

MIGRAIN RETINAL

RETINAL MIGRAINE

Devi Ariani Sudiby, * Isti Suharjanti, * Imas Resa Palupi*

ABSTRACT

Retinal migraine can affect serious complications in patients through persistent visual disturbances. It has been described as repeated monocular visual disturbances, including scintillations, scotoma, or blindness, accompanied by migraine headaches. Few journals and case reports discuss retinal migraine. We report a 23-year-old female presented with recurrent left headaches, which were preceded by visual disturbances in the form of scotoma, blurred vision and dark vision. Visual disturbances occurred in the left eye, lasting 5 to 15 minutes before headache. According to the 3rd edition of the International Classification of Headache Disorder (ICHD-3), the patient met the diagnostic criteria for retinal migraine. Flunarizine 10mg as a retinal migraine prophylactic medication gave good results.

Keywords: flunarizine, headache, migraine, retinal, visual aura.

ABSTRAK

Migrain retinal dapat menimbulkan komplikasi serius berupa gangguan penglihatan persisten pada pasien. Migrain retinal dideskripsikan sebagai serangan berulang gangguan visual monokuler termasuk *scintillations*, skotoma atau kebutaan, disertai dengan nyeri kepala migrain. Pembahasan mengenai migrain retinal dalam jurnal dan laporan kasus masih sedikit. Kami melaporkan kasus seorang wanita 23 tahun dengan keluhan nyeri kepala berulang sisi kiri yang didahului gangguan visual berupa skotoma, pandangan kabur dan gelap. Gangguan visual terjadi pada mata kiri, durasi 5 sampai 15 menit sebelum nyeri kepala terjadi. Pasien memenuhi kriteria diagnostik migrain retinal menurut *the 3rd edition of the International Classification of Headache Disorder (ICHD-3)*. Flunarizin 10mg sebagai terapi profilaksis migrain retinal memberikan hasil yang baik.

Kata Kunci: aura visual, flunarizin, migrain, nyeri kepala, retinal

*Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia; **Korespondensi:** dephidea@gmail.com

PENDAHULUAN

Migrain termasuk salah satu penyakit dengan peringkat keenam yang dapat menyebabkan disabilitas di bidang neurologi dengan prevalensi yang meningkat setiap waktu. Epidemiologi migrain 15-18% populasi, predominan diderita oleh wanita. Migrain retinal termasuk migrain dengan aura berdasarkan ICHD-3 tahun 2018, merupakan penyakit yang jarang dan tidak diketahui dengan pasti prevalensinya. Migrain retinal dideskripsikan sebagai serangan berulang gangguan visual monokuler termasuk *scintillations*, skotoma atau kebutaan, yang disertai dengan nyeri kepala migrain. Migrain retinal paling sering terjadi pada wanita yang memiliki riwayat migrain dengan aura. Pada serangan yang khas, gangguan visual monokuler dapat terjadi parsial atau komplit yang berlangsung kurang dari 60 menit. Gejala yang terjadi biasanya bersifat sementara, namun dalam beberapa kasus dilaporkan adanya kehilangan penglihatan monokuler yang persisten dan temuan oftalmologis abnormal.¹⁻⁴

KASUS

Seorang wanita 23 tahun datang ke Instalasi Rawat Jalan Neurologi RSUD Dr. Soetomo dengan keluhan nyeri kepala sejak 1 bulan yang lalu. Nyeri kepala hilang timbul dan memberat dalam 2 minggu terakhir. Skala nyeri 7-8 diukur dengan *Numeric Pain Rating Scale (NPRS)* saat nyeri kepala terjadi. Nyeri dirasakan di sekitar mata kiri sampai pelipis kiri, berdenyut, berlangsung selama 4-24 jam bila tidak diobati. Nyeri dapat berulang 2-3 kali sehari. Pasien mengeluh mata kiri terasa kabur, muncul bulatan hitam lalu pandangan gelap, dengan durasi 5 sampai 15 menit, diikuti oleh nyeri kepala sisi kiri yang terjadi 15 menit setelah gangguan penglihatan, sehingga pasien hanya melihat dengan mata kanan. Pandangan kabur dan gelap yang terjadi membaik sempurna sebelum 60 menit. Pasien berbaring saja ketika kambuh. Mata kanan juga terasa kabur sejak 1 tahun terakhir karena riwayat miopia, namun penglihatan mata kanan membaik dengan kacamata.

Pasien merasa mual namun tidak muntah, tidak dapat beraktivitas saat nyeri kepala terjadi, diantara serangan pasien merasa normal, tidak nyeri kepala, mata kiri tidak kabur, namun terkadang merasa gelisah akan terulangnya pandangan kabur saat nyeri kepala. Pasien tidak mengeluhkan adanya perubahan karakteristik, intensitas dan durasi nyeri kepala saat menstruasi. Pasien tidak menggunakan kontrasepsi hormonal.

Riwayat penyakit dahulu mata kanan myopia, tidak didapatkan riwayat nyeri kepala sebelumnya, tidak didapatkan riwayat stroke, hipertensi, diabetes melitus, penyakit jantung, dan tumor. Pasien tidak merokok, tidak mengonsumsi makanan yang mengandung banyak *monosodium glutamate* (MSG) dan tidak menggunakan kontrasepsi hormonal.

Pemeriksaan fisik didapatkan kesadaran baik, GCS E4V5M6, tekanan darah 110/70mmHg, nadi 88 kali per menit, pernafasan 18 kali per menit, temperatur 36.5 °C, pemeriksaan neurologis dalam batas normal. Pasien tidak dalam serangan migrain saat dilakukan pemeriksaan. Pemeriksaan oftalmologi didapatkan visus menurun pada mata kanan 5/40. Pemeriksaan laboratorium *rheumatoid factor* dan tes ANA negatif. Pemeriksaan EEG dan MRI kepala dengan kontras tidak didapatkan kelainan. Tatalaksana farmakologis abortif dengan NSAID yang diikuti dengan pemberian asam valproate 500mg dosis tunggal sebagai terapi profilaksis belum memberikan perbaikan intensitas nyeri. Pemberian flunarizin 5mg tiap 12 jam sebagai terapi profilaksis, memberikan penurunan intensitas nyeri dan mengurangi kekambuhan nyeri kepala.

PEMBAHASAN

Migrain retinal atau vasospasme retina didefinisikan pada tahun 1988 oleh *International Headache Society*. Migrain retinal merupakan penyakit yang jarang, prevalensinya tidak diketahui dengan pasti dan belum ada data spesifik yang dilaporkan. Migrain retinal dideskripsikan sebagai serangan berulang gangguan visual monokuler termasuk *scintillations*, skotoma atau kebutaan, disertai dengan nyeri kepala migrain. Deskripsi tersebut sesuai dengan keluhan pasien berupa serangan berulang gangguan visual mata kiri berupa

skotoma atau kebutaan, disertai dengan nyeri kepala migrain sejak 1 bulan yang lalu dan memberat dalam 2 minggu terakhir.^{2,4,5}

Kriteria diagnosis migrain retinal berdasarkan PERDOSSI tahun 2018 adalah memenuhi poin A, B, C, dan D. Pada poin A yaitu didapatkan sekurang-kurangnya dua serangan yang memenuhi kriteria B dan C. Poin B adalah aura monokuler positif dan/ fenomena visual negatif (*scintillation*, skotoma atau kebutaan) yang reversibel selama serangan, diikuti oleh salah satu atau kedua hal berikut ini yaitu pemeriksaan lapangan pandang dan terjadi defek monokuler lapangan pandang. Pada poin C sekurang-kurangnya diikuti dua dari karakteristik: aura yang berlangsung secara gradual ≥ 5 menit, gejala aura berlangsung 5-60 menit, dan aura disertai atau diikuti nyeri kepala dalam 60 menit. Poin D adalah tidak memenuhi kriteria diagnosis ICHD-3 yang lain dan penyebab *amourosis fugax* harus dieksklusi.^{2,4}

Khalili tahun 2019 menyebutkan bahwa onset dimulainya migrain retinal dapat timbul sejak usia 7 tahun, namun kebanyakan kasus timbul pada dekade kedua dan memuncak pada dekade keempat kehidupan. Onset pada pasien ini sesuai dengan literatur, timbul pada dekade kedua dan tidak didapatkan riwayat keluarga yang menderita migrain. Pasien dengan migrain retinal, hanya 50% yang memiliki riwayat keluarga dengan migrain.⁶

Gejala yang terjadi pada pasien sesuai dengan deskripsi migrain retinal berupa gejala visual monokuler mata kiri, fenomena negatif berupa pandangan kabur, timbul bulatan-bulatan hitam, terkadang gelap, yang diikuti dengan nyeri kepala. Karakteristik kehilangan penglihatan pada migrain retinal umumnya unilateral disertai sakit kepala, sesuai dengan pasien ini. Durasi kehilangan penglihatan umumnya lebih singkat dari aura migrain, dari 5 sampai 30 menit. Durasi terpanjang episode migrain retinal yang pernah dilaporkan adalah 7 jam dan pasien sembuh total. Gejala migrain retinal berupa kehilangan penglihatan total (50%), kabur (19%), kehilangan penglihatan tidak lengkap (12%), skotoma dan defek altitudinal (13%) serta pandangan buram (7%). Nyeri kepala diikuti

kehilangan penglihatan, biasanya ipsilateral dan bersamaan dengan hilangnya penglihatan. Serangan berulang terjadi pada lebih dari 75% pasien.^{3,6,7}

Kehilangan penglihatan sentral atau skotoma negatif disebabkan oleh vasospasme atau emboli. Patofisiologi dari migrain retinal masih kontroversial dan belum sepenuhnya dipahami. Salah satu teori menjelaskan bahwa adanya vasospasme dari pembuluh darah retina atau siliaris. Sementara yang lain berpendapat adanya *spreading depression* neuron di retina yang mirip dengan *spreading depression* pada korteks serebral.⁶⁻⁸

Spreading depression dari neuron kortikal adalah konsep yang diterima dari aura khas migrain dan mungkin dengan mekanisme serupa yang mempengaruhi retina. Fenomena ini telah dicatat dalam retina ayam. Target relevan untuk menghambat *spreading depression* adalah ekspresi utama sub tipe reseptor *N-Methyl-D-aspartic acid or N-Methyl-D-aspartate* (NMDA), NR1, NR2A, dan NR2B, serta *Calcitonin gene-related peptide* (CGRP). Seorang pasien yang menggambarkan kehilangan penglihatan monokuler sementara sebagai cat hitam yang perlahan menetes dari sudut bidang visual monokulernya mungkin menggambarkan penyebaran depresi retina.^{6,7,9}

Fenomena yang terjadi masih belum jelas, serotonin dan stimulus seperti makanan yang dapat menyebabkan produksi prostaglandin, menimbulkan gangguan autoregulasi dan agregasi trombosit. Stimulasi korteks visual menyebabkan awitan gejala visual dan peningkatan kadar kalium yang bertanggung jawab terhadap hipereksitabilitas neuron. Gejala visual yang terjadi akibat adanya *spreading depression* di sepanjang lapisan saraf retina. Pada retina ayam tanpa pembuluh darah, golongan obat seperti propranolol, sumatriptan, metisergid, parasetamol, asam asetilsalisilat telah terbukti mengurangi *spreading depression* dan mempercepat pemulihan.^{6,7,9,10}

Akson yang tereksitasi menimbulkan inflamasi neurogenik dan vaskular disertai pembengkakan jaringan lunak seperti yang terlihat pada korteks serebral, retina, diskus optik, dan

konjungtiva. Inflamasi arteri retina dan oftalmika dapat menyebabkan vasospasme, obstruksi, dan atau disfungsi simpatis okular yang menjelaskan terjadinya gejala visual.⁶⁻¹¹

Serotonin dan agregasi trombosit juga berperan dalam patofisiologi migrain. Serotonin dari trombosit meningkat selama fase aura migrain, menyebabkan vasokonstriksi intrakranial. Serotonin terbukti mengurangi aliran darah ke koroid dan retina tetapi tidak mempengaruhi secara signifikan aliran darah intrakranial meskipun vasokonstriksi, namun dengan adanya aterosklerosis menjadi berperan dalam terjadinya migrain retinal. Kombinasi adanya peradangan neurogenik dan vaskular serta kerusakan endotel akan menginduksi aktivasi trombosit. Pelepasan tromboksan menyebabkan vasokonstriksi tambahan dan stimulasi trombosit. Pasien dengan migrain memiliki agregabilitas trombosit dua kali lipat lebih tinggi bahkan selama interval bebas sakit kepala, sehingga meningkatkan risiko serangan berulang.^{1,8,9}

Vasospasme retina atau arteri oftalmika diduga sebagai penyebab amaurosis dari migrain retinal. Predisposisi potensial adalah peningkatan endotelin-1. Endotelin-1 adalah sebuah vasokonstriktor kuat, yang merupakan polimorfisme signifikan sebagai reseptor mediator vasokonstriksi, yang meningkat selama dan di antara serangan episode migrain. Peningkatan konsentrasi plasma endotelin-1 pada sel-sel endotel vaskular akan kurang berpengaruh pada ukuran pembuluh darah selama sawar darah otak masih baik. Sawar darah otak mencegah masuknya endotelin ke sirkulasi retina dan endotelin-1 akan mendapat akses langsung ke pembuluh darah sel otot polos jika sawar damonrah otak terganggu. Hipoksia pada proksimal dari retina menimbulkan peningkatan *hypoxia-inducible factor-1 α* (HIF-1 α) yang bertindak sebagai faktor transkripsi, menstimulasi produksi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) atau endotelin-1 (ET-1). Hal tersebut mengakibatkan vasokonstriksi dan melemahnya sawar darah otak pada area yang terkena.^{12,13,17}

Disregulasi vaskular primer yang dikaitkan dengan penyakit vaskular retina merupakan komorbid

migrain dan hal tersebut dapat menjadi faktor yang berperan dalam patogenesis migrain retinal. Iskemia merupakan mekanisme lain yang digunakan untuk menjelaskan kehilangan penglihatan monokuler permanen terkait migrain. Vasospasme arteriol dan vena retina telah dibuktikan dalam kasus kehilangan penglihatan monokuler sementara, tidak ada kecenderungan penyakit vaskular lain yang ditemukan. Vasospasme selama migrain juga telah divisualisasi langsung dan didokumentasikan secara angiografi. Vasospasme tidak lagi dianggap sebagai penyebab utama defisit neurologis fokal dari migrain, namun konsep migrain ini mungkin bertanggung jawab untuk patofisiologi pada beberapa kasus.^{3,13}

Diagnosis banding pada penyakit ini adalah migrain dengan aura atipikal dan nyeri kepala klaster. Migrain dengan aura terjadi aura visual bilateral pada kedua mata, lebih sering melibatkan lapang pandang visual perifer, karena patofisiologinya yang berasal dari korteks. Sedangkan pada nyeri kepala klaster didapatkan nyeri kepala hebat, unilateral di orbita, supraorbita, temporal atau kombinasi dari tempat-tempat tersebut, berlangsung 15–180 menit (bila tidak diobati) dan terjadi dengan frekuensi dari sekali tiap dua hari sampai 8 kali sehari. Serangan nyeri kepala disertai satu atau lebih gejala sebagai berikut yang terjadi ipsilateral: injeksi konjungtival, lakrimasi, kongesti nasal, *rhinorrhoea*, berkeringat di kening dan wajah, miosis, ptosis, edema palpebral. Dari anamnesis pada pasien didapatkan adanya nyeri kepala hebat, selalu unilateral, dari mata kiri sampai ke pelipis kiri, tetapi tidak didapatkan adanya injeksi konjungtival, lakrimasi, kongesti nasal, *rhinorrhoea*, berkeringat di kening dan wajah, miosis, ptosis, edema palpebral.^{2,3,18}

Pengobatan pada migrain retinal seperti halnya pengobatan pada migrain lainnya yaitu menghindari faktor pencetus migrain seperti perubahan pola tidur, makanan, stress dan rutinitas sehari-hari, cahaya terang, kelap-kelip, perubahan cuaca, berada di tempat yang tinggi seperti gunung. Terapi abortif non spesifik dan spesifik juga diberikan. Terapi abortif pada kasus ini menggunakan pilihan obat abortif non spesifik, sebab pilihan obat abortif spesifik

seperti triptan dan derivat ergot diduga memiliki respon vasopressor sehingga meningkatkan risiko stroke dan gejala sisa permanen pada migrain retinal. Vasospasme general, peningkatan risiko stroke, infark miokard, aritmia, dan penyakit jantung iskemik telah dilaporkan pada beberapa studi dan laporan kasus. Triptan mungkin berhasil untuk pasien tanpa faktor risiko iskemik lainnya seperti penyakit jantung atau stroke, sebab dapat meningkatkan resiko terjadinya gangguan visual permanen.^{3,6,19}

Saat ini tidak ada informasi klinis yang cukup untuk mendukung rekomendasi spesifik untuk terapi farmakologis akut pengobatan migrain retinal. Obat yang bersifat vasokonstriktif (ergotamin, triptan) tidak boleh digunakan karena risiko berpotensi memburuknya vasospasme yang terjadi. Komplikasi serius dapat terjadi, menyebabkan kehilangan penglihatan persisten pada pasien, sehingga dibutuhkan pengenalan dini dari gejala yang timbul.^{3,6}

Tatalaksana profilaksis pada migrain retinal sangat dianjurkan, mengingat potensi serius berupa gangguan penglihatan monokuler yang permanen. Pilihan terapi profilaksis golongan *calcium channel blocker* (CCB) merupakan yang terbaik untuk migrain retinal, nifedipin dan verapamil yang sering digunakan. Pilihan obat ini terbukti menghilangkan serangan amaurosis fugax saat obat anti inflamasi non-steroid (NSAID), aspirin, warfarin, heparin, dan prednison tidak berhasil. CCB menghentikan vasospasme, menyebabkan vasodilatasi, dan mengganggu agregasi trombosit dengan mengurangi tromboksan dan pelepasan serotonin, menghalangi inisiasi dan penyebaran *spreading depression*, mungkin juga lapisan serat saraf retina. Terapi profilaksis golongan CCB dengan flunarizin dosis 5-10mg per hari diberikan pada pasien ini. Terapi profilaksis ini berhasil menurunkan intensitas nyeri dan frekuensi serangan migrain setidaknya 50% per bulan selama 3 bulan.^{2,6,14–16,20}

KESIMPULAN

Migrain retinal merupakan nyeri kepala yang jarang dan prevalensinya tidak diketahui dengan pasti. Komplikasi yang serius dapat terjadi pada migrain retinal jika tidak ditatalaksana dengan

baik. Gangguan penglihatan monokuler sementara yang menyertai migrain retinal mungkin saja dapat menjadi permanen. Terapi abortif dan profilaksis harus dilakukan secara seksama karena beberapa golongan terapi abortif seperti derivat ergot dan triptan memiliki efek vasokonstriksi yang dapat mengeksaserbasi vasospasme dari retina. Pilihan terapi profilaksis harus sesuai untuk mencegah timbulnya komplikasi. Flunarizin sebagai terapi profilaksis golongan *calcium channel blocker* yang diberikan dapat menurunkan intensitas nyeri dan kekambuhan dari migrain retinal.

DAFTAR PUSTAKA

- Goadsby PJ, Holland PR, Martins-oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology Of Migraine : A Disorder Of Sensory Processing Clinical Manifestations Neural Basis Of Migraine Triggers. 2017;(386):553-622. doi:10.1152/physrev.00034.2015
- Sjahrir H, Suharjanti I, Adyana M, Sudibyo D.A, penyunting. Nyeri Kepala Primer Dalam : Diagnosis dan penatalaksanaan Nyeri Kepala. Airlangga University Press. 2018. h. 13-69
- Grosberg B, Solomon S, Silberstein S. Retinal Migraine. 2018. Medlink Neurology (Troost 1983).
- Vincent M, Wang S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. 2018;38(1):1-211.
- Croft D, Almarzouqi SJ, Morgan L, Lee AG. Retinal/Ocular Migraine. 2015:10-12. doi:10.1007/978-3-642-35951-4
- Khalili; Y Al, Jain; S, Kevin CK. Retinal Migraine Headache - StatPearls - NCBI Bookshelf. 2019.
- Jogi V, Mehta S, Gupta A, Singh P, Lal V. More Clinical Observations On Migraine Associated With Monocular Visual Symptoms In An Indian Population. *Ann Indian Acad Neurol*. 2016;19(1):63-68. doi:10.4103/0972-2327.168628
- Colak H, Kantarci F, Tatar M, dkk. Retinal Nerve Fiber Layer , Ganglion Cell Complex , And Choroidal Thicknesses In Migraine. 2016;79(2):78-81.
- Wang Y, Li Y, Wang M. Pharmacological Reports Involvement Of CGRP Receptors In Retinal Spreading Depression. *Pharmacol Reports*. 2016;68(5):935-938. doi:10.1016/j.pharep.2016.05.001
- Cisiecki S, Boninska K, Bednarski M. Journal of Clinical & Experimental Branch Retinal Artery Occlusion in Retinal Migraine : A Case Report. 2019;10(4):4-7.
- Oğuz M, Bahriye U, Ali H. Retinal Vascular Density Evaluation Of Migraine Patients With And Without Aura And Association With White Matter Hyperintensities. *Acta Neurol Belg*. 2019;0(0):0. doi:10.1007/s13760-019-01094-7
- Dersu II, Thostenson J, Durcan FJ, Hamilton SM, Digre KB. Optic Disc And Visual Test Findings In Patients With Migraine. *J Clin Neurosci*. 2013;20(1):72-74. doi:10.1016/j.jocn.2012.05.016
- Flammer J, Konieczka K, Flammer AJ. The Primary Vascular Dysregulation Syndrome : Implications For Eye Diseases. 2013:1-33.
- Rao PM, Ailani J. Diagnosis and Treatment of Migraine. *JCOM* 2017 : 24-11
- Rau JC, Dodick DW. Other Preventive Anti-Migraine Treatments : ACE Inhibitors , ARBs , Calcium Channel Blockers , Serotonin Antagonists , and NMDA Receptor Antagonists. 2019. doi:10.1007/s11940-019-0559-0
- Agostoni EC, Barbanti P, Calabresi P, et al. Current And Emerging Evidence-Based Treatment Options In Chronic Migraine : A Narrative Review. 2019;4.
- Chang M, Phasukkijwatana N, Garrity S, Pineles S, Rahimi M, Sarraf D, dkk. Foveal and Peripapillary Vascular Decrement in Migraine With Aura Demonstrated by Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:5477-5484.
- Dongen R, Haan J. Symptoms Related To The Visual System In Migraine. F1000Research 2019, 8 (F1000 Faculty Rev):1219
- Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, dkk. Guidelines Of The International Headache Society For Controlled Trials Of Acute Treatment Of Migraine Attacks In Adults: Fourth Edition. *Cephalalgia* 0(0) 1-24 2019.
- Diener HC, Holle-Lee D, Na`gel S, Dresler T, Gaul C, Go`bel H, dkk. Treatment of migraine attacks and prevention of migraine: Guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology. *Clinical & Translational Neuroscience* January-June 2019: 1-40.