

**KADAR MAGNESIUM SERUM
SEBAGAI FAKTOR RESIKO KEKAMBUHAN
PADA MIGREN TANPA AURA**

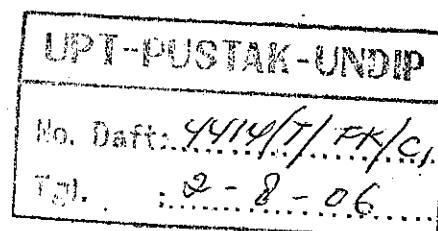


TESIS

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU PENYAKIT SARAF**

**Oleh :
HENDRO WIBOWO**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
BIDANG STUDI ILMU PENYAKIT SARAF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG 2005**



KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa , yang telah melimpahkan rahmat dan karuniaNya kepada kita semua sehingga saya dapat menyelesaikan seluruh tugas – tugas dalam rangka mengikuti spesialisasi di Bagian / SMF Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Dalam rangka melengkapi tugas tersebut , maka karya ilmiah ini dibuat sebagai karya akhir dalam menyelesaikan program pendidikan spesialisasi tersebut. Judul karya akhir saya adalah “ Kadar magnesium serum sebagai faktor resiko kekambuhan pada Migren Tanpa Aura “ , dimana dengan karya akhir tersebut saya berharap dapat memberikan sumbangan baik bagi masyarakat maupun pihak rumah sakit dalam penatalaksanaan penyakit migren.

Pada kesempatan ini , saya ingin menyampaikan terima kasih sebesar – besarnya kepada seluruh guru saya , yang telah memberikan kesempatan dan bimbingan kepada saya dalam menempuh pendidikan spesialisasi di bidang Ilmu Penyakit Saraf.

Pertama – tama ucapan terima kasih saya sampaikan kepada yang terhormat Bapak Prof. DR. Dr. Bambang Hartono, SpS(K) selaku Kepala Bagian / SMF Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr Kariadi Semarang yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk dapat mengikuti pendidikan spesialisasi.

Kepada yang terhormat Ibu Endang Kustiowati , SpS (K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf yang telah memberikan kesempatan dan bimbingan selama saya mengikuti pendidikan spesialisasi.

Kepada yang terhormat Bapak Dr.H. M. Naharuddin Jenie SpS (K) selaku pembimbing dalam penulisan karya ilmiah ini terutama dalam hal substansi penelitian , yang telah meluangkan waktu dan tenaga, memberikan bimbingan dan pengarahan sehingga karya ilmiah ini dapat terselesaikan.

Kepada yang terhormat Bapak Dr. H. Amin Husni SpS (K), MSc, selaku pembimbing metodologi penelitian yang tidak mengenal jemu dan selalu bersedia memberikan waktunya untuk memberikan petunjuk dan bimbingan sehingga karya ilmiah ini dapat terselesaikan .

Kepada yang terhormat Dr. Dani Rahmawati Sp.S, sebagai sekretaris Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr Kariadi Semarang, yang telah memberikan bantuan , bimbingan dan perhatian kepada saya dalam upaya menyelesaikan program pendidikan spesialis.

Kepada yang terhormat Bapak dan Ibu guru saya , Bapak Dr.M.Noerjanto Sp S (K) , Bapak Dr. Setiawan SpS (K), Bapak Dr, Wirawan SpS (K), Ibu Dr.M.I. Widiastuti SpS (K), MSc, Bapak Dr. Soetedjo SpS (K) , Bapak Dr. Dodik Tugasworo SpS, Bapak Dr. Aris Catur Bintoro SpS, Ibu Dr. Retnaningsih SpS, Bapak Dr. Hexanto Muhartomo SpS yang telah memberi bimbingan , motivasi, dan masukan ilmu selama saya mengikuti program spesialisasi.

Kepada Bapak Dekan FK UNDIP, Dr.Kabulrahman Sp KK (K), Bapak Direktur RSUP Dr Kariadi Semarang Dr H. Gatot Suharto Mkes MMR, saya ucapkan terima kasih telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti spesialisasi di bidang Ilmu Penyakit Saraf.

Serta kepada semua sejawat residen Ilmu Penyakit Saraf yang saya cintai, seluruh paramedis Bangsal dan Poliklinik Saraf dan juga kepada Bapak Sibud, Ibu Dwi Yuliasuti yang telah banyak membantu saya mengikuti pendidikan spesialisasi ini.

Ucapan terima kasih tak terhingga khusus kepada kedua orang tua saya yang telah memberikan banyak bantuan dan dorongan moril maupun materil untuk mencapai keberhasilan cita – cita saya.

Ucapan terima kasih saya yang tak terhingga kepada istri saya tercinta Endang Setyaningsih S.Sos yang telah dengan tulus dan penuh pengertian dan kesabaran telah banyak berkorban , memberi semangat dan dorongan sehingga penulisan karya ilmiah ini dapat terselesaikan serta kepada anak – anak saya M.Sinatrio Budi Wibowo , M. Nurkamal Aryo Wibowo , M. Naufal Satyo Wibowo yang seringkali ditinggal selama masa pendidikan.

Saya sadari bahwa karya ilmiah ini masih jauh dari sempurna , untuk itu saya mengharapkan saran – saran dari semua pembaca agar karya ilmiah ini dapat lebih sempurna.

Akhirnya pada kesempatan ini saya tidak lupa mohon maaf sebesar besarnya kepada semua pihak , bila ada selama dalam pendidikan maupun dalam pergaulan sehari hari ada tutur kata dan sikap saya yang kurang berkenan di hati. Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu melindungi kita semua.

Semarang, Juli 2005

Dr. Hendro Wibowo

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Kata pengantar	ii
Daftar isi	v
Halaman pengesahan	vii
Daftar tabel dan gambar	viii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar belakang.....	1
1.2. Rumusan masalah	2
1.3. Tujuan penelitian	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1. Definisi dan klasifikasi	4
II.2. Patogenesis.....	10
II.3. Kekambuhan migren.....	24
II.4. Biokimiawi migren	24
II.5. Magnesium.....	29
II.6. Penatalaksanaan	30
II.7. Kerangka Teori	35

BAB III METODE PENELITIAN.....	36
III.1. Kerangka Konsep	36
III.2. Disain Penelitian	36
III.3. Prosedur Penelitian	37
III.4. Subyek Penelitian	37
III.5. Hipotesis Penelitian.....	38
III.6. Identifikasi Variabel	38
III.7. Definisi Operasional.....	39
III.8. Analisa Data	40
BAB IV HASIL PENELITIAN	41
BAB V PEMBAHASAN.....	45
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	50
Daftar Pustaka	51
Lampiran	

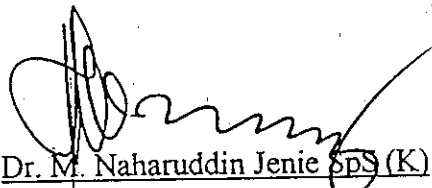
KADAR MAGNESIUM SERUM
SEBAGAI FAKTOR RESIKO KEKAMBUHAN
PADA MIGREN TANPA AURA

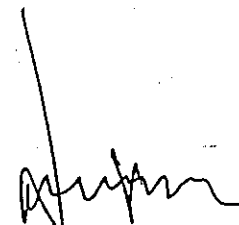
Oleh

HENDRO WIBOWO

MENYETUJUI

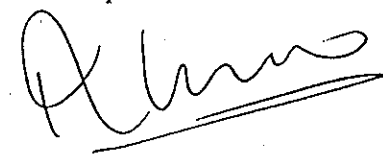
Pembimbing penelitian :


Dr. M. Naharuddin Jenie SpS (K)
NIP . 140 069 172

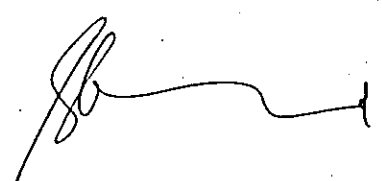

Dr. Amin Husni SpS (K).MSc
NIP . 130 529 449

Mengetahui :

Ketua Program Studi I.P Saraf
FK Undip/RSUP Dr Kariadi


Dr. Endang Kustiowati SpS (K)
NIP 140 161 149

Kepala Bagian/SMF I.P Saraf
FK Undip / RSUP Dr Kariadi


Prof. DR. Dr. Bambang Hartono SpS(K)
NIP . 130 671 411

DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

Tabel 1.	Perbedaan antara Migren Aura dan Migren Tanpa Aura.....	9
Tabel 2.	Distribusi penderita Migren Aura dan Migren Tanpa Aura berdasarkan frekuensi serangan	24
Tabel 3.	Kadar Magnesium normal pada serum	29
Tabel 4.1.	Karakteristik umum subyek penelitian	41
Tabel 4.2.	Distribusi faktor pencetus makanan penderita Migren Tanpa Aura yang kambuh dan tidak kambuh	43
Tabel 4.3.	Hubungan kadar magnesium dengan terjadinya kekambuhan penderita Migren Tanpa Aura	43
Tabel 4.4.	Hubungan kadar kalsium dengan terjadinya kekambuhan penderita Migren Tanpa Aura	44
Tabel 4.5.	Hubungan kadar kalium dengan terjadinya kekambuhan penderita Migren Tanpa Aura	44
Gambar 1	Teori vaskuler pada patofisiologi migren	11
Gambar 2	Teori neurogenik terjadinya migren klasik	14
Gambar 3	Proses kaskade pada patofisiologi migren.....	19

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

*• Ceb. Migren di NPOK.
→ dari dr. pascia / ter 2
membuat*

Sulit Menentukan prevalensi yang tepat dari migren dalam masyarakat, mengingat tidak semua penderita berobat ke dokter. Bille melaporkan insidensi nyeri kepala pada 9000 anak (murid sekolah) yang berusia antara 7 sampai 15 tahun, dengan fokus pada nyeri kepala migren. Pada usia 7 tahun, 40% anak pernah mengalami nyeri kepala. Pada usia 15 tahun angka tersebut naik menjadi 75%. Di Amerika Serikat didapatkan 4 penderita dari tiap 100 penduduk.^(1,2)

Di RS Dr. Kariadi Semarang 1982, dilaporkan penderita nyeri kepala di poliklinik saraf : 16,3% merupakan penderita dengan sindroma migren. Dari jumlah tersebut 40% kasus (71,43%) merupakan migren tanpa aura dan 16 kasus (28,57%) migren dengan aura.⁽³⁾

Klasifikasi dan deskripsi migren yang sering dipergunakan sekarang adalah yang dikeluarkan "Internasional Headache Society" (IHS, 2004). Menurut IHS ada 6 jenis migren. Diantara 6 jenis migren tersebut, migren tanpa aura adalah jenis migren yang sering dijumpai.⁽⁴⁾

Teori-teori dasar yang menjelaskan patofisiologi migren ada bermacam-macam, diantaranya teori vaskuler, teori neurogenik, teori cortical spreading depression, teori trigeminovaskuler dan teori mengenai kaskade migren.^(5,6)

Pada migren perlu diketahui beberapa faktor yang merupakan pencetus, yaitu : makanan, iklim, tidur, serta beberapa faktor lain. Selain itu ada beberapa zat vasoaktif seperti serotonin dan elektrolit, yaitu : magnesium, kalsium dan kalium yang merupakan faktor berpengaruh pada migren.^(5,6,7)

~~Pada~~ penderita migren mempunyai kadar ion Mg intrasel pada otak yang lebih rendah dibanding kontrol. Pada saat serangan migren kadar ion Mg turun.⁽⁸⁾ Gallai dan kawan-kawan (1993) melaporkan bahwa kadar ion Mg pada darah penderita migren dengan aura dan tanpa aura pada periode interiktal mempunyai kadar yang lebih rendah dibanding dengan orang normal. Kadar ion Mg yang rendah pada darah dapat menunjukkan adanya penurunan ion Mg pada otak penderita migren.⁽⁹⁾

1.2 Masalah

Bertolak dari uraian di atas dirumuskan masalah : Apakah kadar Mg serum yang rendah pada saat serangan migren; merupakan faktor resiko terjadinya kekambuhan pada migren tanpa aura.

1.3 Tujuan Penelitian

Umum : Mengetahui peran elektrolit magnesium, kalsium dan kalium terhadap terjadinya kekambuhan Migren Tanpa Aura.

Khusus : 1. Mendeskripsikan kadar magnesium, kalsium dan kalium elektrolit pada saat serangan migren tanpa aura.

2. Membuktikan bahwa kadar magnesium dalam serum yang rendah saat serangan migren tanpa aura merupakan faktor untuk terjadinya kekambuhan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

11.1. Definisi dan Klasifikasi

Pada 20 Februari 2004 “ Research Group on Headache” dari HIS World Federation of Neurologi “, membuat deskripsi dan klasifikasi yang baru dari HIS 2004 dalam Konggres di Florence (Italia). Batasan atau deskripsi dan klasifikasi migren dari HIS 2004 adalah ⁽¹⁰⁾ :

1. Migren tanpa aura.

Adalah nyeri kepala idiopatik, berulang dengan lama serangan 4 sampai 72 jam (tidak diobati atau diobati tidak berhasil). Karakteristik khas berupa lokasi unilateral, kualitas berdenyut, intensitas sedang atau berat, bertambah berat dengan aktifitas fisik, disertaimual, fotofobia dan fonofobia. Sebelumnya disebut migren umum atau hemikrania simplek. Dahulu disebut “common migraine” merupakan bentuk migren yang banyak dijumpai. Menurut Rasmussen 16% penderita didahului gejala “premonitory” dan 90% mempunyai factor pencetus. Hal yang yang dapat membedakan dengan migren jenis lain adalah seringnya serangan migren dalam satu bulan dapat terjadi 1-4 kali serangan. Kadang-kadang sulit dibedakan dengan nyari kepala tegang, terutama bila serangannya lama dan disertai gejala iritabilitas dan kecemasan yang mencolok. Nyeri kepala tegang tersebut bukan bagian dari migren tetapi merupakan reaksi sekunder. Jenis ini paling sering menimbulkan dampak social dan ekonomi.

Untuk menegakkan diagnosis migren tanpa aura digunakan criteria HIS 2004 sebagai berikut :

- A. Minimal ada 5 kriteria yang memenuhi B – D.
- B. Serangan berlangsung 4 – 72 jam (tanpa pengobatan atau diobati tanpa hasil).
- C. Minimal ada dua karakteristik dibawah ini :
 - 1. Unilateral.
 - 2. Berdenyut.
 - 3. Intensitas sedang atau berat (menghambat atau menghentikan aktivitas sehari-hari)
 - 4. Bertambah berat dengan naik tangga atau aktivitas fisik serupa.
- D. Selama nyeri kepala harus ditemukan salah satu di bawah ini :
 - 1. Mual dan atau
 - 2. Muntah
 - 3. Fonofobi
 - 4. Fotofobi
- E. Tidak dikarenakan penyakit organik

2. Migren dengan aura.

Adalah kelainan idiopatik berulang, dengan manifestasi gejala-gejala neurologik yang kelainannya dapat dilokalisasikan di korteks serebri atau batang otak, biasanya timbul secara bertahap dalam waktu 5-20 menit dan berakhir kurang dari 60 menit. Nyeri kepala, rasa mual, dan atau fotofobia biasanya berlangsung mengikuti gejala neurologik secara langsung atau

setelah interval kurang dari 1 jam. Fase nyeri kepala ini berlangsung 4-72 jam, atau dapat pula tidak ada.

Sebelumnya disebut : migren klasik, migren oftalmik, migren hemiplegi, migren afasia, migren komplikata. Migren ini merupakan jenis migren kedua yang sering dijumpai di klinik dengan prevalensi 10-15% dari seluruh sindroma migren. Intensitasnya tidak seberat migren tanpa aura. Gangguan visual merupakan fenomena aura paling sering (90%).

3. Migren oftalmoplegi.

Adalah serangan nyeri kepala berulang disertai paresis satu atau lebih saraf kranialis untuk mata tanpa adanya lesi intrakranial.

Jarang ada riwayat keluarga pada migren jenis ini. Nyeri kepala berlangsung beberapa jam di daerah retro orbital diikuti oftalmoplegi dapat berlangsung 3 – 4 hari sampai satu bulan. Paling sering terjadi paresis N III (90%) disusul paresis N VI, paresis N IV jarang terjadi. Sangat jarang terjadi oftalmoplegi totalis. Patogenesis masih kontroversi, diduga adanya kompresi atau iskemik dari N III. Distensi arteri karotis dengan dinding pembuluh darah yang kaku dan edematus dapat menekan N III, N IV, N VI.

4. Migren Retina.

Adalah serangan skotoma atau buta monokuler yang berulang, berlangsung kurang dari 1 jam, dengan atau tanpa nyeri kepala.

5. Sindroma periodik pada masa anak-anak yang dapat merupakan prekursor atau menyertai migren.

Dahulu disebut migren ekuivalen, jenisnya :

- a) vertigo paroksismal benigna pada masa anak-anak (Benign paroxysmal vertigo of childhood), ditandai serangan vertigo singkat pada anak-anak sehat disertai ansietas, nistagmus dan muntah. Pemeriksaan neurologik dan EEG dalam batas normal. Basser (1964) melaporkan serangan terjadi pertama kali pada usia 8 tahun, serangan berulang setiap 6 – 8 minggu. Pada tes kalori ada gangguan vestibuler unilateral dan bilateral. Serangan akan berhenti spontan setelah beberapa bulan atau tahun.⁽¹¹⁾
- b) Hemiplegi berpindah-pindah sisi pada masa anak-anak (alternating hemiplegi of childhood), kelainan ini berupa serangan hemiplegi pada bayi yang berulang melibatkan pada kedua sisi tubuh. Ada fenomena paroksismal lainnya berupa serangan tonik, distonia, korea atetosis, nistagmus, yang kesemuanya dapat berkaitan dengan hemiplegi. Didapatkan adanya gangguan mental dan kelainan neurologi. Terjadi pertama kali pada umur sebelum 18 bulan.⁽¹¹⁾

6. Komplikasi-komplikasi Migren

a) Status migren

Serangan migren dengan fase nyeri kepala lebih dari 72 jam, mendapat pengobatan atau tidak, dengan interval bebas nyeri kurang 4 jam (tidak termasuk tidur).⁽¹¹⁾

Memerlukan perawatan rumah sakit untuk mengurangi dehidrasi dan sakit kepala. Serangan dapat berakhir dalam beberapa minggu dan sulit untuk mengatasinya.

b) Infark Migren

Dahulu disebut migren komplikata. Adalah keadaan satu atau lebih gejala aura yang tidak sepenuhnya hilang dalam waktu 7 hari dan atau didapatkan infark iskemik pada konfirmasi pemeriksaan neuroimaging.⁽⁷⁾ Insidensi sangat rendah; biasanya jenis migren ini terjadi setelah lama menderita migren dengan aura.

Patogenesis belum diketahui sampai sekarang, tetapi faktor hiperaglutinasi dan hiperviskositas mempunyai peran penting. Broderick dan Swanson (1987), selama 4 tahun diantara 5000 pasien migren, didapatkan 20 pasien terkena stroke, 2 pasien stroke ulang setelah 7 tahun kemudian, 14 pasien penyembuhan dengan gejala sisa, dan 4 pasien sembuh sempurna. Adanya oligemia berkepanjangan merupakan predisposisi terjadinya stroke iskemik pada daerah asal timbulnya aura. Migren dengan aura akan meningkatkan resiko terjadinya stroke iskemik tanpa adanya faktor resiko lain.⁽¹²⁾

Perbedaan antara Migren Tanpa Aura dan Migren dengan Aura.⁽¹⁰⁾

Dalam klasifikasi nyeri kepala menurut International Headache Association (IHS) definisi migren tanpa aura (MTA) dan migren dengan aura (MA) dibedakan oleh kriteria diagnostik. Perbedaan tersebut menimbulkan kontroversi apakah MTA dan MA berbeda atau merupakan

subtipe dari kelainan yang sama. Secara klinis keduanya dapat dibedakan dari ada dan tidak adanya gejala aura, gejala aura terjadi secara simultan dengan penurunan aliran darah otak, sedangkan pada MTA aliran darah otak normal. Selanjutnya pada fase nyeri terjadi dilatasi dari arteri serebri media baik pada MTA maupun MA. Hal tersebut menunjukkan bahwa patogenesis MA dan MTA pada fase awal berbeda tetapi hampir serupa pada fase nyeri.

Tabel 1. Perbedaan antara MA dan MTA. ⁽¹³⁾

	MTA	MA
1. Prevalensi	14,7%	7,9%
2. Rasio laki2:Perempuan	1 : 2,2	1 : 1,5
3. Usia saat onset	Sesuai kurva normal (Unimodal)	Kurva dengan dua puncak (bimodal)
4. Sensitifitas terhadap hormon wanita:		
- migren menstruasi	24,8%	8,1%
- Onset migren dan menarche sama	64,3%	0
- Migren ovulasi	3,6%	6,6%
5. Sensitifitas terhadap sinar terang	(-)	>>
6. Pola keluarga	Jarang	Sering
7. Frekuensi serangan	Sering	Jarang
8. Lama serangan	Panjang	Pendek
9. Penurunan CBF	(-)	(+)

II.2. PATOGENESIS

II.2.1. Teori Migren

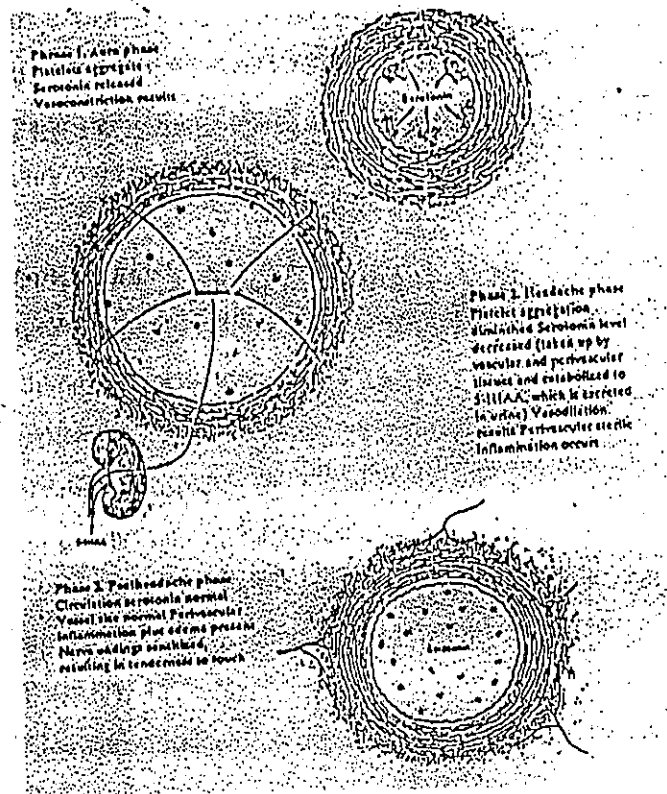
Berbagai teori telah dikemukakan untuk menerangkan patogenesis migren, namun sampai sekarang belum ada kesepakatan yang pasti.

Beberapa teori antara lain:

II.2.1.1. Teori Vaskuler

Teori Wolff: migren disebut sebagai nyeri kepala vaskuler, dimana gangguan primer pada pembuluh darah terjadi vasospasme yang bersifat lokal dan reaksi hiperemik sehingga pembuluh-pembuluh darah di otak dan kepala mengalami vasokonstriksi pada fase awal dan kemudian vasodilatasi.

Siklus ini dimulai dengan peningkatan kadar norepinefrin dalam plasma, sehingga menyebabkan platelet beragregasi dalam pembuluh darah otak. Platelet ini melepaskan serotonin yang dapat menyebabkan konstiksi arteri maupun dilatasi kapiler. Arteri-arteri tersebut pertama-tama pada satu sisi kepala berkonstriksi menyebabkan iskemia sehingga menimbulkan gejala aura berupa gangguan visual, rasa tebal atau kelemahan pada satu sisi tubuh. Platelet yang beragregasi ini juga melepas neurokinin-neurokinin yang mensensitisasi reseptor nyeri di dinding pembuluh ekstrakranial. Hal ini menerangkan mengapa skalf dan leher sering menjadi nyeri selama dan setelah serangan migren^(13,14).



Gambar 1. Teori Vaskuler pada patofisiologi migren

Diambil dari : Jenie MN : Nyeri kepala dan wajah. Dalam Hadinoto S, dkk. Nyeri Kepala pengenalan dan tatalaksana. Balai Penerbit UNDIP, 1996: 53:81⁽¹³⁾

II.2.1.2. Teori trigeminovaskuler

Teori trigeminovaskuler oleh Moskowitz menyatakan adanya jaras yang menghubungkan ganglia trigeminalis dan pembuluh darah serebral akan membentuk sistem trigeminovaskular. Ganglia trigeminalis merupakan struktur sensorik umum utama pada pembuluh darah yang membentuk sirkulus Willis. Saraf sensoris di sekitar sirkulus Willis banyak mengandung substansi P (SP), neurokinin A (NKA), calcitonin gen related peptid (CGRP) dan prostaglandin, mediator-mediator ini

berperan dalam proses terjadinya inflamasi neurogenik. Saraf trigeminalis dapat diaktifkan pada tiap titik sepanjang perjalanannya, mulai dari perivaskuler sampai di daerah sentral pada batang otak, yang diduga karena proses *spreading depression*. Stimulasi dari saraf sensorik trigeminus akan melepaskan neuropeptida substansi P, CGRP dan neurokinin A yang menyebabkan inflamasi neurogenik, peningkatan permeabilitas vaskuler, dilatasi pembuluh darah, ekstrasvasi plasma dan kerusakan platelet sehingga terjadi nyeri kepala migren. Goadsby dan Edvinsson, 1992 menyatakan bahwa level dari substansi vasodilator CGRP pada pembuluh darah jugular akan meningkat selama nyeri kepala dan kembali normal setelah nyeri kepala^(14, 15, 16).

II.2.1.3. Teori Neurogenik

Pada hipotesis neurogenik, perubahan-perubahan aliran darah otak yang menyertai migren dianggap sekunder terhadap gangguan neurotransmitter di otak. Gangguan ini menyebabkan migren dan menjadi sumber dari nyerinya. Pembuluh darah otak hanya merupakan korban gangguan neurogenik, bukan sumber penyakitnya⁽¹³⁾.

Pembuluh darah otak diinervasi oleh serabut yang mengandung noradrenalin dan 5HT (5 Hydroxy Tryptamin) dari batang otak (lokus servleus, nukleus rafe).

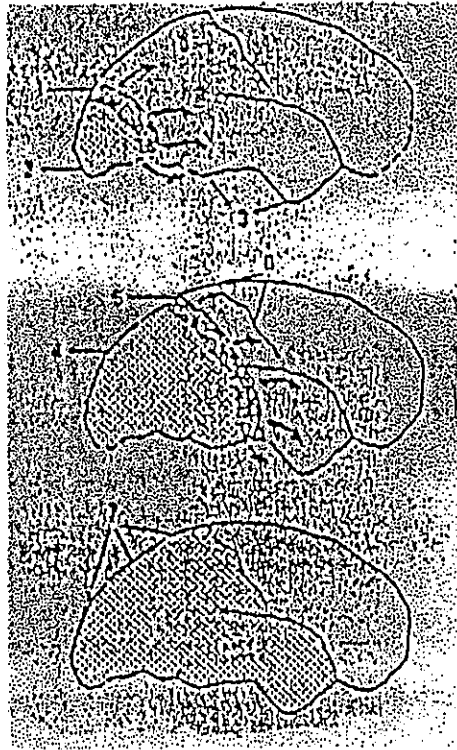
Rangsangan pada inti batang otak tersebut menyebabkan perubahan vaskuler (vasokonstriksi). Perubahan yang fluktuatif pada

nuklei batang otak tersebut merupakan reaksi terhadap faktor di lingkungan yang bermacam-macam.

II.2.1.4. Teori "Cortical Spreading Depression"

Leao dan Morrison (1945), menyatakan, bahwa Cortical Spreading Depression (CSD) mungkin terlibat dalam patofisiologi migren atas dasar persamaan dalam kecepatan dari kemajuan skotoma migren dengan CSD. Perubahan dalam aliran korteks otak pada serangan migren klasik menyebar dalam cara dan kecepatan yang sebanding serangan CSD sebagai mekanismenya. Hipotesis saat ini serangan migren klasik dicetuskan oleh CSD yang berasal dari bagian posterior otak. CSD maju ke depan dengan kecepatan 2-3 mm/detik, menyebabkan aura dan penurunan aliran darah korteks otak dalam jangka panjang. CSD ditemukan oleh Leao dalam korteks otak kelinci. Leao mengamati aktifitas neuronal yang berlangsung terus menerus dalam korteks otak kadang-kadang menjadi padam sama sekali selama periode satu menit, dan depresi ini akan menyebar sangat lambat menyeberangi daerah korteks yang luas. Ternyata CSD disertai suatu potensial negatif yang besar dalam jaringan yang terkena, dan terjadi shift yang sangat substansial menyeberangi membran sel. (13,15,17).

Olesen (1981) meneliti pada penderita migren aura terjadi penurunan aliran darah otak yang dimulai pada regio oksipital dan menyebar ke anterior seperti gelombang "spreading depression" menyeberangi kortek dengan kecepatan 2-3 mm/menit.



Gambar 2 : Terjadinya migren klasik, Teori Neurogenik : Hipotesis
Cortical Spreading Depression (CSD)

Diambil dari : Jenie MN : Nyeri kepala dan wajah. Dalam Hadinoto S, dkk.
Nyeri Kepala Pengenalan dan Tatalaksana. Balai Penerbit UNDIP, 1996: 49:82⁽¹³⁾

Keterangan gambar:

1. Permulaan serangan migren klasik, CSD muncul pada kutub oksipital menyebar ke anterior pada sebelah lateral, mesial, ventral dari sisi otak. Pada CSD ketidakseimbangan ion dan metabolik sepiintas akan menyebabkan gangguan fungsi sel saraf, perubahan aliran darah dan gejala fokal.
2. Setelah CSD, aliran darah kortikal berkurang 20 – 30% selama 2-6 jam.
3. Aliran darah yang terlibat CSD tetap normal.

klinik menyatakan bahwa serangan migren melibatkan sembilan tahapan, beberapa tahapan terjadi berurutan sedangkan yang lain terjadi secara bersamaan. Kemungkinan pada beberapa pasien didapatkan variasi pada tahap awal dan variasi dari satu serangan ke serangan lainnya pada pasien yang sama. Tahapan ini meliputi :

1. Fase awal

Lokasi dan sifat awal dari neurokimiawi migren belum diketahui, meskipun gejala prodromal (euforia, depresi) dan gejala vegetatif (mengidam makanan, retensi cairan) yang timbul beberapa jam sebelum serangan menunjukkan lokasinya pada daerah subkortikal atau limbik.

2. Kejadian kortikal

Terjadi pada migren aura, yang menonjol adalah gejala neurologik yang menunjukkan lokalisasi di korteks serebri. Gejala klinik yang bersifat menyebar lambat dan penurunan aliran darah otak dijumpai selama migren aura dimana perhatian difokuskan pada "spreading depression" (SD) yang kemungkinan merupakan patofisiologinya. Penting peranan ion H dan K, faktor metabolik seperti asam arakhidonat yang dilepaskan oleh SD, dapat mengaktivasi neuron prevaskuler nosiseptif. Penelitian terbaru menunjukkan pada binatang SD dapat mengaktivasi sistem nyeri darah dan autonom.

3. Faktor pembuluh darah dan autonom

Meningen dan pembuluh darah meningen merupakan struktur intrakranial peka nyeri utama, banyak mengandung serabut nosiseptik, parasimpatis dan simpatis. Penderita migren dengan aura, serangan dapat disebabkan bahan kimia eksogen (misal makanan yang mengaktifkan serabut nosiseptif pada pembuluh darah). Pada penderita migren terdapat abnormalitas sistem simpatis parasimpatis, sehingga stimulasi pada ganglion sphenopalatina pada tikus menyebabkan peningkatan ekstravasasi dura. Hal serupa dapat terjadi setelah stimulasi ganglion trigeminal. Penelitian terbaru membuktikan bahwa valproat memodulasi inflamasi neurogenik.

4. Aktivasi aferen primer

Serabut nosiseptif pada vasa meningen berasal dari sel pada ganglion trigeminal melewati saraf ke V. Aktivasi neuron aferen trigeminal menyebabkan dua kejadian pada kaskade.

5. Pelepasan neuropeptid vasoaktif

Dari terminal saraf sensorik dilepaskan mediator pada proses inflamasi neurogenik yaitu: SP, NKA, CGRP. Pada hewan pengukuran kadar SP, NKA, CGRP pada sinus jugularis dilaporkan meningkat selama serangan migren. Akibat pelepasan neuropeptid, timbul respon yaitu: kebocoran plasma dan protein plasma dari pembuluh darah kecil ke jaringan sekitar, vasodilatasi, aktivasi mast sel, respon neurogenik inflamasi / N I: respon ini bersifat maladaptif,

bila terjadi pada meningen dapat merubah sensitifitas serabut perivaskuler menyebabkan stimulasi normal diterima sebagai nyeri.

6. Transmisi melalui saraf trigeminal

Proses ini akan mengaktivasi serabut aferen meningen menghantarkan informasi nosiseptif melalui ggl trigeminal dan kemudian ke nukleus trigeminal di medula khususnya nukleus kaudalis.

7. Integrasi pada nukleus kaudalis trigeminal (TNC)

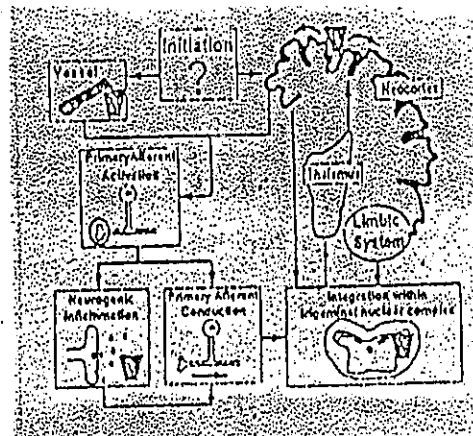
Pada TNC sinap serabut aferen primer dan sinyal nosiseptif dimodulasi oleh interneuron dan sistem inhibisi desenden. Aktivasi dalam TNC dapat diperiksa secara tak langsung dengan teknik imunohistokimia saat aktivasi neuron sekunder dalam TNC melepaskan gen efos. Pelepasan efos merupakan tanda khas aktivasi neuron fungsional, dan terlihat pada lamina I, II Medula spinalis kuning setelah stimulasi nyeri perifer.

8. Proyeksi rostral dari TNC

Dari TNC, proyeksi neuron sekunder ke nukleus pontin parabrachial dan serebelum dan juga talamus ventrobasal, posterior dan medial. Dari rostral batang otak informasi nyeri ditransmisikan ke area otak lain seperti area limbik yang berperan pada emosi dan respon vegetatif nyeri.

9. Nyeri sampai di korteks somatosensori dan frontal

Proyeksi berasal dari talamus ventrobasal dan naik ke korteks somatosensori untuk melokalisasi dan membedakan nyeri. Proyeksi talamus medial ke korteks frontal mengatur aspek afektif dan motivasi nyeri.



Gambar 3 : Proses kaskade pada patofisiologi migren

Diambil dari : Cutrer FM : Moskowitz : Possible mechanism of valproate in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1997; 17:93-100⁽¹⁹⁾

II.2.2. Faktor Pencetus Terjadinya Migren

II.2.2.1. Faktor Hormonal:

Perubahan hormonal (ekstrogen dan progesteron) pada wanita selama siklus menstruasi dapat berpengaruh terhadap serangan migren, timbulnya serangan beberapa saat sebelum, selama dan sesudah menstruasi. Prevalensi serangan migren yang berkaitan dengan menstruasi dari hasil peneliti sangat bervariasi, berkisar antara 4% - 73%. Mac Gregor meneliti 55 penderita migren selama 3 siklus menstruasi,

frekuensi serangan meningkat sejak dua hari sebelum menstruasi dan mencapai puncak pada dua hari pertama menstruasi. Menurut Mac Gregor, migren menstruasi adalah serangan migren yang terjadi 2 hari sebelum menstruasi sampai 2 hari pertama menstruasi, di luar kurun waktu tersebut tidak terjadi serangan. Menurut Facchinetti, migren menstruasi adalah serangan migren yang terjadi antara 2 hari sebelum menstruasi dan 3 hari setelah menstruasi. ⁽¹⁰⁾

Migren menstruasi terjadi secara regular selama atau sesudah kadar estradiol dan progesteron turun ke tingkat paling rendah, menimbulkan dugaan serangan migren dapat dicetuskan oleh keadaan withdrawl dari estrogen/progesteron/kedua-duanya. Kemungkinan lain karena ratio abnormal estrogen dan progesteron. Menstruasi menyebabkan nilai ambang migren menjadi rendah, diduga ada hubungan antara estrogen dan neurotransmitter, terutama katekolamin, noradrenalin, dopamin dalam mekanisme terjadinya serangan. ⁽¹⁰⁾

Menurut Whitty (1966) yang dikutip oleh Lane menyatakan bahwa pada wanita yang mendapat pil kontrasepsi kombinasi (estrogen dan progesteron) serangan migren hanya timbul pada minggu bebas pil, dimana kadar estrogen saat itu rendah. Pemberian pil kontrasepsi yang berisi estrogen dosis teinggi umumnya akan menimbulkan serangan ⁽⁶⁾.

Soinerville menyatakan, tujuh puluh persen penderita migren mengalami perbaikan selama kehamilan sampai kelahiran. Migren pada umumnya mengalami perbaikan sesudah menopause dimana kadar

estrogen rendah. Dapat disimpulkan bahwa migren dapat dicegah dengan menstabilkan kadar estrogen dalam kadar statis tinggi seperti kehamilan atau statis rendah seperti keadaan menopause⁽⁶⁾.

II.2.2.2. Kelelahan fisik dan mental

Pada beberapa pasien, timbulnya serangan secara temporal berhubungan dengan kelelahan, yang disebabkan kegiatan fisik lama atau mental dan pekerjaan yang menggunakan pikiran. "Weekend headache": pasien yang timbul serangan walaupun dalam keadaan stress (mengerahkan kemampuan fisik dan pikirannya), setelah stress hilang atau rileks baru timbul nyeri kepala. Hal ini disebabkan oleh terjadinya vasodilatasi setelah vasokonstriksi akibat stress⁽¹²⁾.

II.2.2.3. Faktor emosi

Tiga puluh sampai delapan puluh persen timbulnya serangan karena faktor emosi: depresi, stress, ansietas, frustrasi, kemarahan, ketakutan, dan kegelisahan.⁽¹²⁾

II.2.2.4. Iklim

Perubahan cuaca, awal musim panas yang kering, perubahan tekanan udara dapat menimbulkan serangan. Sulit menentukan apakah serangan disebabkan secara langsung oleh perubahan iklim atau sekunder akibat kelelahan.⁽⁶⁾

II.2.2.5. Pengaruh makanan dan minuman

Terlambat makan (hipoglikemi) akan merangsang produksi noradrenalin, sehingga dapat menimbulkan serangan migren. Maratos-Wilkinson (1982) yang dikutip oleh Lazuardi melaporkan sebanyak 35% penderita mengeluh akan perasaan lapar sebelum timbul serangan. Hal ini sering terlihat pada masa pertengahan (midmorning-midafternoon), dimana kadar gula darah menurun kurang dari 65 mg% atau penurunan gula darah lebih dari 75% dalam 1 jam pada tes toleransi glukosa 5 jam. (12)

Selby (1983) menyatakan bahwa makanan tertentu misal coklat, jeruk, makanan berlemak dapat mencetuskan serangan pada 25% penderita. Juga dilaporkan keju, tomat, bawang, nanas dapat mencetuskan serangan pada penderita yang sensitif. Pada pasien "dietary migren" kemungkinan didapatkan defisiensi enzim tiramin-o-sulfatase, sehingga kandungan tiramin yang tinggi pada makanan tertentu (misal keju) dapat mencetuskan serangan. (2). Di Indonesia makanan sering mencetuskan serangan adalah pisang karena banyak mengandung serotonin. (13)

II.2.2.6. Rangsangan sensorik khusus (special sensory)

Sebagian penderita serangan dapat dicetuskan oleh cahaya berkilau, berkedip-kedip, suara atau bau-bauan yang merangsang. Pengaruh cahaya yang berkilauan atau berkelip-kelip terhadap serangan migren mekanismenya belum jelas.

II.2.2.7. Tidur

Tidak jarang serangan migren dapat membangunkan pasien ketika sedang tidur. Timbulnya nyeri kepala ada hubungannya dengan fase REM (rapid eye movement), saat itu terjadi penurunan kadar 5 HT dan noradrenalin dalam darah mengakibatkan timbulnya serangan. Tidur lebih lama ataupun kurang tidur dapat menimbulkan serangan. ⁽⁶⁾

II.2.2.8. Trauma

Benturan kepala dapat menimbulkan gejala migren klasik pada anak-anak. Trauma ringan kepala dan kerusakan pembuluh darah karena laserasi kulit kepala atau oleh trauma tumpul diduga menyebabkan kerusakan pleksus simpatikus periarterial, mengakibatkan terganggunya ikatan noradrenalin pada lapisan adventitia arteri dan berakibat meningkatkan kepekaan nyeri terhadap keadaan dilatasi. ⁽¹⁵⁾ Mattews melaporkan pemain sepak bola yang melakukan sundulan kepala, menyebabkan penglihatan gelap beberapa menit diikuti sakit kepala, disebut "footballer's migraine". ⁽⁶⁾

II.2.2.9. Vasodilatasi

Zat vasodilatasi seperti nitrogliserin, histamin dan prostaglandin E1, alkohol dapat mencetuskan serangan migren. ⁽¹²⁾

II.3. Kekambuhan migren

Hasil penelitian dan Rasmussen pada 1000 orang populasi di Denmark, didapatkan perbandingan migren tanpa aura dan migren dengan aura 8 : 5 ⁽⁷⁾. Hal ini sesuai dengan angka kekambuhan migren tanpa aura yang cukup tinggi. Rasmussen menyatakan bahwa dalam 1 bulan dapat terjadi 1 – 4 kali serangan. Lama serangan dari beberapa jam sampai beberapa hari ⁽⁷⁾.

Di RS. Kariadi Semarang angka kekambuhan penderita migren tanpa aura adalah sebagai berikut :

Tabel 2. Distribusi Penderita Migren Dengan Aura Dan Migren Tanpa Aura Berdasarkan Frekuensi Serangan ⁽³⁾

FREKUENSI SERANGAN TIAP BULAN	MDA		MTA		JUMLAH	
	N	%	N	%	N	%
< 1 X	3	18,75	0	0	3	5,35
1 X	4	25	16	40	20	35,71
2 – 3 X	4	25	15	37,50	19	33,92
4 – 5 X	4	25	4	10	8	14,28
6 – 7 X	1	6,25	1	2,50	2	3,57
> 8 X	0	0	4	10	4	7,14
JUMLAH	16	100	40	100	56	100

II.4. Biokimiawi migren

II.4.1. Peran Serotonin

Eadie, dan Tyrer mengungkapkan adanya zat-zat vasoaktif kimiawi yang mempunyai hubungan dengan mekanisme migren, yaitu :

5 hidrokstriptamin (serotonin, 5HT), katekolamin, histamin, oligopeptid khususnya bradikinin dan prostaglandin.

Serotonin telah lama dipertimbangkan sebagai mediator pada sindrom migren karena kerjanya pada pembuluh darah seperti neurotransmitter. ⁽¹⁴⁾

a. Efek vaskuler dari 5 HT

Serotonin dapat menimbulkan vasokonstriksi pembuluh darah arteri dan vena besar dan vasodilatasi arteriol dan kapiler, tergantung pada spesies binatang, dosis, cara pemberian dan tonus vaskuler sebelumnya. Secara umum terdapat tiga tipe reseptor 5 HT yaitu reseptor 5 HT₁, 5 HT₂, 5 HT₃. Sedikit ditemukan 5 HT di plasma, sebagian besar sirkulasi 5 HT pada platelet. Pembuluh darah otak mengandung reseptor 5 HT₁, arteri temporalis mengandung 5 HT₂. Arteri meningeal media memiliki kedua reseptor dan pada penelitian Friberg paling peka terhadap vasokonstriksi oleh agonis 5 HT₁ seperti sumatriptan sehingga dapat mengurangi nyeri kepala yang timbul karena vasodilatasi selama serangan migren tanpa adanya perubahan aliran darah serebral. ^(6,14)

b. Kerja 5 HT

Sistem saraf pusat banyak mengandung reseptor 5 HT, yang secara luas didistribusikan ke seluruh tubuh, dan berperan luas di sentral dan perifer. Reseptor 5 HT₁ bersifat inhibitif ditemukan pada lapisan 1 dan 2 korteks serebri, hipotalamus bagian posterior, substansia nigra,

nuklues raphe. Reseptor 5 HT₂ bersifat eksitatif terdapat pada lapisan 3 dan 5 korteks serebri, substansia nigra subkortek, batang otak dan substansia gelatinosa. Terdapat 3 jalur hubungan antara 5 HT dan migren: proyeksi pada korteks serebri, hubungan refleksnya dengan jalur penyebab vasodilatasi, dan partisipasinya pada sistim pengendalian rasa sakit⁽⁶⁾.

II.4.2. Peranan Kalsium pada Migren⁽²⁰⁾

Pada keadaan hipoksia (fokal cerebral hipoksia) akan terjadi perubahan dari sel neuron, dimana membran lebih permeabel terhadap kalsium (Ca influx meningkat sehingga terjadi overload). Pada overload Ca intrasel ini terjadi:

- Kematian sel neuron
- Meningkatnya fosfolipase sehingga membran fosfolipid sel neuron akan melepaskan asam arachidonat yang merubah keseimbangan prostasiklin dan tromboksan A₂ sehingga terjadi peningkatan agregasi platelet/trombosit (Prostanoid biosintesis).
- Kalsium juga dilepaskan dari trombosit sehingga akan menambah aktifitas saraf parasimpatis dan memacu pelepasan serotonin plasma, berakibat vasokonstriksi pembuluh darah ekstra dan intrakranial (fase prodromal), serotonin akan dikeluarkan dalam urine sebagai 5 HIAA, sehingga kadar serotonin plasma menurun yang menyebabkan tonus vaskuler menurun dan terjadi vasodilatasi sehingga timbul nyeri kepala.

II.4.3. Peranan Trombosit

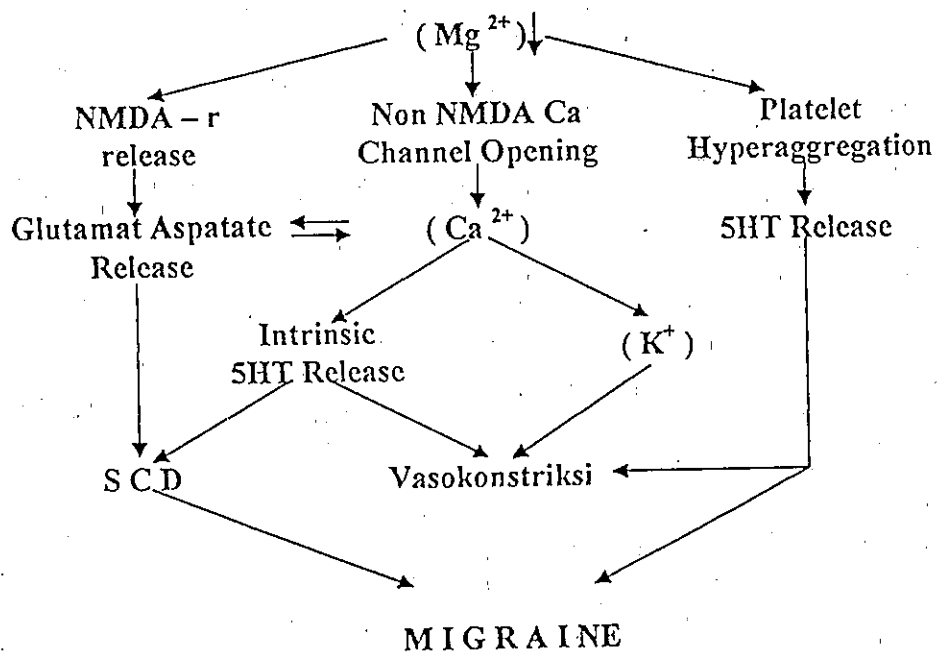
Trombosit pada penderita migren lebih cepat menggumpal dipengaruhi beberapa amine yang vasoaktif seperti serotonin, sehingga terjadi perubahan viskositas darah. Hal ini dapat menimbulkan iskemik serebral, kemudian disusul gejala prodromal dari migren. Pada awal serangan migren terdapat kenaikan tajam kadar serotonin dalam darah. Neuron-neuron yang mengandung serotonin terdapat pada nukleus raphe di batang otak dan mempunyai proyeksi luas ke bagian lain susunan saraf dan pembuluh darah. ⁽¹⁴⁾

Pada saat ini, pendukung teori di atas menyatakan bahwa migren merupakan akibat interaksi kompleks antara saraf dan pembuluh darah di kepala. Disfungsi sentral mulai dalam susunan saraf pusat, mungkin pada hipotalamus. Rangsang akibat stress atau kelelahan dapat memprovokasi pusat-pusat di batang otak yang melepas muatan listrik dan neurotransmitter secara abnormal dengan akibat dilatasi pembuluh darah kranial. Hal ini merangsang saraf-saraf sensoris sistem Trigenimus sehingga terjadi pelepasan zat-zat nyeri dan inflamasi berakibat rasa nyeri dan lebih banyak neurotransmitter yang dilepaskan, sehingga timbul *circulus vitiosus* yang klinis bermanifestasi sebagai serangan migren. ⁽²⁰⁾

II.4.4. Peran magnesium

Pada penderita migren mempunyai kadar ion Mg intrasel pada otak yang lebih rendah dibanding pada kontrol. Pada saat serangan migren kadar ion Mg turun ⁽⁸⁾. Juga menurut Gallai dan kawan-kawan (1993) melaporkan

bahwa kadar ion Mg pada sel darah merah penderita migren dengan aura dan tanpa aura pada periode interiktal mempunyai kadar yang lebih rendah dibanding dengan normal. Kadar ion Mg yang rendah pada darah dapat menunjukkan adanya penurunan ion Mg pada otak penderita migren⁽⁹⁾. Glutamat dapat menginduksi terjadinya "spreading depression" yang dapat dihentikan oleh ion Mg. Konsentrasi ion Mg yang rendah pada otak dapat meningkatkan kepekaan rangsangan dari neuron. Defisiensi ion Mg menyebabkan timbulnya serangan migren melalui tiga jalur yaitu : pembebasan reseptor NMDA (N-methyl D-aspartate), terbukanya saluran kalsium non NMDA, dan hiperagregasi platelet (gbr2)⁽⁸⁾.



Gambar 4. Mekanisme serangan migren akibat defisiensi ion Mg (diambil dari Mathew NT, Neurologic Clinic 1990, 8 :825)⁽⁸⁾.

II.5. Magnesium

Bisa dikatakan magnesium adalah salah satu elektrolit yang penting bagi tubuh. Magnesium adalah aktivator penting dari lebih 300 enzim, termasuk dalam glikolisis, peningkatan reseptor hormon, pemasukan ion kalsium, kontraksi otot, aktivitas saraf, mengendalikan tonus vasomotor dan merangsang pengeluaran neurotransmitter.⁽²¹⁾

Dengan mekanisme antagonis kalsium pada saluran membran maka magnesium juga dapat menurunkan vasospasme sistemik dan serebral. Magnesium juga merangsang endotelial vaskuler mengeluarkan prostasiklin dan agregasi trombosit, vasokonstriksi.^(21,22) ?

Kebutuhan tubuh akan magnesium bisa dipenuhi dari makanan 10 – 15 m mol/hari, dimana magnesium banyak terdapat pada sayuran hijau, daging, seafood. Regulasi tubuh terhadap Magnesium berkompetitif dengan kalsium dimana keduanya diserap di pars asenden dari tubulus Henle.⁽²³⁾

Kadar Magnesium Normal pada Serum^(21, 23)

	m Eq / l	m mol / l
Bayi	1,5 – 2,2	0,5 – 0,9
Anak >12 tahun, dewasa	1,6 – 2,6	0,65 – 1,05

Pada serum 55% Magnesium terionisasi, 30% bergabung dengan protein terutama albumin dan 15% berikatan dengan fosfat dan sitrat.⁽²¹⁾

Magnesium diperiksa pada serum karena :

1. Konsentrasi Magnesium pada eritrosit terlalu tinggi sehingga tidak memungkinkan untuk dilakukan hemolisa.

2. Antikoagulan citrat, oxalat dan EDTA tidak bisa digunakan oleh karena mengikat magnesium terlalu kuat.
3. Pemeriksaan Magnesium intraseluler yang sangat sulit dimana penurunan kadar magnesium intraseluler bisa dianggap ekuivalen bila kadar magnesium serum juga menurun. → hg sel

Sehingga walaupun ada beberapa keterbatasan tapi pemeriksaan konsentrasi magnesium serum masih merupakan "The most wideley use" tes untuk memeriksa kadar magesium tubuh.^(21, 22, 23, 24)

II.6. Penatalaksanaan

Ada dua strategi penatalaksanaan migren, yaitu : terapi saat serangan migren akut (terapi simptomatis) dan terapi profilaksis.⁽²⁵⁾ Pendekatan yang paling baik bagi penderita harus secara individual berdasar kebutuhan penderita dan integrasi informasi yang berhubungan dengan frekwensi dan beratnya serangan. Pendekatan paling sederhana pada terapi migren adalah pendekatan non farmakologik yang melibatkan penghindaran berbagai faktor pencetus yang diidentifikasi.⁽²⁶⁾

II.6.1. Terapi Profilaksis

Terapi profilaksis diperlukan bila :⁽¹³⁾

- o Frekuensi serangan migren lebih dari 2 kali dalam satu minggu.
- o Serangan migren menyebabkan kondisi tubuh menjadi menurun, walaupun frekuensi serangannya jarang.
- o Ada kontra indikasi dengan obat-obatan untuk terapi simtomatis, atau hasil terapi simtomatis tidak efektif.

Tujuan terapi profilaksis untuk memperkecil frekuensi dan intensitas serangan. Obat-obat yang digunakan sebagai terapi preventif adalah sebagai berikut (26,27,28,29) :

II.6.1.1. Obat untuk blokade reseptor 5HT₂ (5 Hidroksi Triptamin).

Efek 5 HT melalui reseptor 5 HT₂ dapat menstimulasi metabolisme asam arakhidonat, yang menyebabkan reaksi inflamasi steril pembuluh darah otak saat serangan migren dimulai. Antagonis reseptor 5 HT₂, dapat menghambat efek 5 HT dalam menginduksi terjadinya proses inflamasi tersebut.

Obat-obatan yang termasuk :

- a. Amitriptilin : dosis 10-75 mg/hari
- b. Methysergid : dosis 0,1 mg/KgBB/hari terbagi 3 dosis.
- c. Pizotifen.
- d. Cyproheptadine : dosis 1 x 4 mg per hari

II.6.1.2. Obat untuk blokade beta adrenoseptor di luar otak.

Golongan betabloker telah lama digunakan sebagai profilaksis migren, yang dipakai adalah obat yang tidak mempunyai efek intrinsic sympathomimetic activity (ISA) yaitu : propanolol, atenolol, metaprolol, timolol.

Dosis : propanolol 30-240 mg/hari.

II.6.1.3. Obat untuk blokade selektif influks kalsium

Obat ini termasuk golongan kalsium antagonist atau "calcium channel blocker", yang dapat digunakan sebagai terapi profilaksis maupun saat serangan migren akut. Yang sering dipakai : Flunarizine.

Dosis : 1 x 10 mg malam hari.

II.6.1.4. Obat-obat lain

- Sodium valproat
- Klonidin
- Magnesium

Magnesium dapat digunakan sebagai terapi preventif serangan migren.

Pada penderita migren didapatkan kadar ion magnesium pada sel otak yang rendah, sehingga memudahkan terjadinya CSD dan terjadinya serangan migren.

II.6.2. Terapi migren akut

Terapi simptomatis dan terapi preventif dapat diberikan keduanya pada seorang penderita migren. Terapi simptomatis bertujuan menghilangkan nyeri kepala dan gejala yang menyertai pada saat serangan migren. Kriteria pemberian terapi simptomatis saja, tanpa pemberian terapi profilaksis adalah :

- Serangan migren yang terjadi tidak lebih dari dua kali perminggu.
- Terapi simptomatis cukup efektif dan tidak ada kontraindikasi.

Terapi simptomatis ada dua macam : terapi non spesifik dan terapi spesifik. Terapi non spesifik dapat menghilangkan simptom, oleh karena efek analgesik tetapi tidak mempengaruhi patofisiologi migren. Sedangkan terapi spesifik tidak mempunyai efek analgesik, tetapi dapat menghentikan serangan migren akut.^(6,13)

Obat-obatan yang digunakan adalah : ^(25,26,27,28,29)

Parasetamol dan aspirin.

Dosis : parasetamol 300 – 800 mg tiap 8 jam dan aspirin 300 – 600 mg tiap 8 jam.

- Naproxen.

Dosis : 1 x 500 – 1000 mg.

- Metoklopramid dan domperidon.

- Ergotamin

Dosis : (oral) 1 – 4 mg/hari, dosis maksimal 6 mg/hari atau 10 mg dalam 1 minggu, (i.m) 0,25-0,5 mg/hari, (i.v) 0,25 mg/hari.

- Sumatriptan

Dosis : serangan migren akut, 6 mg subkutan, dosis maksimal 12 mg dalam 1 hari, 100 mg (oral), dosis maksimum 300 mg dalam 1 hari.

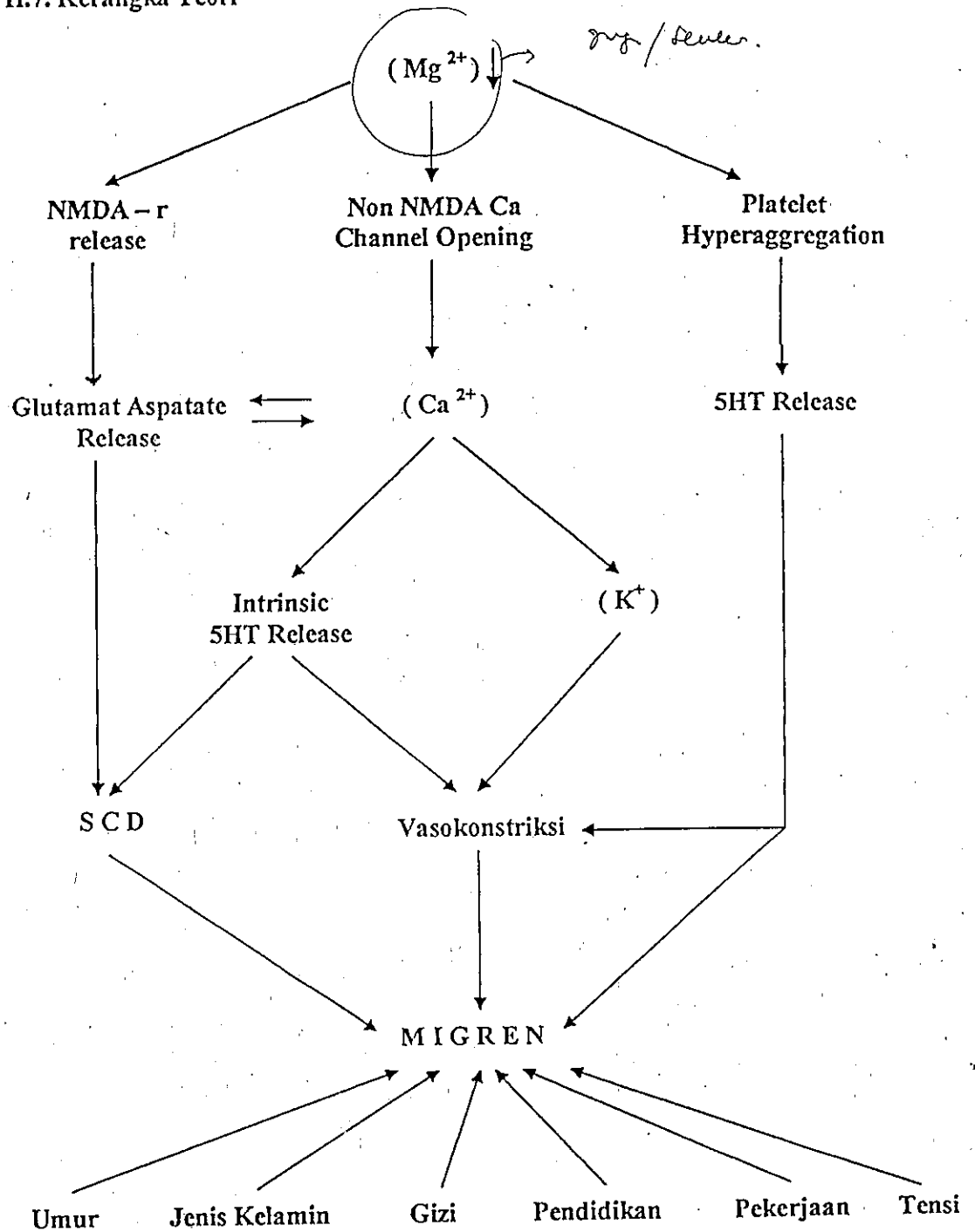
II.6.3. Terapi tanpa obat ^(27,28)

Terapi tanpa obat pada saat serangan akut dapat berupa : mengompres dengan es, masuk ke tempat sejuk atau lingkungan gelap atau terang, latihan biofeedback atau relaksasi dan tidur.

Memberikan nasihat-nasihat dalam kehidupan sehari-hari seperti :

- Membagi beban kerja, menghindari beban kerja berlebihan dan stress
- Makan teratur, hindari makanan dan minuman yang dapat mencetuskan migren (misalnya : keju, coklat, pisang, anggur)
- Hindari pola tidur yang salah (kebanyakan tidur atau kurang tidur)
- Membuat otot-otot serileks mungkin, bila dalam keadaan tanpa aktifitas fisik.

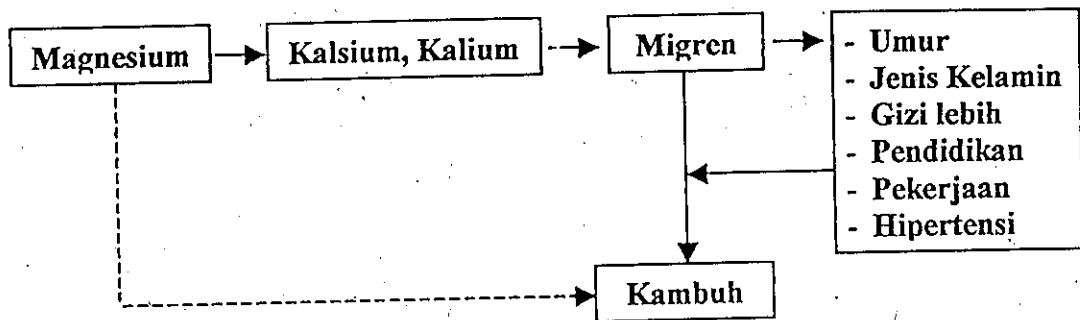
II.7. Kerangka Teori



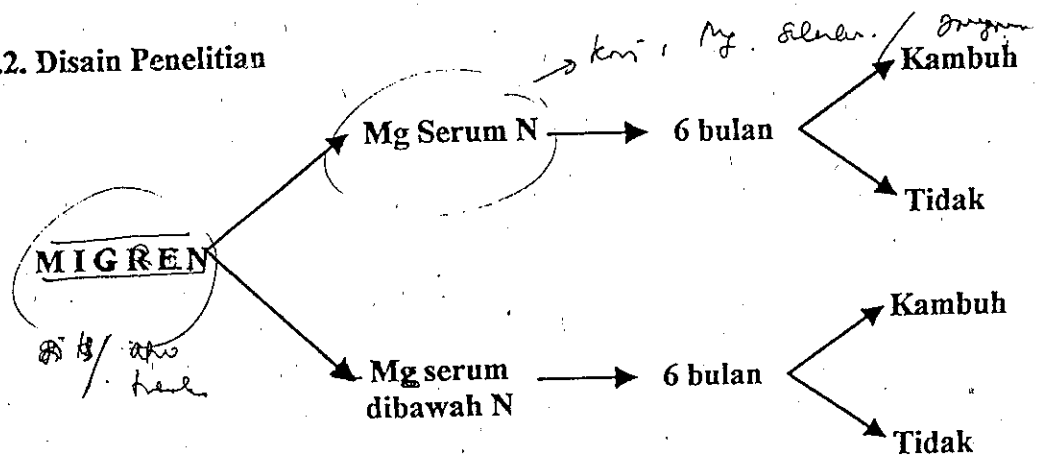
BAB III

METODE PENELITIAN

III.1. Kerangka Konsep



III.2. Disain Penelitian



Penelitian ini merupakan studi observasional dengan pendekatan Kohort. Pengambilan data primer dari pasien yang mengalami serangan migren berobat di Poliklinik RS. Dr. Kariadi Semarang dimana telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pasien diperiksa kadar magnesium, kalsium, kalium serumnya dan ditangani sesuai prosedur standart. Kemudian dievaluasi apakah kambuh serangan migrennya selama kurun waktu yang ditetapkan dalam penelitian.

III.3. Prosedur Penelitian

- Pengambilan data penelitian dilakukan di Poliklinik RS. Dr. Kariadi Semarang.
- Subjek penelitian adalah penderita dengan serangan migren tanpa aura. Subjek penelitian diperiksa kadar magnesium, kalsium dan kalium serum kemudian diperlakukan standar.
- Dievaluasi kapan penderita kambuh serangan migrennya, diikuti selama kurun waktu penelitian dengan periodisasi bulan I, II, III, IV, V dan VI.

III.4. Subjek Penelitian

Pasien Poliklinik RS. Dr. Kariadi Semarang yang mengalami serangan migren tanpa aura.

III.4.1. Jumlah Sampel

Besar sampel ditentukan berdasarkan perhitungan dengan menggunakan rumus :

$$n = \frac{\{Z_1 - \alpha/2 \sqrt{2p(1-p)} + Z_1 - \beta \sqrt{(p_1(1-p_1)) + p_2(1-p_2)}\}}{(p_1 - p_2)^2}$$

Keterangan :

n : Besar sampel untuk masing-masing kelompok.

α : Tingkat signifikan

Pada penelitian ini dipergunakan tingkat signifikan sebesar 0,05 dengan CI 95%.

P_1 : Proporsi standar (daftar pustaka)

P_2 : Proporsi yang diteliti.

Pendugaan resiko dengan interval kepercayaan 95 % dan $P_1 = RR$

x (P_2) = 30 %, maka dari perhitungan tersebut didapatkan $n_1 = n_2 =$
32 orang

III.4.2 Kriteria Inklusi

Pasien yang sedang mengalami serangan migren tanpa aura.

III.4.3. Kriteria Eksklusi

Pasien migren yang kontrol ke poliklinik pada saat tidak terjadi serangan.

III.5. Hipotesis Penelitian

Mayor

Perubahan kadar elektrolit magnesium, kalsium dan kalium pada saat serangan migren tanpa aura mempengaruhi kambuhnya migren tanpa aura.

Minor

1. Terjadi perubahan kadar magnesium, kalsium dan kalium pada saat serangan migren.
2. Kadar magnesium serum pada saat serangan merupakan resiko relatif terjadinya kekambuhan migren tanpa aura.

III.6. Identifikasi Variabel

Variabel tergantung : Kambuhnya migren.

Variabel bebas : Kadar magnesium serum.

III.7. Definisi Operasional

	Nama Variabel	Batasan Operasional	Instrumen	Kategori
1.	Migren tanpa aura	Sesuai kriteria migren tanpa aura HIS 1988 (hal 8)	Anamnesa / kuisisioner	ya / tidak
2.	Kambuh	Bila dalam 1 bulan sejak penderita masuk dalam sampel, paling tidak terjadi 1x serangan dengan lama serangan antara beberapa jam sampai beberapa hari (maksimal 72 jam)	Anamnesa / kuisisioner	ya / tidak
3.	Usia	Ditentukan dengan identitas diri (KTP, SIM dll)	Kuisisioner	tahun
4.	Jenis Kelamin	Identifikasi seks seseorang berdasar tampilan fisik	Pemeriksaan / kartu pengenalan	1. Laki 2. Perempuan
5.	Gizi lebih	Sesuai kriteria WHO, dimana Indeks masa tubuh $\geq 110\%$	Indeks masa tubuh	Ya / tidak
6.	Hipertensi	Tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan atau tekanan darah ≥ 85 mmHg.	Tensimeter merek Nova	ya / tidak
7.	Pendidikan	Sekolah normal yang ditentukan dengan ijazah terakhir yang dimiliki	Kuesioner	1. SD 2. SLTP 3. SLTA 4. Akademi 5. Universitas
8.	Kadar magnesium serum	Kadar magnesium serum dengan pengambilan darah vena dan dihitung menggunakan mesin di laboratorium RS Dr. Kariadi	Dimensional clinical chemistry system	1. Hipo < 0,65 mmol/l 2. Normal : 0,65 – 1,05 mmol/l 3. Hiper : > 1,05 mmol/l

Kadar Kalsium serum	Kadar kalsium serum dengan pengambilan darah vena dan dihitung menggunakan mesin di laboratorium RS. Dr. Kariadi	Dimension clinical chemistry system	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hipo < 2,12 mmol/l 2. Normal : 2,12 – 2,52 mmol/l 3. Hiper : > 2,52 mmol/l
0. Kadar Kalium serum	Kadar kalium serum dengan pengambilan darah vena dan dihitung menggunakan mesin di laboratorium RS. Dr. Kariadi	Dimension clinical chemistry system	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hipo < 3,51 mmol/l 2. Normal : 3,51 – 5,1 mmol/l 3. Hiper : > 5,1 mmol/l

III.8. ANALISA DATA

Data yang diperiksa disajikan dalam bentuk tabel dan grafik. Faktor resiko dan faktor berpengaruh terhadap variabel dependen dianalisa menggunakan logistik regresi untuk mendapatkan Resiko Relatif dengan level konfidens 95%. Sehingga resiko terlatih dinyatakan bermakna bila didapat nilai $P < 0,05$. Semua perhitungan dilakukan dengan bantuan komputer menggunakan software SPSS for Windows 10.05.

BAB IV

HASIL PENELITIAN

4.1 Karakteristik Umum Kasus Penelitian

Telah didapatkan 32 penderita kasus Migren Tanpa Aura yang berobat ke poliklinik 157 RS. Dr Kariadi Semarang. Dari 32 kasus 53,1 % nya adalah wanita, dengan rerata umur yang kambuh $35,57 \pm 7,50$ tahun dan yang tidak kambuh $35,81 \pm 8,84$ tahun dengan rentang 31 – 35 tahun. Pendidikan terbanyak adalah universitas (31,2 %). Sebanyak 78,2 % penderita berstatus menikah dan 50 % diantaranya menderita obesitas.

Adapun karakteristik umum kasus penelitian terdapat pada tabel 4.1.

Tabel 4.1. Karakteristik Umum Subyek Penelitian

Variabel	Migren Tanpa Aura		Statistik
	Kambuh	Tidak Kambuh	
Jenis kelamin			
- Laki-laki	10 (31,3 %)	5 (15,6 %)	$X^2 : 0,014$ $p : 0,907$
- Perempuan	11 (34,4 %)	6 (18,8 %)	
Umur			
- 16 – 20	2 (6,3 %)	1 (3,1 %)	$t : - 1,424$ $p : 0,165$
- 21 – 25	4 (12,5 %)	-	
- 26 – 30	3 (9,3 %)	2 (6,3 %)	
- 31 – 35	6 (18,7 %)	2 (6,3 %)	
- 36 – 40	2 (6,3 %)	2 (6,3 %)	
- 41 – 45	4 (12,5 %)	3 (9,3 %)	
- ≥ 46	-	1 (3,1 %)	

Tabel 4.2. Distribusi Faktor Pencetus Makanan Penderita Migren Tanpa Aura Yang Kambuh dan Tidak Kambuh

Makanan	Kambuh		Tidak Kambuh	
	N	%	N	%
Coklat	2	6,3	3	9,4
Keju	12	37,5	4	12,5
Pisang	1	3,1	1	3,1
Daging asap / berlemak	4	12,5	-	-
Soft drink	2	6,3	3	9,4
Jumlah	21	65,6	11	34,4

4.3 Kadar Magnesium

Ternyata orang-orang yang mempunyai kadar serum magnesium rendah kemungkinan kambuh migren tanpa auranya 12 x dibanding yang normal kadar Magnesiumnya, seperti terlihat pada tabel 4.3.

Tabel 9. Hubungan kadar Magnesium dengan terjadinya kekambuhan penderita Migren tanpa Aura.

Kadar Magnesium	Kambuh		Tidak Kambuh	
	N	%	N	%
Hipo	20	62,5	-	-
Normal	1	3,1	11	34,4
Jumlah	21	65,6	11	34,4

OR : 12,000 p : 0,000

4.4 Kadar Calsium

Kadar Calsium normal terdapat pada 93,8 % subyek penelitian dengan distribusi seperti terlihat pada tabel 4.4.

Tabel 4.4. Hubungan kadar Calsium dengan terjadinya kekambuhan pada penderita Migren Tanpa Aura.

Kadar Calsium	Kambuh		Tidak Kambuh	
	N	%	N	%
Hipo	2	6,3	-	-
Normal	19	59,4	11	34,4
Jumlah	21	65,6	11	34,4

4.5 Kadar Kalium

Kadar Kalium rendah ternyata menimbulkan kekambuhan sebesar 62,5 % dengan gambaran seperti terlihat pada tabel 4.5.

Tabel 4.5. Hubungan Kadar Kalium dengan terjadinya kekambuhan pada penderita Migren Tanpa Aura.

Kadar Kalium	Kambuh		Tidak Kambuh	
	N	%	N	%
Hipo	20	62,5	-	-
Normal	1	3,1	11	34,4
Jumlah	21	65,6	11	34,4

BAB V

PEMBAHASAN

Selama periode 1 Nopember 2004 – 1 Juni 2005 terdapat 32 kasus Migren Tanpa aura berobat di poliklinik 157 R.S. DR. Kariadi Semarang , yang memenuhi kriteria diagnostik menurut International Headache Society tahun 2004.

Jenis kelamin

Pada penelitian ini, jumlah penderita Migren Tanpa Aura pria adalah 15 penderita (46,9 %) dan wanita 17 penderita (53,1 %).

Dari jumlah tersebut yang mengalami kekambuhan pada pria sebesar 31,3 % dari seluruh penderita , sedang angka kekambuhan pada wanita lebih besar lagi yaitu 34,4 % . Jumlah wanita yang menderita Migren Tanpa Aura pada penelitian ini ternyata lebih besar daripada pria , hal ini sesuai dengan kepustakaan dimana disebutkan persentase wanita penderita Migren Tanpa Aura antara 50 – 70 % dibanding pria . Salah satu penyebabnya adalah karena pada wanita usia produktif mengalami menstruasi , yang merupakan salah satu faktor penyebab timbulnya serangan migren. ^(30,31)

Umur

Pada penderita Migren Tanpa Aura di penelitian ini , insiden tertinggi dijumpai pada umur 31 – 35 tahun sebanyak 25,0 % dengan angka kekambuhan sebesar 18,7 % . Keadaan ini sesuai dengan kepustakaan yang menyebutkan bahwa prevalensi Migren lebih tinggi pada usia dewasa muda . Salah satu penyebabnya adalah faktor hormonal pada wanita usia produktif yang bisa menimbulkan serangan , atau dikenal dengan migren menstruasi. Dimana serangan bisa terjadi antara 2 hari sebelum menstruasi dan 3 hari setelah terjadinya menstruasi.⁽³²⁾

Pendidikan

Pada penelitian ini , dijumpai insiden sebesar 31,1 % pada tingkat pendidikan akademi da universitas , tetapi angka kekambuhan tertinggi yaitu 28,1 % dijumpai pada tingkat pendidikan universitas.

Dari kepustakaan , tidak jelas pengaruh pendidikan terhadap terjadinya migren . Diperkirakan kasus – kasus migren dengan pendidikan lebih tinggi lebih menyadari untuk konsultasi ke dokter.⁽³³⁾

Pada penelitian ini belum dapat diambil kesimpulan pengaruh tingkat pendidikan terhadap terjadinya migren , karena sampel dari klinik yang sama sekali belum bisa menggambarkan kasus migren di masyarakat . Ini juga dipengaruhi oleh distribusi sampel penelitian ini yang mayoritas masyarakat perkotaan dengan tingkat pendidikan yang relatif tinggi.

Pekerjaan

Pada penelitian ini insiden terbanyak adalah pada pekerjaan ibu rumah tangga sebesar 31,3 % dengan angka kekambuhan 18,8 %.

Ini sesuai dengan kepustakaan dimana insiden terbanyak migren pada ibu rumah tangga, mungkin juga karena dipengaruhi oleh insiden Migren tertinggi pada kelompok umur dewasa muda. (31) *Dr. ulimin ? kelas 7*

Dan dari penelitian ini didapatkan sebanyak 25 penderita (87,2 %) berstatus menikah dengan angka kekambuhan yang tinggi yaitu 46,9 %.

Status gizi

Pada penelitian ini 16 penderita (50 %) adalah obese dengan angka kekambuhan 46,9 %, lebih tinggi dari penderita non obese yang angka kekambuhannya 18,8 %. Stephen D (2000) berpendapat bahwa pola makan yang berlebihan terutama makanan yang mengandung tiramin seperti coklat , keju , akan menyebabkan kekambuhan pada penderita migren. (31).

Hipertensi

Pada penelitian ini subyek yang mempunyai hipertensi dan mengalami kekambuhan sebesar 18,8 %. Mengenai hubungan antara migren dan hipertensi beberapa penyelidik telah mengadakan penelitian. Studi terdahulu yaitu oleh Janeway (1913) dan Gardner dkk. (1940) memberi informasi adanya persentase tinggi migren pada penderita - penderita hipertensi. Sedangkan Waters (1974) dengan studi masyarakatnya

berkesimpulan bahwa rata-rata tekanan darah sistolik maupun diastolik pada kelompok dengan migren tidaklah lebih tinggi dibanding kelompok tanpa penyakit tersebut.

Friedman D (2002) melakukan analisa dari faktor – faktor resiko , dan tidak menemukan perbedaan persentase antara kelompok migren dan kelompok bukan migren. Ini sesuai dengan penelitian ini yang mendapatkan 50 % subyek mengalami hipertensi dan sisanya normal.

Faktor Pencetus Makanan

Ternyata sebanyak 16 penderita (50 %) menganggap keju sebagai salah satu faktor pencetus serangan migrennya, diikuti oleh coklat sebanyak 5 orang (15,7 %) dan soft drink 5 orang (15,7 %).

Lance (1983) menulis bahwa faktor pencetus serangan Migren dari makanan tidak begitu jelas macamnya. Sedangkan Selby mengatakan bahwa pada pasien yang sensitif , kemungkinan didapatkan defisiensi enzim tiramin-o- silfatase, sehingga kandungan monoamine seperti tiramin pada keju dan feniletilamin pada coklat dapat mencetuskan serangan. Masih diragukan apakah pengaruh diet ini hanya suatu condition reflex ataukah suatu reaksi lambat dari hipersensitifitas. ^(2,6)

Kadar Magnesium, Calsium dan Kalium

Dari penelitian ini didapatkan penderita Migren Tanpa Aura yang mempunyai kadar magnesium serum rendah sebesar 20 orang (62,5 %) dengan kemungkinan kambuh 12 kali dibanding yang normal kadar magnesiuni serumnya.

Hal ini sesuai dengan kepustakaan, dimana Gallai (1993) menyebutkan bahwa kadar magnesium pada penderita Migren Tanpa Aura pada periode interiktal mempunyai kadar yang lebih rendah dibanding normal. Sedangkan Mathew NT (1990) menyebutkan bahwa, defisiensi ion magnesium menyebabkan timbulnya serangan migren melalui tiga jalur. Jalur pertama melalui pelepasan NMDA yang selanjutnya akan melepaskan glutamat dan menyebabkan terjadinya "Cortical Spreading Depression". Jalur kedua melalui pembukaan rantai non NMDA, yang selanjutnya ion kalium akan menyebabkan vasokonstriksi arteri yang akhirnya dapat menimbulkan migren. Sedangkan jalur ketiga adalah melalui hiperagregasi platelet, yang juga akan menyebabkan pelepasan serotonin yang berakibat timbulnya migren^(8,9,14)

Penderita yang mempunyai kadar kalsium yang rendah pada penelitian ini adalah 59,4% dengan 40,6% nya kambuh. Sedangkan kadar kalium pada penelitian ini 30 orang (93,8%) adalah normal. *Selis → 44 orang & hasil ke 44*

Sayangnya melalui penelitian ini belum bisa terlihat jalur mana dari ke tiga jalur tersebut yang paling berperan dalam terjadinya migren. Ini mungkin membutuhkan penelitian lebih lanjut tentang tiga jalur yang dapat menimbulkan migren akibat hipomagnesium tersebut.

BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN

VI.1. KESIMPULAN

- Orang yang mempunyai kadar magnesium serum kurang dari 0,65 mmol/l , akan mempunyai kemungkinan kambuh 12 kali serangan Migren Tanpa Auranya , dibanding yang normal kadar magnesium serumnya .
- Elektrolit kalsium dan kalium tidak berhubungan secara bermakna dengan kambuhnya serangan pada penderita Migren Tanpa Aura .

VI.2. SARAN

- Pemeriksaan kadar magnesium serum pada penderita Migren Tanpa Aura penting dilakukan untuk memperkirakan kemungkinan kambuhnya .
- Diperlukan jumlah sampel yang lebih banyak dan lebih luas distribusinya , agar hasil yang dicapai lebih maksimal .

DAFTAR PUSTAKA

*headache adalah
7 jenis an jenisnya*

1. Duffner PK : Headache in Children. Buffalo children's hospital. New York. 1997: 175 – 182.
2. Selby G : Migraine and Its Variants. Sydney Aids Health Science Press 1983 : 1 – 144.
3. Jenie MN : Widiastuti ; Noerjanto : Gambaran Klinis Migren. Dalam Hadinoto dkk, Simposium Nyeri Kepala. 1987 : 156 – 172.
4. Headache Clasification Committee of International Headache Society
Classsification and Diagnostic Criteria for Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial Pain. Cephalalgia 2004, 8 (suppl 7) : 19 – 29.
5. Rosenberg PB : Headache. In : David RB ed, Pediatric Neurology for the Clinician, Virginia common wealth university. Richmond Virginia 1992: 547-56.
6. Lance JW : Mechanism and Management of Headache 5th ed. Butterworth. London 1993 : 52-139.
7. Rawmussen BK : Olsen : Epidermolog of Migraine and Tension Type Headache. Current Opinion in Neurology 1994, 7 : 264-271.
8. Welch KMA – D' Andrea ; Tply N; etal : The Concept of Migraine as a state of central neural hiperexcitability in Mathew NT ed. Neurologi Clitics 1990, 8 (4) : 817 – 828.
9. Gallai V; Sarchielli P; Morucci P; et al : Magnesium Levels in Migraine. Cephalalgia 1993, 13 : 94 – 98

10. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. Cephalalgia 2004; 42 supplement.
11. Rother AD : Headache in children and adolescent. In : Current therapy in neurologic disease 4th ed. 1993 : 95 – 99.
12. Lazuardi S : Nyeri kepala pada anak dan remaja. Dalam Neurologi anak dalam praktek sehari-hari. FK UI : 189 – 208.
13. Jenie MN : Nyeri Kepala dan Wajah. Dalam Hadinonto dkk. Nyeri, pengenalan dan tatalaksana; Badan Penerbit UNDIP, 1991 : 49 – 82.
14. Blau JN : Migraine : Theories of pathogenesis. Lancet 1992, 339 : 12021209.
15. Rapoport MA : Pathophysiology of Headache. Headache disorder management guide for practisioners. W.B. Saunders Co, 1996 : 74 – 54.
16. Widjaya L; Leksmono : Classification and Diagnosis of Headache. Current tends in headache. 3 RD National Conggres of the Indonesia Neurological Association. 1996: 1 – 25.
17. Basudin H, Kusumoputro S : Patogenesis migren. Neurona 1992; 10 (1) : 4 – 7.
18. Sudjono M, Suryoatmodjo S : Vasculer headache of migraine type. Dlaam Satyanegara editor. Kumpulan naskah ilmiah headache. Balai Penerbit FK UI 1988; 45 – 51.
19. Curter FM, Moskowitz MA : Possible Mechanism of Valproate in migraine prophylaxis. Cephalalgia 1997; 17: 93 – 100.
20. Chandra B : Perkembangan baru dalam pengobatan migren, termasuk peranan calcium entry blocker. Dalam : Kumpulan makalah simposium peranan

calcium entry blocker dalam penanggulangan penyakit neurologik, Ujung Pandang, 1988.

21. Kent Lesandrowski. Clinical Chemistry in Lab Management and Clinical Correlation, 1th / Philadelphia. 2002. 169 – 170.
22. Mauskup A, Altura BM. Role of Magnesium in the pathogenesis and treatment of migrains, at <http://www.ncbi pub med.com/html>, 2001.
23. Carl A, WB Sanders. Fundamental of Clinical Chemistry 3th. Philadelphia, The Corfis Centre. 1996: 155.
24. Randy martun. Magnesium for migrain Headache, at <http://www/medicationsense.com/html>, 2001.
25. Lazuardi S : Penatalaksanaan nyeri kepala dan migren pada anak dan remaja. Neurona 1992, 10(1): 23 – 34.
26. Lance W.J : A Guide to The Control of Migraine, Cluster and Tensiontype Headache in CME Modern Medicine 1995: 24 – 31.
27. Goadsby J.P : Migraine, Diagnosis and Optimum Treatment in Medical Progress 1995: 27 – 33.
28. Kusumoputro S : Penatalaksanaan migren. Dalam Lamsudin R, Hidup Tanpa Nyeri, Kumpulan Makalah Utama Temu Regional Neurologi XIV 1997 : 36-43.
29. Tjahyono B: Penatalaksanaan Migren. Dalam Lamsudin R, Hidup Tanpa Nyeri, Kumpulan Makalah Utama Temu Regional Neurologi XIV 1997: 36-43
30. Welch Ma. Migraine and Pregnancy. In Devinsky O, Feldman E, Hainline B, eds. Advances in Neurology vol 64. New York; Raven Press. 1994: 77 – 81.

31. Raskin NH, eds. Headache 2nd ed. New York: Curchil Livingstone. 1998.
32. Olesen J. Pathophysiologi of Migraine. In : Elbom K. Migraine in General Practice. Great Britain: Smith Gordon and Co Ltd 1993: 52.
33. Diamond ML, Solomon GD. Migraine. In: Diamond and Dalesion's Diamond ML, Solomon GD. Editors. The Practicing Physician's Approach to Headache. 6th ed. W.B. Saunders Company. 1999. 125 – 129.