

MIGREN: PATOMEKANISME, DIAGNOSIS, DAN PENATALAKSANAAN

MIGRAINE: PATHOMECHANISM, DIAGNOSIS, AND MANAGEMENT

Aprilia E. J. Tuda*, Natanael Ritung*, Arthur H. P. Mawuntu**

Sinapsunsrat@gmail.com

*Peserta Program P3D Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RSUP. Prof. dr. R. D. Kandou Manado;

**Staf Pengajar Bagian/KSM Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RSUP Prof. dr. R. D. Kandou Manado

ABSTRAK

Migren merupakan nyeri kepala akibat kelainan neurovaskular yang sering kali menyebabkan hendaya, terjadi berulang, serta sebagian bersifat hereditas. Keadaan ini bermanifestasi sebagai serangan nyeri kepala, hipersensitivitas terhadap rangsangan visual, auditorik, olfaktorik, maupun somatosensorik, serta mual dan muntah. Proses terjadinya migren bersifat kompleks tetapi berkaitan dengan pengaktifan sistem trigeminovaskular. Klasifikasi migren berdasarkan *International Classification of Headache Disorder version 3 (ICHD-3)* terdiri atas migren tanpa aura, migren dengan aura, migren kronik, migren komplikata, probabel migren, serta sindrom episodik yang mungkin terkait dengan migren. Penatalaksanaan bersifat multifaktorial. Kami akan membahas patomekanisme, kriteria diagnosis, serta penatalaksanaan migren.

Kata kunci: migren, patomekanisme, kriteria diagnosis, penatalaksanaan.

ABSTRACT

Migraine is a neurovascular headache disorder, which often causes disability, recurrent, and some are hereditary. This condition manifests as headache, hypersensitivity to visual, auditory, olfactory, or somatosensory stimuli, and also nausea and vomiting. Migraine has a complex process but is related to the activation of the trigeminovascular system. The classification of migraine based on International Classification of Headache Disorder version 3 (ICHD-3) consists of migraine without aura, migraine with aura, chronic migraine, complicated migraine, probable migraine, and episodic syndromes that may be associated with migraine. The management has a multifactorial nature. We will further discuss the pathomechanism, diagnostic criteria, and management of migraine.

Keywords: migraine, patho-mechanism, diagnostic criteria, management

PENDAHULUAN

Migren merupakan nyeri kepala akibat kelainan neurovaskular yang sering terjadi, menyebabkan hendaya, rekuren, serta dapat diwariskan.⁽¹⁾ Keadaan ini bermanifestasi sebagai serangan nyeri kepala, hipersensitivitas terhadap rangsangan visual, auditorik, olfaktorik, maupun somatosensorik, serta mual dan muntah. Paparan terhadap rangsangan sensorik seperti aroma, cahaya, dan bunyi, biasanya memicu serangan migren.⁽²⁾ Nyeri kepala yang dirasakan biasanya bersifat unilateral.

Pada beberapa kasus, serangan nyeri kepala didahului oleh timbulnya aura.⁽³⁾

Epidemiologi

Berdasarkan data dari *World Health Organization (WHO)*, migren menduduki peringkat keenam dari seluruh penyakit serta peringkat pertama dari seluruh gangguan neurologi sebagai kelainan yang menyebabkan hendaya. Persentase penyakit ini berkisar 15-18% pada rentang usia 22-55 tahun.^{(1),(4)}

Keluhan migren umumnya mulai dirasakan pada sekitar masa pubertas dan lebih banyak terjadi pada perempuan daripada laki-laki dengan rasio 3:1.⁽¹⁾ Migren juga dapat ditemukan pada anak-anak dengan rasio antara laki-laki dan perempuan adalah 1:1.⁽⁵⁾ Pada usia produktif, *National Health Interview Survey* (NHIS) menemukan bahwa perbedaan terbesar dalam prevalensi antara perempuan dan laki-laki terjadi pada usia 30,2 tahun.^{(5),(6)}

Patomekanisme

Mekanisme pasti terjadinya migren hingga saat ini belum diketahui. Namun demikian, banyak penelitian menunjukkan bahwa aktivasi jalur trigeminovaskular berkaitan erat dengan serangan migren.

Pasien migren biasanya mengalami fase prodromal dengan gejala yang berkaitan dengan hipotalamus (kelelahan, iritabilitas, dan mual), batang otak (kekakuan leher dan otot), korteks (hipersensitivitas terhadap cahaya, suara, dan aroma), serta sistem limbik (depresi dan anhedonia). Meski demikian, belum ada bukti yang menjelaskan secara pasti tentang bagaimana fase prodromal menginisiasi fase nyeri kepala atau kejadian apa yang dipicu sehingga mengaktifkan nosiseptor meningen. Terdapat beberapa teori yang berusaha menjelaskan hubungan kedua hal tersebut. Salah satu teori menjelaskan bahwa neuron hipotalamus yang merespons

perubahan homeostasis fisiologis dan emosional dapat mengaktifkan nosiseptor meningen dengan mengubah keseimbangan antara sistem parasimpatik-simpatik meningen menjadi didominasi oleh parasimpatik. Terdapat beberapa bukti yang mendukung teori ini. Neuron hipotalamus bertugas untuk mengatur regulasi neuron parasimpatik preganglionik dalam nukleus salivatorius superior (*superior salivatory nucleus/SSN*) dan neuron simpatik preganglionik di nukleus spinal intermediolateral (*spinal intermediolateral nucleus*). SSN dapat menstimulasi pelepasan asetilkolin, peptida vasoaktif intestinal, serta oksida nitrat (*nitric oxide/NO*) sehingga menyebabkan dilatasi pembuluh darah intrakranial yang menyebabkan nyeri kepala berdenyut, ekstrasvasi protein plasma, serta pelepasan molekul-molekul inflamasi lokal yang dapat mengaktifkan nosiseptor meningen. Aktivasi SSN dapat memodulasi aktivitas neuron trigeminovaskular sentral di nukleus trigeminal spinal.⁽¹⁾

Teori lain juga mengemukakan bahwa neuron-neuron di hipotalamus dan batang otak yang mengatur respons terhadap perubahan homeostasis fisiologis dan emosional dapat menurunkan ambang batas transmisi sinyal nosiseptif trigeminovaskular dari talamus ke korteks. Neuron-neuron trigeminotalamik menerima transmisi langsung dari neuron hipotalamus yang mengandung dopamin, histamin, oreksin, *melanin concentrating hormone*

(MCH) serta neuron di batang otak yang mengandung noradrenalin dan serotonin. Dopamin, serotonin pada kadar yang tinggi, noradrenalin, histamin, dan oreksin bersifat eksitatif sedangkan MCH dan serotonin pada kadar yang rendah bersifat inhibitif.⁽¹⁾

Migren dengan aura dianggap disebabkan oleh *cortical spreading depression* (CSD) yaitu gelombang depolarisasi yang lambat (2-6 mm per menit) dalam membran neuron dan sel glia yang diikuti oleh penghambatan aktivitas kortikal hingga 30 menit. Meskipun proses spesifik yang menginisiasi CSD tidak diketahui, mekanisme yang memicu molekul inflamasi sebagai akibat dari stres emosional atau fisiologis, seperti kurang tidur, dinilai memainkan peran dalam proses ini. CSD menyebabkan terbukanya saluran Pannexin1 (Panx1) serta aktivasi caspase-1 yang dapat menginisiasi inflamasi dengan pelepasan *high-mobility group box 1* (HMGB1) dan interleukin-1 ke cairan serebrospinal sehingga terjadi aktivasi kompleks protein *nuclear factor-kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF-κB) di astrosit. Protein ini berperan dalam produksi sitokin dan respons selular terhadap berbagai stimulus. Selanjutnya terjadi pelepasan *cyclooxygenase 2* (COX-2) dan *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) ke ruang subaraknoid. COX-2 merupakan enzim yang berperan dalam inflamasi. *Inducible NOS* adalah substansi yang mampu membuat fagosit mensintesis NO dalam jumlah besar.

Terpaparnya meningen dengan molekul-molekul inflamasi, termasuk *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) dan NO menunjukkan adanya hubungan antara fase aura dengan nyeri kepala karena meningen dipersarafi oleh serabut-serabut nyeri.⁽¹⁾

Aktivasi jalur trigeminal menyebabkan nyeri kepala pada migren. Jalur trigeminal berasal dari neuron ganglion trigeminus yang menginervasi meningen dan arteri besar berfungsi membawa informasi nosiseptif dari meningen ke otak. Neuron ganglion trigeminus mengandung substansi P dan CGRP. Keduanya akan dilepaskan ketika terjadi stimulasi pada ganglion trigeminus.

Aktivasi nyeri migren berawal dari perifer ketika neuron nosiseptif yang menginervasi duramater distimulasi dan melepaskan neuropeptida vasoaktif seperti CGRP, *pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide* (PACAP) 38, dan PACAP 27 (pecahan dari PACAP 38). Meski demikian, sejauh mana neuropeptida vasoaktif ini terlibat dalam vasodilatasi pembuluh darah, degranulasi sel mast, serta ekstrasvasi plasma belum diketahui.^{(7),(8)} Beberapa penelitian yang dilakukan pada binatang percobaan menunjukkan bahwa CSD menginisiasi aktivasi neuron trigeminovaskular perifer dan sentral.⁽¹⁾ Substansi seperti adenosin trifosfat (ATP), glutamat, K⁺, hidrogen, CGRP, serta NO dilepaskan dan mengaktivasi nosiseptor meningen.⁽⁷⁾

Setelah diaktifkan oleh mediator-mediator tersebut, neuron trigeminovaskular perifer menjadi lebih peka terhadap rangsangan duramater. Ambang batas untuk timbulnya respons menjadi turun sedangkan besarnya respons meningkat. Peningkatan sensitivitas terhadap stimulasi sensorik diduga disebabkan oleh respons serabut aferen primer dan/atau neuron sentral yang berlebihan.

Sensitisasi perifer dianggap bertanggung jawab terhadap karakteristik nyeri berdenyut pada migren. Selain itu, sensitisasi sentral neuron trigeminovaskular di kompleks servikal-trigeminal (*trigeminal cervical complex/TCC*) dan nukleus-nukleus talamus menyebabkan peningkatan aktivitas neuron serta respons berlebihan terhadap stimulus sefalik dan ekstrasefalik yang sebenarnya tidak berbahaya. Sensitisasi pada nukleus trigeminus spinal bertanggung jawab atas alodinia sefalik sedangkan

sensitisasi pada talamus menyebabkan alodinia ekstrasefalik. ^{(1),(7)}

Evaluasi Nyeri Kepala

Pasien migren sering kali datang dengan keluhan nyeri kepala. Meskipun nyeri kepala primer merupakan penyebab paling umum, evaluasi lebih lanjut guna menyingkirkan penyebab yang lebih serius berupa nyeri kepala sekunder harus dipertimbangkan untuk menghindari kesalahan diagnosis dan penatalaksanaan. ⁽⁹⁾

Konsep mencari tanda-tanda bahaya atau *red flags* nyeri kepala dapat digunakan guna menuntun klinisi dalam merencanakan pemeriksaan lanjutan, mengingat biaya dari setiap pemeriksaan penunjang cenderung mahal serta tidak menutup kemungkinan diperolehnya hasil positif palsu. ⁽⁹⁾⁻⁽¹²⁾ Salah satu metode mencari *red flags* adalah metode SNOOP4⁽¹⁰⁾ (Tabel 1).

Tabel 1. Metode SNOOP4 untuk mengidentifikasi red flags nyeri kepala⁽¹⁰⁾

	Gejala Klinis	Penyebab Yang Perlu Disingkirkan
S	<i>Systemic symptoms</i> /gejala sistemik (demam, myalgia, penurunan berat badan)	Metastasis, infeksi
N	<i>Neurologic symptoms or deficits</i> /gejala atau deficit neurologis	Stroke, lesi massa, ensefalitis
O	<i>Onset</i> /awitan (nyeri kepala mendadak)	Perdarahan intracranial
O	<i>Older age at onset</i> /usia tua (>50 tahun)	Arteritis temporalis, glaukoma, lesi massa
P	<i>Papilledema</i> /papiledema	Peningkatan tekanan intrakranial
P	<i>Positional</i> /posisi	Hipotensi intracranial
P	<i>Precipitated by valsava maneuver</i> /disebabkan oleh perazat valsava	Peningkatan tekanan intrakranial
P	<i>Progressive headache</i> /nyeri kepala progresif	Penyebab sekunder

Selain itu, anamnesis terhadap pasien penting dilakukan untuk memperoleh riwayat nyeri kepala yang memungkinkan pemeriksa mengenali pola yang dapat menuntun pada

diagnosis yang tepat. ^{(13),(14)} Beberapa hal penting ditanyakan pada pasien dengan keluhan nyeri kepala (Tabel 2).

Tabel 2. Pertanyaan kunci anamnesis migren^{(13),(14)}

1. Sejak kapan nyeri kepala dirasakan?
2. Di area mana nyeri kepala dirasakan serta bagaimana penjarannya?
3. Seberapa sering nyeri kepala dirasakan?
4. Berapa lama durasi setiap serangan nyeri kepala?
5. Seberapa parah nyeri kepala yang dirasakan?
6. Bagaimana tipe nyeri kepala yang dirasakan?
7. Faktor-faktor apa saja yang dapat meringankan atau memperburuk nyeri kepala?
8. Apakah ada gejala lain yang menyertai nyeri kepala?
9. Apakah terdapat gejala pendahulu (aura)?
10. Apakah terdapat lebih dari satu tipe nyeri yang dirasakan?
11. Apakah ada riwayat kebiasaan yang relevan?
12. Bagaimana dengan riwayat nyeri kepala pada anggota keluarga?
13. Apakah pasien memiliki penyakit atau pengobatan tertentu?

Pemeriksaan lanjutan berupa pencitraan neurologis harus dipertimbangkan untuk nyeri kepala nonakut dan temuan abnormal pada pemeriksaan neurologis. Selain itu, nyeri yang diperburuk oleh perazat valsava, nyeri kepala yang membangunkan pasien dari tidur, nyeri kepala dengan awitan yang baru terjadi pada pasien yang lebih tua, atau nyeri kepala yang semakin memburuk, meningkatkan kemungkinan adanya patologi intrakranial.⁽¹⁵⁾

Pemilihan modalitas pencitraan neurologis tergantung pada durasi dan intensitas nyeri kepala. Pasien dengan awitan mendadak serta intensitas berat harus dilakukan pemeriksaan *Computerized Tomography (CT) scan* tanpa kontras guna menyingkirkan perdarahan intrakranial. Pada pasien dengan demam, kaku kuduk, serta nyeri kepala dapat dilakukan pemeriksaan *CT scan* untuk menyingkirkan kontraindikasi sebelum pemeriksaan pungsi

lumbal. Pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* otak lebih unggul daripada *CT scan* untuk mengevaluasi fosa posterior, infark akut, dan massa.⁽¹⁵⁾

Pasien dengan nyeri kepala stabil yang memenuhi kriteria diagnosis migren tidak memerlukan pencitraan neurologis. Apabila diperlukan, pemeriksaan MRI lebih baik dilakukan dari pada *CT scan* kecuali pada keadaan darurat.⁽¹⁵⁾

Kriteria Diagnosis

Diagnosis migren dapat ditegakkan berdasarkan kriteria diagnosis yang dikeluarkan oleh *International Classification of Headache Disorders version 3 (ICHD-3)*⁽³⁾ (Tabel 3).

Penegakan diagnosis migren (sesuai klasifikasinya masing-masing) tidak memerlukan pencitraan neurologis, terlebih khusus apabila tidak ditemukan tanda-tanda kelainan neurologis. Meski demikian, beberapa keadaan membutuhkan pemeriksaan penunjang guna mengidentifikasi kelainan yang terjadi dan menentukan penatalaksanaan yang tepat.⁽¹⁶⁾

Untuk migren episodik tanpa aura yang membutuhkan terapi profilaksis, beberapa ahli merekomendasikan MRI otak jika setidaknya tiga macam terapi profilaksis lini pertama gagal. Apabila hasil pemeriksaan neurologis normal, maka pemeriksaan ini tidak perlu dilakukan. Pemeriksaan ultrasonografi atau angiografi resonansi magnetik (*magnetic resonance*

imaging/MRA) karotid dapat dilakukan pada migren dengan awitan yang baru terjadi saat pasien berusia >50 tahun atau terdapat komorbiditas serebrovaskular. Namun, perlu diingat bahwa pemeriksaan ini harus berdasarkan indikasi dan kondisi-kondisi tertentu.⁽¹⁶⁾

Pemeriksaan MRI yang disarankan pada hampir semua tipe migren dengan aura semata-mata berdasarkan kelangkaan kelainan ini serta untuk penegakan diagnosis yang akurat. Pada migren dengan tipikal aura, kecuali terdapat alasan lain, pemeriksaan penunjang tidak direkomendasikan. Pada migren dengan

aura batang otak, beberapa ahli merekomendasikan pemeriksaan MRA otak. Apabila ditemukan abnormalitas pada pemeriksaan MRA atau MRI otak maka dapat dilakukan pemeriksaan tambahan guna mengidentifikasi kelainan vaskular. Pemeriksaan elektroensefalografi (EEG) dinilai tidak bermanfaat untuk migren dengan aura kecuali epilepsi dipertimbangkan sebagai diagnosis banding. Untuk migren hemiplegik, skrining mutasi gen *CACNA1A*, *ATP1A2*, serta *SCN1A* dapat dilakukan tetapi harus diingat bahwa skrining tersebut tidak menentukan fenotip penyakit atau terapi untuk saat ini.⁽¹⁶⁾

Tabel 3. Kriteria diagnosis migren⁽³⁾

No.	Migren tanpa aura	Migren dengan aura	Migren kronik
A	Setidaknya lima serangan yang memenuhi kriteria B-D	Setidaknya dua serangan yang memenuhi kriteria B dan C	Nyeri kepala (seperti migren atau jenis ketegangan) ≥ 15 hari / bulan selama >3 bulan, dan memenuhi kriteria B dan C
B	Serangan nyeri kepala berlangsung selama 4-72 jam (baik tidak diobati atau tidak berhasil diobati).	Satu atau lebih aura berikut yang bersifat reversibel: 1. Visual 2. Sensorik 3. Bicara dan/atau Bahasa 4. Motorik 5. Batang otak 6. Retina	Terjadi pada pasien yang memiliki setidaknya lima serangan memenuhi kriteria B-D untuk migren tanpa aura dan/atau kriteria B dan C untuk migren dengan aura.
C	Setidaknya dua dari empat karakteristik: 1. Lokasi unilateral. 2. Kualitas berdenyut. 3. Intensitas nyeri sedang hingga berat. 4. Serangan diperburuk atau menyebabkan pasien menghindari aktivitas fisik rutin (misalnya berjalan atau menaiki tangga).	Tiga dari enam karakteristik di bawah ini: 1. Setidaknya satu gejala aura berkembang secara bertahap ≥ 5 menit 2. Dua atau lebih gejala aura terjadi berturut-turut 3. Setiap gejala aura berlangsung 5-60 menit 4. Setidaknya satu gejala aura bersifat unilateral 5. Setidaknya satu gejala merupakan aura positif 6. Aura disertai atau diikuti nyeri kepala dalam 60 menit	Berlangsung ≥ 8 hari/bulan selama >3 bulan, memenuhi salah satu kriteria berikut: 1. Kriteria C dan D untuk migren tanpa aura 2. Kriteria B dan C untuk migren dengan aura 3. Diyakini oleh pasien sebagai migren saat awitan dan lega dengan turunan triptan atau ergot
D	Selama nyeri kepala terdapat setidaknya satu dari: 1. Mual dan/atau muntah. 2. Fotofobia dan fonofobia	Tidak lebih baik dijelaskan oleh diagnosis lain dalam ICHD-3.	Tidak lebih baik dijelaskan oleh diagnosis lain dalam ICHD-3.
E	Tidak lebih baik dijelaskan oleh diagnosis lain dalam ICHD-3		

Pada pasien migren kronik, pemeriksaan penunjang lanjutan tidak diperlukan. Pemeriksaan funduskopi harus dilakukan guna mengevaluasi adanya papiledema pada pasien dengan gangguan nyeri kepala yang baru dirasakan. Pada pasien dengan aura persisten, perlu dilakukan pemeriksaan MRI sekuens *diffusion weighted image* (DWI) guna menyingkirkan kemungkinan iskemia otak. Pemeriksaan penunjang berupa MRI, MRA, dan MR *venography* otak perlu dilakukan pada pasien dengan aura persisten

tanpa infark serta migren dengan infark. Selain itu, pemeriksaan EEG berulang perlu dilakukan pada pasien dengan kejang yang dipicu aura migren.⁽¹⁶⁾

Diagnosis Banding

Dalam penegakan diagnosis migren, perlu diperhatikan diagnosis banding berupa nyeri kepala primer serta nyeri kepala sekunder.^{(3),(14)} Nyeri kepala primer meliputi nyeri kepala tipe tegang⁽¹⁷⁾ dan nyeri kepala kluster⁽¹⁸⁾ (Tabel 4).

Tabel 4. Diagnosis Banding Nyeri Kepala Primer^{(10),(14),(17),(18)}

Manifestasi Nyeri Kepala	Nyeri Kepala Tipe Tegang	Nyeri Kepala Kluster	Migren
Durasi	30 menit-7 hari	150-180 menit	4-72 jam
Lokasi	Bilateral	Unilateral (daerah orbital, supraorbital, temporal, atau kombinasi daerah-daerah tersebut)	Unilateral
Kualitas	Seperti ditekan atau ketat	Bervariasi	Berdenyut
Intensitas Dampak terhadap aktivitas	Ringan-sedang Tidak diperparah aktivitas rutin seperti naik tangga	Berat-sangat berat ("suicidal headaches") Nyeri makin terasa jika pasien berdiam diri; gelisah	Sedang-berat Diperburuk atau menyebabkan pasien menghindari aktivitas fisik rutin
Gejala penyerta	Tidak ada	Injeksi konjungtiva ipsilateral, lakrimasi, hidung tersumbat, rinore, keringat di dahi dan wajah, miosis, ptosis dan/atau edema kelopak mata	Mual, muntah, fotofobia, fonofobia, serta aura

Nyeri kepala sekunder disebabkan oleh kelainan mendasar lain.⁽¹⁹⁾ Meski pada beberapa kasus gejala nyeri kepala sekunder dapat menyerupai nyeri kepala primer serta nyeri kepala sekunder dapat berkembang selama nyeri kepala primer, kecurigaan terhadap nyeri kepala sekunder perlu dievaluasi apabila riwayat yang dialami pasien tidak sesuai dengan gangguan nyeri kepala primer.⁽¹⁵⁾

Penatalaksanaan

Edukasi pasien

Pada pasien migren perlu dilakukan edukasi terutama menghindari faktor-faktor yang dapat mencetus atau memperparah serangan. Pasien harus dimotivasi agar dapat memiliki kehidupan nyaman dengan ritme yang terkontrol. Pasien didorong untuk memiliki diari yang mencatat faktor-faktor apa saja yang dapat memicu migren (Tabel 5), serta

kalender yang dapat melacak kebiasaan pencetus tersebut.⁽²⁰⁾

Kesadaran pasien harus dibangun akan bahaya penggunaan obat-obatan nyeri secara berlebihan. Pasien juga harus dimotivasi untuk aktif dalam perawatan mereka sendiri. Apabila pasien tidak bersedia untuk melakukan hal-hal tersebut dan lebih memilih untuk mengonsumsi obat-obatan, maka perbaikan nyeri kepala sulit dicapai. Dokter juga harus mendiskusikan pilihan penggunaan obat-obatan secara rasional, cara penggunaan, efek samping, keuntungan yang diharapkan, serta kapan pasien dapat datang kembali untuk memeriksakan diri.⁽²⁰⁾

Tabel 5. Faktor-Faktor Pemicu Migren⁽²⁰⁾

Faktor	Contoh
Endogen	Stres, waktu tidur yang tidak konsisten atau lebih/kurang dari biasanya, fluktuasi hormonal (misalnya hamil, haid)
Diet	Terlambat/ menunda makan, makanan olahan susu, daging yang diawetkan, kafein, minuman beralkohol (khususnya anggur merah), aspartam, monosodium glutamat/vetsin, nitrit
Obat	Obat & minuman berkafein, obat terlarang
Eksogen lain	Faktor lingkungan, suara yang keras, perubahan udara, aroma yang kuat, zat kimia tertentu, insektisida, bensol, nikotin

Nonmedikamentosis

Latihan relaksasi

Dengan kemampuan relaksasi, pasien diharapkan dapat mengontrol respons fisiologis terhadap nyeri kepala yang dirasakan. Pasien diinstruksikan untuk melakukan teknik relaksasi berupa pernapasan diafragma, relaksasi otot progresif, relaksasi pikiran, dan meditasi

yang awalnya selama 20-30 menit/hari. Teknik ini dapat terus dilakukan, terlebih khusus saat datangnya serangan migren.⁽²⁰⁾

Teknik *biofeedback*

Modalitas *biofeedback* yang paling sering digunakan yaitu *thermal feedback* (menghangatkan tangan) serta *electromyographic (EMG) feedback*. Pasien diajarkan untuk menggunakan alatnya di rumah atau mempraktikkan keterampilan mengatur diri yang dipelajari dalam sesi bersama dokter selama 20-30 menit/hari. Selanjutnya, pasien dapat mengintegrasikan penggunaan kemampuan tersebut dalam aktivitas sehari-hari.⁽²⁰⁾

Manajemen stres dengan terapi kognitif perilaku

Terapi ini bertujuan untuk menuntun pasien dalam mengenali pikiran-pikiran apa saja yang menyebabkan stres. Kemudian konselor dan pasien dapat bekerja sama dalam mengontrol stres agar pasien menjadi lebih tahan terhadap efek negatif stres.⁽²⁰⁾

Medikamentosis

Terapi abortif

Terapi abortif bertujuan meredakan nyeri yang sedang dialami pasien. Terapi abortif dapat bersifat nonspesifik atau spesifik.

- Terapi nonspesifik

Agen nonspesifik dinilai efektif dalam mengatasi nyeri yang tidak berkaitan dengan migren.^{(20),(21)} Meskipun begitu, terapi nonspesifik sering kali dijadikan sebagai lini

pertama dalam pengobatan migren. Terapi nonspesifik terdiri dari analgesik/obat antiinflamasi nonsteroid (AINS), analgesik narkotik, serta terapi adjuvan.

Analgesik merupakan terapi lini pertama pada migren ringan hingga sedang. Sekitar 80% persen pasien menggunakan analgesik untuk mengobati nyeri kepala.⁽²²⁾ AINS merupakan obat yang digunakan secara luas pada pasien migren karena dapat memberikan efek antiinflamasi, analgetik, serta antipiretik. Di sisi lain, obat ini dapat menyebabkan efek samping berupa perdarahan serta ulkus gastrointestinal.⁽²³⁾

Paracetamol 1000mg memiliki efek samping iritasi lambung yang lebih ringan dari pada AINS. Meskipun demikian, paracetamol dinilai tidak seefektif AINS dan hanya dapat digunakan pada nyeri kepala ringan.^{(21),(24),(25)}

Perlu diingat bahwa penggunaan analgesik harus dikontrol. Pasien harus menggunakannya sejarang mungkin serta kurang dari 15 hari/bulan untuk menghindari nyeri kepala akibat penggunaan obat-obatan berlebih (*medication overuse headache*).⁽²⁴⁾

Analgesik narkotik yang digunakan dalam pengobatan migren adalah turunan opium yang termasuk dalam kelompok alkaloid atau dikenal sebagai fenantren. Morphine, codein, thebaine, serta derivatnya dapat digunakan dalam pengobatan migren. Opioid transnasal juga disarankan pada migren akut. Penggunaan butorphanol 1mg transnasal dapat meringankan nyeri kepala

setelah dua jam. Opioid parenteral, seperti butorphanol 2mg intramuskular dan meperidine 75mg + hydroxyzine 50mg intramuskular juga efektif meredakan nyeri kepala. Penggunaan opioid parenteral dapat dipertimbangkan hanya apabila diawasi secara ketat dan sedasi tidak akan menempatkan pasien pada risiko dan/atau risiko penyalahgunaan dapat diminimalkan.⁽²⁰⁾

Mual dan muntah akibat aktivitas dopamin serta penurunan transmisi kolinergik dapat memperparah keadaan pasien. Untuk itu, agen prokinetik dan antagonis reseptor dopamin dapat diberikan sebagai tatalaksana.⁽²⁰⁾ Obat-obatan ini dapat meningkatkan efektivitas analgesik oral dengan mempercepat proses penyerapan.⁽²²⁾

Penggunaan antiemetik seperti metoclopramide (dosis 10mg, dapat diberikan hingga empat kali sehari) dinilai memiliki efikasi paling tinggi. Domperidone juga dinilai memiliki efek terhadap migren.

Metoclopramide dapat menyebabkan efek samping ekstrapiramidal dan domperidone dapat menyebabkan pemanjangan interval gelombang QT. Namun, efek samping ini jarang ditemukan pada penggunaan oral secara intermiten.⁽²⁵⁾

- Terapi spesifik

Terapi spesifik bekerja dalam meredakan migren namun pada umumnya tidak efektif terhadap nyeri nonsefalik. Terapi spesifik meliputi triptan, ergotamine,

serta kombinasi obat lainnya yang dapat meredakan migren.⁽²⁰⁾

Agonis reseptor 5-HT_{1B/1D} atau triptan merupakan terapi pilihan utama dalam menangani serangan migren sedang hingga berat yang kurang responsif terhadap AINS. Tujuh triptan yang memiliki efektivitas kuat adalah sumatriptan (50mg atau 100mg per oral), zolmitriptan (2,5mg atau 5mg per oral), naratriptan (2,5mg per oral), rizatriptan (5mg atau 10mg per oral), almotriptan (12,5mg per oral), eletriptan (20mg atau 40mg per oral), dan frovatriptan (2,5mg per oral). Triptan oral dapat meringankan nyeri kepala dalam 30-60 menit. Penggunaan triptan dapat efektif kapan saja selama serangan. Untuk mencegah terjadinya nyeri kepala akibat penggunaan berlebih obat-obatan, penggunaan awal sebaiknya hanya direkomendasikan apabila serangan tidak terlalu sering (<10 hari/bulan) serta jika pasien dapat mengidentifikasi dengan jelas nyeri kepala yang dirasakan sebagai serangan migren.^{(22),(24)}

Derivat ergot berupa ergotamine dan dihydroergotamine (DHE) memberikan efek antimigren sebagai akibat dari aksi agonis pada reseptor serotonin (5-HT). Ergotamine digunakan dalam pengobatan serangan yang lama dengan kecenderungan kembalinya nyeri setelah keberhasilan pengobatan awal. Obat ini tersedia dalam sediaan tablet oral (0,5-2mg), supositoria (1-2mg), serta inhalasi (dosis maksimal 1,8mg). Kontra

indikasi penggunaan ergotamine adalah hipertensi tidak terkontrol, penyakit jantung koroner, penyakit vaskular perifer, strok, gangguan fungsi hepar atau ginjal, serta kehamilan.

Dihydroergotamine (DHE) biasanya ditoleransi lebih baik dari pada ergotamine tetapi kurang efektif karena bioavailabilitas oralnya yang buruk. DHE intranasal memiliki bioavailabilitas yang lebih baik namun waktu kerjanya lebih lama.⁽²¹⁾

Hingga saat ini terapi kombinasi terus diteliti guna memperoleh hasil terapi yang lebih baik. Kombinasi tetap dari asam asetilsalisilat 250mg, paracetamol 200mg, serta kafein 50mg dinilai lebih efektif dari pada penggunaannya sendiri-sendiri.⁽²¹⁾ Kombinasi naproxen dan sumatriptan dinilai efektif untuk pasien probabel migren. Pemberian metoclopramide juga dapat bekerja dan memberikan efek terhadap gejala otonom sekunder serta meningkatkan penyerapan dan efek sumatriptan.⁽²²⁾

Terapi profilaksis

Tujuan terapi profilaksis adalah menurunkan frekuensi, intensitas, dan durasi serangan, meningkatkan tingkat respons serangan terhadap terapi abortif, meningkatkan kualitas hidup, dan menurunkan potensi disabilitas.

Indikasi terapi profilaksis meliputi total durasi serangan mencapai delapan hari dalam sebulan, serangan berulang yang terjadi sangat mengganggu kualitas hidup

dan/atau pekerjaan pasien, ada kontra indikasi pemberian terapi abortif, bentuk

migren berupa migren komplikata, intensitas serangan berat, atau atas permintaan pasien

Tabel 6. Terapi profilaksis migren^{(26),(27)}

Kelas	Agen	Dosis Harian	Pemakaian
Penyekat beta	Atenolol	50-200mg	1-2 kali sehari
	Metoprolol	100-200mg	2 kali sehari (short-acting); 1 kali sehari (long acting)
	Propranolol	40-240mg	2-3 kali sehari (short-acting)
Antidepresan Selective serotonin reuptake inhibitors	Amitryptiline	10-200mg	Dimulai dengan 10mg sebelum tidur
	Venlafaxine	75-225mg	Dimulai dengan 37,5mg pada pagi hari
Penyekat kanal kalsium	Verapamil	120-480mg	Dimulai dengan 80mg dalam 2-3 kali sehari
	Flunarizine	5-10mg	Diminum sebelum tidur
Antiepilepsi	Carbamazepine	600-1200mg	3 kali sehari
	Gabapentin	600-3600mg	
	Topiramate	50-200mg	Dimulai dengan dosis 15-25mg sebelum tidur serta dinaikkan 15-25mg setiap minggu
Toksin botulinum A	Asam valproat	500-2000mg	Dimulai dengan dosis 250-500mg
		155U	Disuntikkan setiap 12 minggu di otot frontal, temporal, oksipital, dan leher

Kebanyakan obat pencegahan migren didesain untuk mengobati kelainan lain. Antagonis serotonin dikembangkan berdasarkan konsep bahwa migren disebabkan kelebihan 5-HT. Antidepresan menurunkan regulasi reseptor 5-HT₂ dan adrenergik beta. Obat antikonvulsan bekerja dengan menurunkan pelepasan glutamat serta meningkatkan GABA-A.^{(20),(26),(27)}

Mekanisme potensial pengobatan profilaksis migren meliputi peningkatan ambang batas terhadap aktivasi migren dengan menstabilkan sistem saraf yang menjadi lebih reaktif, meningkatkan antinosisepsi, menghambat CSD, menghambat sensitisasi perifer dan sensitisasi sentral, memblokir peradangan neurogenik, serta memodulasi aktivitas simpatik, parasimpatik, atau serotonergik.⁽²⁰⁾ Pengobatan profilaksis migren dikatakan berhasil apabila berhasil menurunkan

frekuensi atau jumlah hari serangan migren setidaknya 50% dalam tiga bulan.⁽²⁶⁾

1. Terapi baru

Beberapa tahun terakhir telah terlihat muncul berbagai pengobatan migren baru, antara lain⁽²¹⁾:

- Antagonis CGRP
- Agonis serotonin 5HT_{1F} (ditan).
- Antagonis reseptor glutamat.
- Inhibitor NOS.
- Neurostimulasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Burstein R, Nosedo R, Borsook D. Migraine: Multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci.* 2015;35(17):6619–29.
2. Schwedt TJ, Chiang CC, Chong CD, Dodick DW. Functional MRI of migraine. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015;14(1):81–91. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70193-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70193-0)
3. Olesen J. Headache Classification

- Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1–211.
4. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: A disorder of sensory processing. *Physiol Rev.* 2017;97(2):553–622.
 5. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol.* 2016;16(1):30293–9.
 6. Victor T, Hu X, Campbell J, Buse D, Lipton R. Migraine prevalence by age and sex in the United States: A life-span study. *Cephalalgia.* 2010;30(9):1065–72.
 7. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache.* 2018;58:4–16.
 8. Waschek JA, Baca SM, Akerman S. PACAP and migraine headache: immunomodulation of neural circuits in autonomic ganglia and brain parenchyma. *J Headache Pain.* 2018;19(23).
 9. Munoz-Ceron J, Marin-Careaga V, Peña L, Mutis J, Ortiz G. Headache at the emergency room: Etiologies, diagnostic usefulness of the ICHD 3 criteria, red and green flags. *PLoS One.* 2019;14(1):1–8.
 10. Lee VME, Ang LL, Soon DTL, Ong JJY, Loh VWK. The adult patient with headache. *Singapore Med J.* 2018;59(8):399–406.
 11. Do TP, Remmers A, Schytz HW, Schankin C, Nelson SE, Obermann M, et al. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNNOOP10 list. *Neurology.* 2019;92(3):134–44.
 12. Micieli A, Kingston W. An approach to identifying headache patients that require neuroimaging. *Front Public Heal.* 2019;7(MAR):1–6.
 13. Ravishankar K. The art of history-taking in a headache patient. *Ann Indian Acad Neurol.* 2012;15(SUPPL.):7–14.
 14. Ahmed F. Headache disorders: differentiating and managing the common subtypes. *Br J Pain.* 2012;6(3):124–32.
 15. Chaudhry P, Friedman DI. Neuroimaging in Secondary Headache Disorders. *Curr Pain Headache Rep.* 2015;19(7):1–11.
 16. Mitsikostas DD, Ashina M, Craven A, Diener HC, Goadsby PJ, Ferrari MD, et al. European headache federation consensus on technical investigation for primary headache disorders. *J Headache Pain* [Internet]. 2015;17(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-016-0596-y>
 17. Kaniecki RG. Tension-Type Headache. *Headache Migraine Biol Manag.* 2015;149–60.
 18. Hoffmann J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018;17(1):75–83. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30405-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30405-2)
 19. Tabatabai RR, Swadron SP. Headache in the Emergency Department: Avoiding Misdiagnosis of Dangerous Secondary Causes. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. 2016;34(4):695–716. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2016.06.003>
 20. Lipton RB, Bigal M, editors. *Migraine and Other Headache Disorders.* New York: Taylor & Francis Group; 2006.
 21. Antonaci F, Ghiotto N, Wu S, Pucci E, Costa A. Recent advances in migraine therapy. *Springerplus.* 2016;5(1):1–14.

22. Diener H-C, Holle-Lee D, Nägel S, Dresler T, Gaul C, Göbel H, et al. Treatment of migraine attacks and prevention of migraine: Guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology. *Clin Transl Neurosci.* 2019;3(1).
23. Giamberardino MA, Martelletti P. Emerging drugs for migraine treatment. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2015;20(1):137–47.
24. Gooriah R, Nimeri R, Ahmed F. Evidence-based treatments for adults with migraine. *Pain Res Treat.* 2015;2015.
25. Becker WJ. Acute migraine treatment. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2015;21(4):953–72.
26. Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2015;21(4):973–89.
27. May A, Schulte LH. Chronic migraine: Risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2016;12(8):455–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2016.93>