

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Migren merupakan masalah kesehatan masyarakat yang kompleks dan berdampak cukup berat pada penderitanya. Berdasarkan data *Global Burden of Disease Study* pada tahun 2019 insiden migren global meningkat mencapai 87,6 juta orang, dimana India, China, Amerika dan Indonesia menyumbang 43,6% dari insiden migren global. Migren menempati urutan kedua penyakit yang mengakibatkan disabilitas pada wanita berdasarkan *years lived with disability* (YLDs) dan urutan pertama berdasarkan *disability adjusted life years* (DALYs) dengan angka prevalensi secara umum pada wanita berkisar 19% (Ge *et al.*, 2023; Fan *et al.*, 2023).

Diagnosis migren berpedoman kepada kriteria *International Headache Society* yang didasarkan pada anamnesis dan sering menimbulkan perbedaan persepsi diantara para klinisi. Migren yang tidak terdiagnosis dengan tepat dan tidak ditatalaksana secara optimal beresiko menimbulkan migren kronis dan mengakibatkan *Medication Overuse Headache*. Sekelumit masalah diatas mengakibatkan berkurangnya kualitas hidup dan berdampak nyata pada biaya sosial dan produktivitas kerja penderita migren (Steiner *et al.*, 2020; Ashina *et al.*, 2021).

Mekanisme utama nyeri kepala migren belum sepenuhnya dipahami, faktor genetik dan lingkungan diduga mempengaruhi terjadinya migren. Teori mengenai patofisiologi migren yang berkembang saat ini adalah teori neurovaskular komprehensif, yaitu gabungan antara teori vaskular, neurogenik dan neuroinflamasi. Teori ini menyatakan bahwa pada penderita migren terdapat keadaan hipereksitabilitas, yaitu bila otak terpapar lingkungan yang mencetuskan migren, maka akan terjadi perubahan neurokimia, aktivasi sistem trigeminovaskular, pelepasan peptida vasoaktif, inflamasi neurogenik dan hiperaktivitas serebrovaskular (Guo *et al.*, 2022; Yousef *et al.*, 2021; Rustichelli *et al.*, 2020).

Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide-38 (PACAP-38) merupakan neuropeptida vasoaktif yang terbukti meningkat pada serangan migren selain *Calcitonin Gene Related Peptide* (CGRP), Substansi P, Neurokinin A (NKA) dan *Nitric Oxide* (NO). Kadar PACAP-38 meningkat setelah aktivasi trigeminovaskular, dan menurun saat nyeri kepala berkurang. PACAP-38 merupakan vasodilator kuat dan memiliki efek vasodilatasi yang bertahan lebih lama dibandingkan dengan CGRP. Selain itu PACAP-38 juga memiliki peran dalam inflamasi neurogenik pada patofisiologi migren yaitu mengakibatkan degranulasi sel mast, ekstrasvasi plasma dan gangguan endotel yang berkontribusi terhadap nyeri kepala migren (Edvinsson *et al.*, 2016; Spekker *et al.*, 2022 ; Rustichelli *et al.*, 2020).

Proses inflamasi steril vaskular berulang yang terjadi pada migren mengakibatkan disfungsi endotel. Disfungsi endotel merupakan suatu proses yang dimediasi oleh stress oksidatif, yang ditunjukkan melalui gangguan vasomotor reaktivitas. Vasomotor Reaktivitas (VMR) menggambarkan mekanisme autoregulasi serebral untuk beradaptasi dan mengoptimalkan *cerebral blood flow* beradaptasi terhadap suatu perubahan dan mengoptimalkan aliran darah sesuai dengan kondisi tersebut. Analisis kuantifikasi vasomotor reaktivitas dapat dilakukan dengan menggunakan *Trans Cranial Doppler* (TCD) (Yousef *et al.*, 2022 ; Lucic-Prokin *et al.*, 2020).

Penelitian Schytz *et al.* (2009) menjelaskan pemberian infus PACAP-38 menyebabkan serangan nyeri kepala mirip migren pada pasien dengan riwayat migren tanpa aura rata-rata 6 jam setelah pemberiannya. Pada penelitian tersebut juga ditemukan penurunan dari *Velocity Middle Cerebral Artery* (VMCA) pada pemeriksaan TCD penderita migren. Namun tidak ada data klinis tentang perubahan kadar endogen PACAP-38 pada penelitian ini (Schytz *et al.*, 2009).

Menindaklanjuti penelitian sebelumnya, studi oleh Tuka *et al.* (2013) menjelaskan bahwa kadar PACAP-38 meningkat pada penderita migren selama nyeri kepala fase iktal (nilai $p < 0.001$) (Tuka *et al.*, 2013). Namun hal ini berbeda dengan penelitian Morollon *et al.* (2016) pada 86 wanita yang menderita migren dan 32

wanita sehat sebagai kontrol, dimana tidak terdapat perbedaan kadar PACAP-38 pada penderita migren fase interiktal dibandingkan kontrol (98.8 ± 34.3 pg/mL : 108.7 ± 43.0 pg/mL ; $p = 0.884$) (Morollon *et al.*, 2016).

Vasomotor reaktivitas dapat ditentukan dengan mengukur *Breath Holding Index* (BHI) dengan pemeriksaan TCD. Pada penelitian Haris S (2018), vasomotor reaktivitas ditentukan dengan menghitung *Migraine Vascular Index* (MVI), dimana terdapat penurunan nilai vasomotor reaktivitas pada penderita migren. Sama dengan penelitian Haris *et al.* (2018), penelitian Yousef *et al.* (2022) juga menjelaskan bahwa terdapat penurunan nilai vasomotor reaktivitas pada penderita migren berdasarkan nilai *Breath Holding Index* (BHI). Pada penderita migren terjadi disfungsi endotel dan peningkatan kekakuan pembuluh darah sehingga menyebabkan penurunan vasomotor reaktivitas (Haris *et al.*, 2018; Yousef *et al.*, 2022). Namun hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Altamura *et al.* (2018) yang menemukan bahwa selama serangan migren dengan aura nilai vasomotor reaktivitas lebih tinggi (Altamura *et al.*, 2018).

Berdasarkan hal di atas, didapatkan adanya perbedaan hasil diantara beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya dan masih sedikitnya penelitian yang membahas kadar PACAP-38 maupun *cerebrovascular vasomotor reactivity* pada migren kronis. Oleh karena itu penulis tertarik menilai hubungannya kadar PACAP-38 plasma terhadap *cerebrovascular vasomotor reactivity* pada penderita migren kronis.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kadar *Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide-38* (PACAP-38) plasma dengan *cerebrovascular vasomotor reactivity* pada penderita migren kronis.

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum:

Mengetahui hubungan kadar PACAP-38 plasma dengan *cerebrovascular vasomotor reactivity* pada penderita migren kronis.

1.3.2 Tujuan Khusus:

1. Mengetahui kadar PACAP-38 plasma pada penderita migren kronis.
2. Mengetahui gambaran *cerebrovascular vasomotor reactivity* pada penderita migren kronis
3. Mengetahui hubungan kadar PACAP-38 plasma dengan *cerebrovascular vasomotor reactivity* pada penderita migren kronis.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan

Menambah pengetahuan mengenai peran PACAP-38 dan *cerebrovascular vasomotor reactivity* pada patofisiologi migren kronis.

1.4.2 Manfaat bagi Pelayanan

Dengan mengetahui pengaruh biomarker (PACAP-38) terhadap *cerebrovascular vasomotor reactivity*, dapat digunakan sebagai bagian dari pemeriksaan migren dan studi prognostik kedepannya.

1.4.3 Manfaat bagi Masyarakat

Dengan diketahuinya hubungan biomarker dengan pemeriksaan penunjang pada migren diharapkan dapat menunjang diagnosis migren dan prognostik migren kronis kedepannya menjadi lebih baik.