

DISERTASI

**EFEK DAN MEKANISME EKSTRAK ETANOL
SARGASSUM CRISTAEFOLIUM TERHADAP PERBAIKAN MIGRAIN
PADA TIKUS MODEL MELALUI KADAR DAN EKSPRESI
CGRP, TNF- α , IL-10 SERTA 5-HT**



OLIVIA MAHARDANI ADAM

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

i

DISERTASI

**EFEK DAN MEKANISME EKSTRAK ETANOL
SARGASSUM CRISTAEFOLIUM TERHADAP PERBAIKAN MIGRAIN
PADA TIKUS MODEL MELALUI KADAR DAN EKSPRESI
CGRP, TNF- α , IL-10 SERTA 5-HT**

OLIVIA MAHARDANI ADAM

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

ii

**EFEK DAN MEKANISME EKSTRAK ETANOL
SARGASSUM CRISTAEOFOLIUM TERHADAP PERBAIKAN MIGRAIN
PADA TIKUS MODEL MELALUI KADAR DAN EKSPRESI
CGRP, TNF- α , IL-10 SERTA 5-HT**

DISERTASI

**Untuk memperoleh Gelar Doktor
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor
Pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Dipertahankan dihadapan Panitia Ujian Akhir
Tahap 2 (Terbuka)**

**Hari : Rabu
Tanggal : 25 Mei 2022
Jam : 10.00 WIB.**

Oleh:

**OLIVIA MAHARDANI ADAM
011817017314**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

iii

LEMBAR PENGESAHAN

DISERTASI

**EFEK DAN MEKANISME EKSTRAK ETANOL
SARGASSUM CRISTAEOFOLIUM TERHADAP PERBAIKAN MIGRAIN
PADA TIKUS MODEL MELALUI KADAR DAN EKSPRESI
CGRP, TNF- α , IL-10 SERTA 5-HT**

YANG TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 25 Mei 2022

Oleh
Promotor



Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., Sp.PK(K)
NIP. 19560214 198502 1 001

Kopromotor



Dr. Muhammad Hamdan, dr., Sp.N(K)
NIP. 19600812 198901 1 003

Kopromotor



Dr. Agus Turchan, dr., Sp.BS(K)
NIP. 19590710 201601 6 101

**Disertasi ini telah disetujui untuk diuji dan dinilai
Oleh panitia penguji Ujian tahap I (Tertutup)
pada Tanggal 6 April 2022**

Panitia penguji:

- Ketua : 1. Prof. Dr. Widjiati, M.Si., Drh
- Anggota : 2. Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., Sp.PK(K)
3. Dr. Muhammad Hamdan, dr., Sp.N(K)
4. Dr. Agus Turchan, dr., Sp.BS(K)
5. Prof. Dr. Kusworini, dr., Sp.PK(K)
6. Prof. Dr. Siswandono, Apt., M.S
7. Dr. Windhu Purnomo, dr., MS
8. Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Disertasi
Nomor : 164/UN3.1.1/HK/2022
Tanggal : 6 April 2022

SURAT PERNYATAAN PENELITIAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Olivia Mahardani Adam
NIM : 011817017314
Program Studi : Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor
Alamat / No. Telp : Jl. Manyar Jaya Praja 3 Blok D No.40 Surabaya 60118
/ 081252005030

dengan ini menyatakan bahwa :

1. Disertasi saya ini adalah asli, benar-benar hasil karya sendiri, dan bukan hasil karya orang lain dengan mengatas-namakan saya, serta bukan hasil peniruan atau penjiplakan (*plagiatism*) hasil karya orang lain. Disertasi ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik di Universitas Airlangga, maupun di Perguruan Tinggi lainnya;
2. Dalam Disertasi ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar kepustakaan;
3. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya. Apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya tulis Disertasi ini, serta sanksi-sanksi lainnya sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Surabaya, Mei 2022
Yang membuat pernyataan



Olivia Mahardani Adam
NIM. 011817017314

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, puji syukur kami panjatkan ke hadirat Allah SWT, Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, atas semua berkah, rahmat dan hidayah-Nya sehingga disertasi ini dapat kami selesaikan. Disertasi ini dapat terselesaikan berkat bimbingan, semangat, dorongan, arahan, saran dan koreksi dari banyak pihak, oleh karena itu pada kesempatan ini kami menghaturkan terima kasih yang tulus serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat :

Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., Sp.PK(K), sebagai Promotor, yang dengan penuh perhatian, kesabaran, pengertian dan keikhlasan telah membimbing, memberikan dukungan, motivasi, arahan dan selalu meluangkan waktu untuk berdiskusi, memberikan koreksi serta memberikan wawasan yang luas kepada kami, sehingga disertasi ini dapat diselesaikan dengan baik.

Dr. Muhammad Hamdan, dr., Sp.N(K), sebagai Ko-Promotor 1 dan Prof. Dr. Moh Hasan Machfoed, dr., Sp.S(K), MS (Alm), selaku mantan Ko-Promotor 1 disertasi, yang dengan penuh perhatian, kesabaran, pengertian dan keikhlasan telah membimbing, memberikan dukungan, selalu meluangkan waktu untuk berdiskusi, memberikan saran dan masukan pada disertasi ini.

Dr. Agus Turchan, dr., Sp.BS(K), sebagai Ko Promotor 2, yang dengan penuh kesabaran, pengertian dan keikhlasan telah membimbing, memberikan arahan, dukungan, motivasi dan selalu meluangkan waktu untuk berdiskusi serta memberikan koreksi dan masukan pada disertasi ini.

Dengan selesainya disertasi ini, kami mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

Prof. Dr. Muhammad Nasih, SE., MT., Ak., CMA, selaku Rektor Universitas Airlangga atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami untuk mengikuti Pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga.

Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, dan Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U(K) mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Dr. Achmad Chusnu R., dr., Sp.THT-KL(K), Wakil Dekan 1, Dr. Hanik Badriyah Hidayati, dr., Sp.S(K), Wakil Dekan II,

Dr. Sulistiawati, dr., M.Kes, Wakil Dekan III, beserta seluruh jajaran atas kesempatan yang diberikan kepada kami untuk mengikuti dan menyelesaikan Program Doktor Pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga.

Prof. Dr. H. Hendy Hendarto, dr., Sp.OG(K), Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan Prof. Dr. Joewono Soeroso, dr., M.Sc, Sp.PD, KR, FINASIM selaku mantan Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga periode 2015-2020 yang telah membantu, memberikan motivasi, dukungan dan semangat selama mengikuti dan menyelesaikan Program Doktor Pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga.

Rektor Universitas Hang Tuah Surabaya Bapak Prof. Dr. Ir. Supartono MM CIQaR, beserta seluruh jajaran pimpinan yang telah memberikan atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga.

Seluruh sejawat Pimpinan di lingkup Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah, Djatiwidodo Edi P., dr., M.Kes., Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah, Sakti Hoetama, dr., Sp.U dan Sulantari, dr, Sp.THT-KL, mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah, Wienta Diarsvitri, dr., M.Sc., PhD, Wakil Dekan I, Suwarno, dr., Sp.PD., FINASM, mantan Wakil Dekan II: Dr. Herin Setianingsih, dr., M.Kes, Wakil Dekan III, Dian Maria dr., Sp.S, Koordinator Pendidikan SMF Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Rumah Sakit Pusat Angkatan Laut Dr. Ramelan beserta seluruh teman sejawat dosen dan tenaga kependidikan, atas segala dukungan dan kerjasama yang sangat baik dalam menjalankan tugas keseharian dan semangat serta motivasi yang diberikan kepada kami selama mengikuti pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga.

Seluruh tim penguji mulai dari ujian prakualifikasi dan ujian usulan penelitian untuk disertasi ini Prof. Dr. Siswandono, Apt., M.S, Prof. Dr. Widjiati, M.Si., Drh, Dr. Windhu Purnomo, dr., MS, Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes, atas saran, bimbingan, masukan yang berharga dan solusi yang terbaik serta waktu yang diberikan kepada kami dalam menyelesaikan disertasi ini.

Prof. Dr. Kusworini, dr., Sp.PK(K), selaku konsultan dan penguji eksternal dari bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, atas masukan, arahan, solusi terbaik, dan selalu meluangkan waktu untuk berdiskusi serta memberikan koreksi dengan penuh kesabaran, pengertian, dan keikhlasan selama proses pelaksanaan penelitian sampai dengan penyusunan disertasi ini.

Prof. Dr. Widjiati, M.Si., Drh, beserta tim dari Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, atas seluruh bantuan, tenaga, waktu dan perhatian yang telah diberikan kepada kami. Dr. Windhu Purnomo, dr., MS, selaku pembimbing statistik atas saran, masukan dan solusi yang diberikan. Apt. Lisa Soegianto, S.Si., M.Sc beserta staf yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikirannya untuk membantu terlaksananya penelitian disertasi ini. Komite Kelaikan Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, atas masukan dan arahan yang telah diberikan untuk kelancaran pelaksanaan penelitian disertasi ini.

Para dosen Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor yang sangat saya hormati, Prof. Dr. Yoes Prijatna Dachlan, dr.,M.Sc., Sp.Par(K), Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., MS., Prof. Dr. Indri Safitri, dr., MS, Prof. Dr. Djohansjah Marzoeki, dr., Sp.BP-RE(K), Prof. Dr. Nancy Margarita Rehatta, dr., Sp.An. KNA.KMN, Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes, Prof. Dr. Suhartati, dr., MS, Siti Pariani, dr., MS., MSc., PhD, Dr. Florentina Sustini, dr., MS, Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes, Widodo JP, dr., MPH, PhD, Dr. Gondo Mastutik, drh., M.Kes dan segenap Dosen Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga yang telah memberikan pengetahuan dan ketrampilan yang sangat bermanfaat bagi disertasi ini.

Seluruh sejawat di bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah, Dian Maria dr., Sp.S, Diah Utari, dr., Sp.S, Imam Hidayat, dr., Sp.S, Diah Mustika, dr., SpS, KIC, Suliman Purwoko, dr., SpS, Dr. Ni Komang SHU, dr., MKes, Sp.S, Budi OW, dr., Sp.S SpKL, PhD, beserta tim dan staf atas segala dukungan, kerjasama, dan semangat yang diberikan kepada kami selama mengikuti pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga.

Para Kepala staf administrasi dan jajarannya di Tata Usaha Pasca Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Dr. Reny I'tishom., M.Si, M.Sc, Mbak Adhriyani, Mbak Fitriya, Mbak Mita, Mas Okky dan kawan-kawan yang penuh kesabaran dan perhatian selalu membantu kami dalam kelancaran administrasi selama mengikuti pendidikan sampai selesainya penyusunan disertasi ini.

Seluruh teman-teman seperjuangan Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga angkatan 2018-2019 Kelas Paralel yang telah saling memberikan semangat, motivasi, dan kerjasama yang sangat baik dalam menyelesaikan Pendidikan Doktor ini.

Secara khusus kami ingin menghaturkan rasa hormat dan terimakasih yang mendalam kepada kedua orang tua kami, ayah Adam Subakti dan ibu Dwi Sasi yang telah membesarkan, memberikan kasih sayang, cinta kasih yang tulus dan dukungan serta doa yang tak pernah putus demi keberhasilan kami dalam menyelesaikan Pendidikan Doktor ini, untuk ayah dan ibu tercintalah penghargaan tertinggi atas pencapaian selama ini kami persembahkan.

Bapak mertua Soleh (alm) dan ibu mertua Soedjarwati (alm), yang telah memberikan kasih sayang dan cinta kasih yang tulus. Terimakasih atas dukungan dan doa yang tak pernah putus demi keberhasilan kami dalam menyelesaikan Pendidikan Doktor ini.

Kepada suami tercinta Dr. Isnin Anang Marhana, dr., Sp.P(K), yang telah mengijinkan dan mendukung serta senantiasa menemani kami dengan penuh kesabaran, keikhlasan, ketulusan dan pengorbanan yang luar biasa sehingga kami dapat menyelesaikan semua jenjang Pendidikan hingga jenjang Pendidikan Doktor ini. Untuk anak-anak kami tercinta, Radinka Azzahra Iviaputri, Nadhira Aurelia Iviaputri dan Janitra Alana Iviaputri, terima kasih atas cinta, doa, dukungan, semangat, pengertian dan kesabarannya selama kami menempuh Pendidikan Doktor.

Kakak adik dan keluarga, Yessi Adam Connery, S.E, Dr. Indra Ranu Kusuma, S.T, MSc, Ratu Balqis Fernando, S.T, Ratu Neffertiti Fernando, Muhammad Nur Prayoga, Naailah Kusuma Rahayu, Shafia Nuura Aida,. Sofia Viona Adam, A.Md, Sugianto, Sharren Elvaretta P.F, Keefano Fharzana A.F, Kyreinara Adreena T.F. Sheilla Marissa Adam, A.Md, Hisbullah Huda A.Md, Kennard Arjuna Huda Zabdan, Keyra Hanum Azqaneeta Huda. Kakak suami dan keluarga, Ika Elvie Yulinsyah, S.K.M, Agung Mulyo Widodo, ST, M.Sc, Yanathifal Salsabila Anggraeni dan Sabrina Azalia Sekar Anggraeni.

Terimakasih kami ucapkan kepada semua pihak yang tidak dapat kami sebutkan satu Persatu, yang telah memberi motivasi, membantu kelancaran Pendidikan dan Pembuatan disertasi ini, semoga Allah SWT membalas semua

kebaikan dengan kebaikan dan barokah dalam kehidupan ini. Tidak lupa kami juga menyampaikan permohonan maaf yang dalam dan tulus kepada semua pihak atas segala kesalahan dan kekhilafan selama menempuh pendidikan.

Semoga disertasi ini dapat bermanfaat bagi teman sejawat, tenaga medis serta masyarakat serta dapat memberikan sumbangsih untuk pengembangan di bidang Ilmu Kedokteran khususnya bidang Neurologi serta memberikan masukan dan wawasan baru bagi sejawat sekalian. Semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat, dan hidayahNya kepada kita semua untuk senantiasa menimba dan mengamalkan ilmu yang bermanfaat dan selalu menjadikan kita sebagai hamba yang selalu bersyukur, Aamiin.

Surabaya, 6 April 2022

Penulis

RINGKASAN

**EFEK DAN MEKANISME EKSTRAK ETANOL
SARGASSUM CRISTAEOFOLIUM TERHADAP PERBAIKAN MIGRAIN
PADA TIKUS MODEL MELALUI KADAR DAN EKSPRESI
CGRP, TNF- α , IL-10 SERTA 5-HT**

Migrain merupakan bentuk steril dari peradangan neurogenik saraf trigeminal yang melepaskan neuropeptida vasoaktif seperti *Calcitonin Gene Related Peptide* (CGRP), menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah dan mengaktifkan sel endotel, sel mast, dan trombosit untuk melepaskan zat vasoaktif seperti 5-HT. Pada kejadian migrain terjadi peningkatan sitokin proinflamasi TNF- α sekaligus peningkatan IL-10 sebagai sitokin proinflamasi dan antiinflamasi. Analgesik dan NSAID merupakan obat yang banyak digunakan pada penderita migrain sering menimbulkan efek samping yang serius. Oleh karena itu perlu dicari obat alternatif baru yang berasal dari bahan alam yang relatif mudah diperoleh dan berasal dari tumbuhan yang mempunyai fungsi analgesik dan anti inflamasi. Alga merupakan salah satu sumber daya hayati yang melimpah di perairan Indonesia, yaitu sekitar 8,6% dari total biota laut. Hasil penelitian Suprihatin menunjukkan *Caulerpa capressoides* memiliki sifat letalitas yang tinggi dibandingkan dengan jenis *Sargassum cinerium* karena adanya kandungan saponin yang tinggi pada *Caulerpa cupressoides*. Ekstrak *Sargassum cristafolium* yang diperoleh dari perairan Pulau Raas Kabupaten Sumenep yang diekstraksi menggunakan metode maserasi didapatkan tidak mengandung zat bioaktif saponin. Zat bioaktif yang terkandung dalam alga *Sargassum cristaeofolium* antara lain flavonoid, alkaloid, tanin, terpenoid dan steroid. Alkaloid memiliki fungsi sebagai analgesik, sedangkan flavonoid, tanin, terpenoid dan steroid berfungsi sebagai anti inflamasi. Penelitian ini dilakukan dalam upaya untuk menjelaskan efek dan mekanisme molekular penurunan kadar dan ekspresi CGRP serta TNF- α juga kenaikan kadar dan ekspresi IL-10 serta 5-HT terhadap perbaikan migrain pada tikus model setelah pemberian ekstrak etanol *Sargassum cristaeofolium*.

Penelitian ini merupakan penelitian true experimental dengan rancangan penelitian “*Randomized Post Test Only Control Group Design*”, karena pengukuran beberapa parameter yang diteliti dilaksanakan pada fase awal dan fase akhir perlakuan yang dilakukan pada semua kelompok yaitu (1) Kontrol negatif yaitu kelompok tikus putih (*Rattus novergicus*) yang diberi pakan standar dan air minum yang difilter selama 7 hari kemudian diberi placebo intraperitoneal pada hari ke 1,3,5,7,9 dan setelah 4 jam dilanjutkan dengan pemberian placebo dengan oral peronde. (2) Kontrol positif yaitu kelompok tikus yang diberi pakan standar dan air minum yang difilter selama 7 hari kemudian diberi NTG 10 mg/kg intraperitoneal pada hari ke 1,3,5,7,9 dan setelah 4 jam dilanjutkan dengan pemberian placebo dengan oral peronde. (3) Kelompok perlakuan 1 yaitu kelompok tikus yang diberi pakan standar dan air minum yang difilter selama 7 hari

kemudian diberi NTG 10 mg/kg intraperitoneal pada hari ke 1,3,5,7,9 dan setelah 4 jam dilanjutkan dengan pemberian ekstrak etanol *Sargassum cristaefolium* kadar 250 mg/kgBB/hari satu kali sehari selama 3 minggu sebelum makan dengan oral persone. (4) Kelompok perlakuan 2 yaitu kelompok tikus yang diberi pakan standar dan air minum yang difilter selama 7 hari kemudian diberi NTG 10 mg/kg intraperitoneal pada hari ke 1,3,5,7,9 dan setelah 4 jam dilanjutkan dengan pemberian ekstrak etanol *Sargassum cristaefolium* kadar 500 mg/kgBB/hari satu kali sehari selama 3 minggu sebelum makan dengan oral persone. (5) Kelompok perlakuan 3 yaitu kelompok tikus yang diberi pakan standar dan air minum yang difilter selama 7 hari kemudian diberi NTG 10 mg/kg intraperitoneal pada hari ke 1,3,5,7,9 dan setelah 4 jam dilanjutkan dengan pemberian ekstrak etanol *Sargassum cristaefolium* kadar 750 mg/kgBB/hari satu kali sehari selama 3 minggu sebelum makan dengan oral persone. Parameter yang diamati meliputi kadar dan ekspresi CGRP, TNF- α , IL-10 dan 5-HT. Pada penelitian ini juga dilakukan penilaian kejadian migrain pada tikus model dengan pemberian NTG 10 mg/kg, i.p menghasilkan gejala hipersensitivitas ringan, telinga menjadi merah, fotofobi dan hipoaktivitas diawal dan akhir fase penelitian.

Analisis statistik menggunakan komputer yang dilakukan adalah penghitungan rata-rata dan simpang baku variabel CGRP, TNF- α , IL-10 dan 5-HT. Data yang berskala numerik dilakukan uji normalitas Shapiro-Wilk dan homogenitas menggunakan tes Levene. Data yang normal dan homogen ($p > 0,05$) dilakukan uji Manova dan uji perbedaan antar kelompok. Pada penelitian ini juga dilakukan analisis jalur untuk mengetahui dan pengaruh antar variabel yang diteliti menggunakan analisis multipel regresi linier dan regresi logistik. Hasil analisis statistik menunjukkan pemberian ekstrak etanol *Sargassum cristaefolium* dapat menurunkan kadar CGRP ($p: 0.000$); menurunkan ekspresi CGRP ($p: 0.000$); menurunkan kadar TNF- α ($p: 0.002$); menurunkan ekspresi TNF- α ($p: 0.000$); menaikkan kadar IL-10 ($p: 0.000$); menaikkan ekspresi IL-10 ($p: 0.010$); menaikkan kadar 5-HT ($p: 0.048$); dan menaikkan ekspresi 5-HT ($p: 0.046$). Hasil analisis jalur membuktikan bahwa penurunan kejadian migrain dapat terjadi setelah pemberian ekstrak etanol *Sargassum cristaefolium* dengan menurunkan kadar TNF- α melalui penurunan kadar CGRP ($\beta: -0.010$), secara langsung menurunkan kadar TNF- α sebesar ($\beta: -0.024$), menurunkan ekspresi TNF- α melalui penurunan ekspresi CGRP ($\beta: -0.324$), dan secara langsung menurunkan ekspresi TNF- α ($\beta: -0.739$). Kesimpulan hasil penelitian membuktikan bahwa pemberian ekstrak etanol *Sargassum cristaefolium* dapat menurunkan CGRP dan TNF- α , menaikkan IL-10 dan 5-HT. Penelitian ini juga membuktikan ekstrak etanol *Sargassum cristaefolium* terdapat efek pada CGRP, TNF- α , IL-10, dan 5-HT serta terdapat mekanisme melalui CGRP dan TNF- α pada perbaikan migrain.

SUMMARY

EFFECTS AND MECHANISM OF SARGASSUM CRISTAEOFOLIUM ETHANOL EXTRACT ON MIGRAINE TREATMENT IN RATS MODEL THROUGH THE LEVEL AND EXPRESSION OF CGRP, TNF- α , IL-10 AND 5-HT

Migraine is a sterile form of neurogenic inflammation of the trigeminal nerve which releases vasoactive neuropeptides such as Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP), causing vasodilation of blood vessels and activating endothelial cells, mast cells, and platelets to release vasoactive substances such as 5-HT. In migraine, there is an increase in the pro-inflammatory cytokine TNF- as well as an increase in IL-10 as a pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine. Analgesics and NSAIDs are drugs that are widely used in migraine sufferers, often causing serious side effects. Therefore, it is necessary to look for new alternative drugs derived from natural ingredients that are relatively easy to obtain and derived from plants that have analgesic and anti-inflammatory functions. Algae is one of the abundant biological resources in Indonesian waters, which is about 8.6% of the total marine biota. The results of Suprihatin's study showed that *Caulerpa capressoides* had a high lethality compared to *Sargassum cinerium* because of the high content of saponins in *Caulerpa cupressoides*. *Sargassum cristafolium* extract obtained from the waters of Ra'as Island, Sumenep, which was extracted using the maceration method, did not contain saponin bioactive substances. The bioactive substances contained in the *Sargassum cristaeifolium* algae include flavonoids, alkaloids, tannins, terpenoids and steroids. Alkaloids have a function as analgesics, while flavonoids, tannins, terpenoids and steroids function as anti-inflammatory. This study was conducted in an effort to explain the effects and molecular mechanisms of decreased levels and expression of CGRP and TNF- α as well as increased levels and expression of IL-10 and 5-HT on migraine improvement in rat models after administration of *Sargassum cristaeifolium* ethanol extract.

This study is a true experimental study with a research design of "Randomized Post Test Only Control Group Design", because the measurements of several parameters studied were carried out in the early and final phases of treatment carried out in all groups, namely (1) Negative control, namely the group of rats (*Rattus novergicus*) that were fed standard and filtered drinking water for 7 days then given an intraperitoneal placebo on days 1,3,5,7,9 and after 4 hours followed by a placebo with an oral persone. (2) Positive control, namely the group of rats that were given standard feed and filtered drinking water for 7 days then given NTG 10 mg/kg intraperitoneally on days 1,3,5,7,9 and after 4 hours followed by oral placebo. persone. (3) Treatment group 1 is a group of rats that were given standard feed and filtered drinking water for 7 days then given NTG 10 mg/kg intraperitoneally on days 1,3,5,7,9 and after 4 hours continued with ethanol extract. *Sargassum cristaeifolium* 250 mg/kg/day once per day for 3 weeks before meals by

oral route. (4) Treatment group 2, namely the group of rats that were given standard feed and filtered drinking water for 7 days then given NTG 10 mg/kg intraperitoneally on days 1,3,5,7,9 and after 4 hours continued with ethanol extract. *Sargassum cristaefolium* concentration of 500 mg/kg/day once per day for 3 weeks before meals with an oral route. (5) Treatment group 3, namely the group of rats that were given standard feed and filtered drinking water for 7 days then given NTG 10 mg/kg intraperitoneally on days 1,3,5,7,9 and after 4 hours continued with the administration of ethanol extract *Sargassum cristaefolium* concentration of 750 mg/kgBW/day once per day for 3 weeks before meals by oral route. Parameters observed included levels and expressions of CGRP, TNF- α , IL-10 and 5-HT. In this study, an assessment of the incidence of migraine in rat models was also carried out by giving NTG 10 mg/kg, i.p. producing mild hypersensitivity symptoms, red ears, photophobia and hypoactivity at the beginning and end of the study phase.

Statistical analysis using a computer was performed to calculate the mean and standard deviation of the variables CGRP, TNF- α , IL-10 and 5-HT. Numerical scale data were tested for normality by Shapiro-Wilk and homogeneity using Levene's test. Normal and homogeneous data ($p > 0.05$) were tested for Manova and differences between groups. In this study, path analysis was also carried out to determine and the effect between the variables studied using multiple linear regression analysis and logistic regression. The results of statistical analysis showed that the administration of *Sargassum cristaefolium* ethanol extract could reduce CGRP levels ($p: 0.000$); decreased CGRP expression ($p: 0.000$); decreased levels of TNF- α ($p: 0.002$); decreased TNF- α expression ($p: 0.000$); increased levels of IL-10 ($p: 0.000$); increased IL-10 expression ($p: 0.010$); increased levels of 5-HT ($p: 0.062$); and increased 5-HT expression ($p: 0.046$). The results of the pathway analysis prove that a decrease in the incidence of migraine can occur after administration of *Sargassum cristaefolium* ethanol extract by reducing TNF- α levels through decreasing CGRP levels ($\beta: -0.010$), directly reducing TNF- α levels by ($\beta: -0.024$), decreasing TNF- α expression through decreased CGRP expression ($\beta: -0.324$), and directly decreased TNF- α expression ($\beta: -0.739$). The conclusion of the research proves that the administration of *Sargassum cristaefolium* ethanol extract can reduce CGRP and TNF- α , increase IL-10 and 5-HT. This study also proved that the ethanolic extract of *Sargassum cristaefolium* in migraine improvement has an effect on CGRP, TNF- α , IL-10, and 5-HT and there is a mechanism through CGRP and TNF- α in migraine improvement.

ABSTRAK

**EFEK DAN MEKANISME EKSTRAK ETANOL
SARGASSUM CRISTAEOFOLIUM TERHADAP PERBAIKAN MIGRAIN
PADA TIKUS MODEL MELALUI KADAR DAN EKSPRESI
CGRP, TNF- α , IL-10 SERTA 5-HT**

Latar belakang. Migrain merupakan bentuk peradangan neurogenik steril dari saraf trigeminal yang melepaskan neuropeptida CGRP dan melepaskan zat vasoaktif 5-HT, sitokin TNF- α dan IL-10. Ekstrak etanol *Sargassum cristaefolium* mengandung zat bioaktif yang berfungsi sebagai analgesik dan antiinflamasi.

Tujuan. Menganalisis efek dan mekanisme ekstrak etanol *Sargassum cristaefolium* terhadap perbaikan migrain pada tikus model melalui penurunan CGRP dan TNF- α , serta peningkatan IL-10 dan 5-HT.

Metode. Hewan model dibagi menjadi 5 kelompok, diinduksi NTG i.p. sebanyak 5 kali dengan interval 1 hari. Ekstrak etanol *Sargassum cristaefolium* diberikan secara perorale. Semua data dianalisis menggunakan software statistik komputer.

Hasil. Analisis statistik menunjukkan pemberian ekstrak etanol *Sargassum cristaefolium* dapat menurunkan kadar CGRP (p: 0.000); menurunkan ekspresi CGRP (p: 0.000); menurunkan kadar TNF- α (p: 0.002); menurunkan ekspresi TNF- α (p: 0.000); menaikkan kadar IL-10 (p: 0.000); menaikkan ekspresi IL-10 (p: 0.010); menaikkan kadar 5-HT (p: 0.048); dan menaikkan ekspresi 5-HT (p: 0.048). Hasil analisis jalur membuktikan bahwa penurunan kejadian migrain dapat terjadi setelah pemberian ekstrak etanol *Sargassum cristaefolium* dengan menurunkan kadar TNF- α melalui penurunan kadar CGRP (β : -0.010), secara langsung menurunkan kadar TNF- α sebesar (β : -0.024), menurunkan ekspresi TNF- α melalui penurunan ekspresi CGRP (β : -0.324), dan secara langsung menurunkan ekspresi TNF- α (β : -0.739).

Kesimpulan. Membuktikan bahwa pemberian ekstrak etanol *Sargassum cristaefolium* dapat menurunkan CGRP dan TNF- α , menaikkan IL-10 dan 5-HT. Penelitian ini juga membuktikan ekstrak etanol *Sargassum cristaefolium* terdapat efek pada CGRP, TNF- α , IL-10, dan 5-HT serta terdapat mekanisme melalui CGRP dan TNF- α pada perbaikan migrain.

Kata kunci : CGRP, TNF- α , IL-10, 5-HT, *Sargassum cristaefolium*

ABSTRACT

**EFFECTS AND MECHANISM OF
SARGASSUM CRISTAEOFOLIUM ETHANOL EXTRACT ON
MIGRAINE TREATMENT IN RATS MODEL
THROUGH THE LEVEL AND EXPRESSION
OF CGRP, TNF- α , IL-10 AND 5-HT**

Background. Migraine is a sterile form of neurogenic inflammation of the trigeminal nerve that releases the neuropeptide CGRP and releases the vasoactive substance 5-HT, the cytokines TNF- α and IL-10. *Sargassum cristaefolium* ethanol extract contains bioactive substances that function as analgesics and anti-inflammatory.

Objective. Analyzing the effects and mechanisms of *Sargassum cristaefolium* ethanol extract on migraine improvement in rat models by decreasing CGRP and TNF- α , as well as increasing IL-10 and 5-HT.

Method. Animal models were divided into 5 groups, induced by NTG i.p. 5 times with an interval of 1 day. The ethanol extract of *Sargassum cristaefolium* was administered individually. All data were analyzed using computer statistical software.

Results. Statistical analysis showed that the administration of *Sargassum cristaefolium* ethanol extract could reduce CGRP levels (p: 0.000); decreased CGRP expression (p: 0.000); decreased levels of TNF- α (p: 0.002); decreased TNF- α expression (p: 0.000); increased levels of IL-10 (p: 0.000); increased IL-10 expression (p: 0.010); increased levels of 5-HT (p: 0.048); and increased 5-HT expression (p: 0.046). The results of the path analysis prove that a decrease in the incidence of migraine can occur after administration of *Sargassum cristaefolium* ethanol extract by reducing TNF- α levels through decreasing CGRP levels (β : -0.010), directly reducing TNF- α levels by (β : -0.024), decreasing expression TNF- α through decreased CGRP expression (β : -0.324), and directly decreased TNF- α expression (β : -0.739).

Conclusion. Proving that the administration of *Sargassum cristaefolium* ethanol extract can reduce CGRP and TNF- α , increase IL-10 and 5-HT. This study also proved that the ethanolic extract of *Sargassum cristaefolium* has an effect on CGRP, TNF- α , IL-10, and 5-HT and there is a mechanism through CGRP and TNF- α in migraine improvement.

Key words : CGRP, TNF- α , IL-10, 5-HT, *Sargassum cristaefolium*

DAFTAR ISI

Sampul Depan	i
Lembar Pengesahan	iv
Penetapan Panitia Penguji	v
Surat Pernyataan Penelitian	vi
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
RINGKASAN	x
SUMMARY	vii
ABSTRAK	xvii
DAFTAR ISI	xxi
DAFTAR TABEL	xxii
DAFTAR GAMBAR	xxiii
DAFTAR LAMPIRAN	xxv
DAFTAR LAMBANG	xxvi
DAFTAR SINGKATAN	xxvii
 BAB 1	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	9
1.3 Tujuan Penelitian	10
1.3.1 Tujuan umum	10
1.3.2 Tujuan khusus	11
1.4 Manfaat Penelitian	12
1.4.1 Manfaat teoritis	12
1.4.2 Manfaat praktis	12
 BAB 2	 13
2.1 Migrain	13
2.1.1 Definisi Migrain	13
2.1.2 Etiologi dan Faktor Risiko Migrain	14
2.1.3 Klasifikasi Migrain	15
2.1.4 Patogenesis dan Patofisiologi Migrain	16
2.1.5 Penatalaksanaan Migrain	31
2.2 Alga	32
2.2.1 Sejarah Alga	32
2.2.2 Taksonomi Alga	32
2.2.3 Kandungan Alga	33
2.3 Alga Coklat (<i>Phaeophyta</i>)	34
2.4 <i>Sargassum</i> sp	35
2.5 <i>Sargassum cristaefolium</i>	37
2.5.1 Taksonomi <i>Sargassum cristaefolium</i>	37
2.5.2 Kandungan <i>Sargassum cristaefolium</i>	38

2.6	Hewan coba.....	47
2.6.1	Jenis Hewan Coba.....	47
2.6.2	Tikus Model Migrain	50
2.7	Ekstraksi.....	53
2.7.1	Pengertian umum	53
2.7.2	Metode Ekstraksi.....	54
BAB 3		56
3.1	Kerangka Konsep.....	56
3.2	Hipotesis	59
BAB 4		61
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	61
4.1.1	Jenis Penelitian.....	61
4.1.2	Rancangan Penelitian.....	61
4.2	Tempat dan Waktu	63
4.3	Populasi dan Sampel	63
4.3.1	Populasi.....	63
4.3.2	Sampel.....	64
4.3.3	Besar sampel	64
4.3.4	Teknik pengambilan sampel	65
4.4	Variabel Penelitian	65
4.4.1	Variabel Penelitian	65
4.4.2	Definisi Operasional Variabel.....	67
4.5	Alat dan Bahan Penelitian.....	73
4.5.1	Alat penelitian	73
4.5.2	Bahan Penelitian.....	74
4.6	Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data	75
4.6.1	Persiapan Hewan Coba.....	75
4.6.2	Pembuatan ekstrak <i>Sargassum cristaefolium</i>	76
4.6.3	Pembuatan larutan <i>Sargassum cristaefolium</i>	77
4.6.4	Identifikasi Senyawa dengan Uji Fitokimia <i>Sargassum cristaefolium</i>	79
4.6.5	Pembuatan NA CMC 1%.....	80
4.6.6	Tahap perlakuan	80
4.6.7	Tahap pasca perlakuan	82
4.6.8	Pewarnaan preparat dengan imunohistokimia.....	82
4.6.9	Pengamatan ekspresi	83
4.7	Cara Pengolahan dan Analisis Data	83
4.8	Kerangka Operasional Penelitian	85
BAB 5		86
5.1	Hasil Uji Kandungan Bioaktif Ekstrak Etanol <i>Sargassum cristaefolium</i>	87
5.2	Hewan Coba.....	88
5.3	Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas CGRP, TNF- α , IL-10, dan 5-HT	92

5.3.1 Hasil Uji Pemeriksaan kadar CGRP plasma	95
5.3.2 Hasil Uji Pemeriksaan kadar TNF- α plasma	98
5.3.3 Hasil Uji Pemeriksaan kadar IL-10 plasma	100
5.3.4 Hasil Uji Pemeriksaan kadar 5-HT plasma	102
5.3.5 Hasil Uji Pemeriksaan Imunohistokimia ekspresi CGRP pada jaringan otak hewan coba	105
5.3.6 Hasil Uji Pemeriksaan Imunohistokimia ekspresi TNF- α pada jaringan otak hewan coba	108
5.3.7 Hasil Uji Pemeriksaan Imunohistokimia ekspresi IL-10 pada jaringan otak hewan coba	112
5.3.8 Hasil Uji Pemeriksaan Imunohistokimia ekspresi 5-HT pada jaringan otak hewan coba	116
5.4 Hasil Uji Deskripsi Kejadian Migrain Hewan Coba	120
5.5 Hasil Uji Analisis Jalur	121
5.5.1 Hasil Uji Analisis Jalur pemberian ekstrak etanol <i>Sargassum cristaefolium</i> terhadap kadar CGRP, kadar TNF- α , kadar IL-10, kadar 5-HT dan kejadian migrain	121
5.5.2 Hasil Uji Analisis Jalur pemberian ekstrak etanol <i>Sargassum cristaefolium</i> terhadap ekspresi CGRP, ekspresi TNF- α , ekspresi IL-10, ekspresi 5-HT dan kejadian migrain	126
BAB 6	132
6.1 Subyek Penelitian	133
6.2 Pemberian Ekstrak Etanol <i>Sargassum cristaefolium</i>	135
6.3 Pengaruh pemberian ekstrak etanol <i>Sargassum cristaefolium</i> terhadap kadar dan ekspresi CGRP	137
6.4 Pengaruh pemberian ekstrak etanol <i>Sargassum cristaefolium</i> terhadap kadar dan ekspresi TNF- α	140
6.5 Pengaruh pemberian ekstrak etanol <i>Sargassum cristaefolium</i> terhadap kadar dan ekspresi IL-10	145
6.6 Pengaruh pemberian ekstrak etanol <i>Sargassum cristaefolium</i> terhadap kadar dan ekspresi 5-HT	147
6.7 Hubungan antara Variabel yang diteliti	150
6.7.1 TNF- α dan IL-10	150
6.7.2 CGRP dan TNF α	154
6.7.3 CGRP dan 5-HT	155
6.8 Temuan baru	159
6.9 Keterbatasan Penelitian	160
BAB 7	161
7.1 Kesimpulan	161
7.2 Saran	162
DAFTAR PUSTAKA	163
LAMPIRAN	175

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Kandungan Pigmen Alga.....	33
Tabel 2.2	Kandungan unsur mikro pada Alga.....	34
Tabel 4.1	Definisi Operasional Variabel.....	67
Tabel 5.1	Kadar Bioaktif <i>Sargassum cristaeifolium</i>	87
Tabel 5.2	Hasil Uji Deskriptif rata-rata dan simpangan baku pada Berat Badan hewan coba.....	88
Tabel 5.3	Hasil Uji Normalitas One sample Shapiro-Wilk pada Berat Badan hewan coba.....	90
Tabel 5.4	Hasil Uji Homogenitas Levene pada Berat Badan hewan coba	91
Tabel 5.5	Hasil Uji antar Kelompok Berat Badan awal hewan coba....	91
Tabel 5.6	Hasil Uji antar Kelompok Berat Badan akhir hewan coba....	92
Tabel 5.7	Hasil Uji Normalitas <i>One sample</i> Shapiro-Wilk pada kadar CGRP, kadar TNF- α , kadar IL-10, kadar 5-HT ekspresi CGRP, ekspresi TNF- α , ekspresi IL-10, dan ekspresi 5-HT	93
Tabel 5.8	Hasil Uji Homogenitas Levene pada kadar CGRP, kadarTNF- α , kadar IL-10, kadar 5-HT, ekspresi CGRP, ekspresi TNF- α , ekspresi IL-10 dan ekspresi 5-HT	94
Tabel 5.9	Hasil Uji Deskriptif rata - rata dan simpangan baku kadar CGRP plasma.....	95
Tabel 5.10	Hasil Uji antar Kelompok kadar CGRP plasma.....	97
Tabel 5.11	Hasil Uji Deskriptif rata - rata dan simpangan baku kadar TNF- α plasma.....	98
Tabel 5.12	Hasil Uji antar Kelompok kadar TNF- α plasma.....	99
Tabel 5.13	Hasil Uji Deskriptif rata - rata dan simpangan baku kadar IL-10 plasma.....	100
Tabel 5.14	Hasil Uji antar Kelompok kadar IL-10 plasma.....	102
Tabel 5.15	Hasil Uji Deskriptif rata - rata dan simpangan baku kadar 5-HT plasma.....	102
Tabel 5.16	Hasil Uji antar Kelompok kadar 5-HT plasma.....	104
Tabel 5.17	Hasil Uji Deskriptif rata - rata dan simpangan baku ekspresi CGRP jaringan otak.....	105
Tabel 5.18	Hasil Uji antar Kelompok ekspresi CGRP jaringan otak.....	108
Tabel 5.19	Hasil Uji Deskriptif rata - rata dan simpangan baku ekspresi TNF- α jaringan otak.....	109
Tabel 5.20	Hasil Uji antar Kelompok ekspresi TNF- α jaringan otak.....	112
Tabel 5.21	Hasil Uji Deskriptif rata - rata dan simpangan baku ekspresi IL-10 jaringan otak.....	112
Tabel 5.22	Hasil Uji antar Kelompok ekspresi IL-10 jaringan otak.....	116
Tabel 5.23	Hasil Uji Deskriptif rata - rata dan simpangan baku ekspresi 5-HT jaringan otak.....	117
Tabel 5.24	Hasil Uji antar Kelompok ekspresi 5-HT jaringan otak.....	120
Tabel 5.25	Perbandingan jumlah kejadian migrain antar kelompok.....	120
Tabel 5.26	Nilai Regresi dan Signifikasi antar ekstrak etanol	

	<i>Sargassum cristaefolium</i> terhadap kadar CGRP, TNF- α , IL-10, 5-HT, dan kejadian migrain	122
Tabel 5.27	Nilai Regresi dan Signifikasi antar ekstrak etanol <i>Sargassum cristaefolium</i> terhadap ekspresi CGRP, TNF- α , IL-10, 5-HT dan kejadian migrain.....	127

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Teori Vaskular	20
Gambar 2.2	Teori Neurovaskular	22
Gambar 2.3	<i>Cortical Spreading Depression</i>	25
Gambar 2.4	Teori Inflamasi Neurogenik pada migrain	27
Gambar 2.5	<i>Sargassum cristaefolium</i>	38
Gambar 2.6	Mediator prostanooid turunan asam arakidonat dan lokasi aksi obat-obatan	41
Gambar 4.1	Rancangan Penelitian	61
Gambar 5.1	Perbandingan rata - rata antar kelompok Berat badan awal hewan coba	89
Gambar 5.2	Perbandingan rata - rata antar kelompok Berat badan akhir hewan coba	89
Gambar 5.3	Perbandingan rata - rata antar kelompok kadar CGRP plasma	96
Gambar 5.4	Perbandingan rata - rata antar kelompok kadar TNF- α plasma	99
Gambar 5.5	Perbandingan rata - rata antar kelompok kadar IL-10 plasma	101
Gambar 5.6	Perbandingan rata - rata antar kelompok kadar 5-HT plasma	103
Gambar 5.7	Perbandingan jumlah sel positif ekspresi CGRP jaringan otak	106
Gambar 5.8	Perbandingan gambaran ekspresi CGRP pada jaringan otak	107
Gambar 5.9	Perbandingan jumlah sel positif ekspresi TNF- α jaringan otak	110
Gambar 5.10	Perbandingan gambaran ekspresi TNF- α pada jaringan otak	111
Gambar 5.11	Perbandingan jumlah sel positif ekspresi IL-10 jaringan otak	114
Gambar 5.12	Perbandingan gambaran ekspresi IL-10 pada jaringan otak	115
Gambar 5.13	Perbandingan jumlah sel positif ekspresi 5-HT jaringan otak	118
Gambar 5.14	Perbandingan gambaran ekspresi 5-HT pada jaringan otak	119
Gambar 5.15	Hasil Analisis Jalur pada pemberian ekstrak etanol <i>Sargassum cristaefolium</i> terhadap kadar CGRP, kadar TNF- α , kadar IL-10, kadar 5-HT dan kejadian migrain	125

Gambar 5.16	Hasil Analisis Jalur pada pemberian ekstrak etanol <i>Sargassum cristaefolium</i> terhadap ekspresi CGRP, ekspresi TNF- α , ekspresi IL-10, ekspresi 5-HT dan kejadian migrain	130
Gambar 5.17	Kerangka kosep temuan baru penelitian	159

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Surat Keterangan Laik Etik.....	175
Lampiran 2.	Surat Keterangan Komoditas	176
Lampiran 3.	Sertifikat Analisis	177
Lampiran 4.	Surat Keterangan Analisis Kadar	178
Lampiran 5.	Foto Penelitian	180
Lampiran 6.	Artikel Jurnal	187
Lampiran 7.	Analisis Deskriptif kadar dan ekspresi CGRP, TNF- α , IL-10, 5-HT, Berat Badan awal dan Berat Badan akhir hewan coba.....	196

DAFTAR LAMBANG

&	: dan
α	: alfa
β	: beta
δ	: gamma
$\geq$	: lebih dari sama dengan
$\leq$	: kurang dari sama dengan
%	: persen
\$	: dollar
/	: per
cd	: candela
IU	: international unit

DAFTAR SINGKATAN

ACTH	: <i>Adrenocorticotropic Hormone</i>
AINS	: <i>Antiinflamsi non Steroid</i>
AMS	: <i>American Migraine Study</i>
cAMP	: <i>Siklik Adenosin Monofosfat</i>
CGRP	: <i>Calcitonin Gene Related Peptide</i>
COX	: <i>Cyclo-oxygenase</i>
CMC-Na	: <i>Carboxyl Methyl Cellulose-Na</i>
CSD	: <i>Cortical Spreading Depression</i>
DHE	: <i>Dehidroergotamin</i>
FeCl	: <i>Ferric Chloride</i>
FIO	: <i>Flafonoid fenoksil</i>
HCl	: <i>Hydrogen Chloride</i>
HIS	: <i>Internatinal Headache Society</i>
5-HT	: <i>Serotonin</i>
5-HIAA	: <i>5-hidroksiindoleasetat</i>
IASP	: <i>International Association for the Study of Pain</i>
IFN- γ	: <i>Interferon-γ</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
i.p	: <i>Intraperitoneal</i>
i.v	: <i>Intravena</i>
LOX	: <i>Lipoksigenase</i>
LPS	: <i>Lipopolysaccharide</i>
MAOA	: <i>Monoamina Oksidase A</i>
MAPK	: <i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MCH	: <i>Hormon Pemekatan Melanin</i>
mRNA	: <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
NaOH	: <i>Natrium Hidroksida</i>
NGF	: <i>Nerve Growth Factor</i>

NKA	: <i>Neurokinin A</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
NSAID	: <i>Non-steroidal anti-inflammatory drugs</i>
NTG	: <i>Nitroglycerin</i>
OTCs	: <i>Over The Counters</i>
PDAM	: <i>Perusahaan Air Minum daerah</i>
PBS	: <i>Phosphat Buffer Saline</i>
PET	: <i>Positron Emission Tomography</i>
PUFA	: <i>polyunsaturated fatty acid</i>
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
RSUD	: <i>Rumah Sakit Umum Daerah</i>
RT-PCR	: <i>Real Time Polymerase Chain Reaction</i>
s.c	: <i>Subkutan</i>
SP	: <i>Subtansi P</i>
SSP	: <i>Sistem Saraf Pusat</i>
SPG	: <i>Ganglion Sphenopalatine</i>
SSN	: <i>Nukleus Saliva Superior</i>
TACs	: <i>Trigeminal Autonomic Cephalalgias</i>
Th	: <i>T helper</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TMJ	: <i>Temporomandibular Joint</i>
TTH	: <i>Tension Type Headache</i>
UNCLOS	: <i>United Nation Convention on the Law of the Sea</i>
UVR	: <i>Ultraviolet radiation</i>
VIP	: <i>Vasoactive Intestinal Peptide</i>