: [www.lippincottwilliamsandwilkins.BF011.htm](http://www.lippincottwilliamsandwilkins.com/BF011.htm). Last revised on 09/23/2008
- Lipton RB, Bigal ME. (2006). The epidemiology and impact of migraine. In: *Migraine and other*

- headache disorder. Taylor and Francis. New York: 23-34
- Moskowitz, M.A. 1993. *Neurogenic Inflammation in The Patophysiology and Treatment of Migraine*. In: Neurology 43:s16.
- Mourrot L, Bouhaddi M, Regnard J. (2004) Effects of the Cold Pressor Test on Cardiac Autonomic Control in Normal Subjects.
- Ropper, A., Brown, R. (2005). *Cerebrovascular Diseases*. In: Adams and Victor's Principles of Neurology. Eighth edition. McGraw-Hill Companies Inc. USA : 664.
- Ropper, A., Brown, R. (2005). *Headache and Other Craniofacial Pain*. In: Adams and Victor's Principles of Neurology. Eighth edition. McGraw-Hill Companies Inc. USA : 144-155.
- Sjahrir, H. (2004). *Patofisiologi Migren*. In: Nyeri Kepala. Kelompok studi Nyeri Kepala Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia. USU Press. Medan: 27-56.
- Sjahrir, H. (2005). *Konsensus Nasional II Diagnostik dan Penatalaksanaan Nyeri Kepala*. Kelompok Studi Nyeri Kepala Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI).
- Stirparo G, Zicari A, Favilla M, Lipari M, Martelletti P (2000). Linked activation of nitric oxide synthase and cyclooxygenase in peripheral monocytes of symptomatic migraine without aura patients. *Cephalalgia*. 2000 Mar;20(2):100-6.
- Thomsen, L.L.(1997) Investigations into the role of nitric oxide and the large intracranial arteries in migraine headache. In: *Cephalalgia*; 1997;17:873-95.
- Valmolkot FH, Hoon JN. (2010). Endothelial Function in Migraine: a Cross sectional Study. *BMC Neurology*; 10:119
- Yetkin E, Ozisik H, Ozcan C, et al. (2007). Increased dilator response to nitrate and decreased flow-mediated dilatation in migraineurs. *Headache* 2007;47:104-110.
- Yilmaz G, Surer H, Inan LE, Coskun O, Yucel D, (2007). Increased Nitrosative and Oxidative Stress in Platelet of Migrain Patients. *Tohoku J. Exp. Med.*,2007,211,23 – 30.
- Yong CB, Hanjoong J, 2003. Flow-dependent regulation of endothelial nitric oxide synthase: role of protein kinases. *American Journal Physiology* 285:C499-C508.
- Zeller JA, Frahm K, Baron R, et al. (2004) Platelet-leukocyte interaction and platelet activation in migraine: a link to ischemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:984-987.