

Peranan ERGOTAMINE pada migraine

dr. Sidiarto Kusumoputro

Bagian Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Jakarta

*'It is important to give it in the right form in the right dose
to the right patient at the right time'*

WILKINSON — 1971

Ergot pertama kali dipakai untuk pengobatan migraine pada tahun 1884 oleh dr. WILLIAM H. THOMPSON; ia memakai cairan ekstrak ergot dengan dosis dan cara pemberian yang hampir sama dengan cara yang dipakai sekarang (10).

Alkaloid ergot terdiri dari 2 isomer, bentuk levo dan bentuk dextro; yang aktif dan dapat dipakai untuk pengobatan hanya yang berbentuk levo. Ergot dapat diisolasi untuk pertama kali dengan ditemukannya ergotaxine dalam bentuk kristal aktif pada tahun 1906, disusul berturut-turut oleh ergotamine (1920), ergosine (1936) dan ergonovine (1937). Alkaloid ergot dapat berbentuk ergotamine, ergosine, ergocristine, ergokryptine dan ergonovine. Hanya yang terakhir ini yang mempunyai efek oksitosik kuat dan berguna untuk lapangan kebidanan.

Migraine ialah nyeri kepala vaskuler, yang terjadi secara paroksismal, rekuren, biasanya unilateral, disertai rasa mual/muntah atau gangguan saraf otonom yang lain. Disebut migraine klasik bila nyeri kepala ini didahului oleh gejala prodromal berupa gangguan visual, motorik atau sensorik; bila gejala-gejala prodromal tersebut tidak ada, disebut sebagai migraine umum.

FISIOLOGI

Efek fisiologik ergotamine berupa vasokonstriksi langsung pada otot-otot polos pembuluh darah kranial dan efek penghambat adrenergik. Untuk migraine, yang disebut pertama mempunyai peranan lebih

penting. Telah dibuktikan bahwa nyeri kepala migraine disebabkan oleh vasodilatasi dan peninggian amplitudo denyut arteria temporalis. Ergotamine dapat menghilangkan nyeri kepala ini dengan cara menurunkan amplitudo denyut arteria tersebut sampai 50% secara konstan dan dalam waktu lama.

Zat-zat lain seperti ergonovine, ephedrine sulphate dan benzedrine sulphate tidak dapat menurunkan amplitudo tersebut seperti ergotamine, sehingga kurang berguna pada pengobatan migraine (10).

BERDE (1) dalam penyelidikannya pada anjing, telah melaporkan bahwa alkaloid ergot mempunyai efek amfoterik. Efek langsung pada otot polos pembuluh darah ini sangat bergantung pada resistensi vaskuler pembuluh darah tersebut pada waktu itu. Ergotamine, dihydroergotamine dan beberapa preparat serupa, mempunyai efek vasokonstriksi pada resistensi vaskuler rendah dan efek vasodilatasi pada resistensi yang tinggi.

Tentang metabolisme ergotamine belum banyak diketahui. Dengan cara fluoresensi larutan ergotamine dalam etanol dari hasil ekstraksi 5 ml plasma darah penderita yang telah disuntik dengan 0,5 mg ergotamine, dapat diukur kadar ergotamine tadi sampai 2 nG/ml ($2 \times 10^{-9} \text{ G/ml}$) (2).

Dengan pemberian secara parenteral, ergotamine dapat menghilangkan nyeri kepala dalam waktu 10 menit, tetapi ergotamine dapat pula menyebabkan rasa

mual atau muntah dalam waktu 1 — 2 jam setelah diberikan. Dari hasil penyelidikan itu ternyata ergotamine menurun sampai kadar dibawah minimum yang dapat diukur dalam waktu 5 — 10 menit, tetapi sebaliknya dapat ditemukan 'zat lain' yang konstan berada dalam plasma sampai $1\frac{1}{2}$ jam. 'Zat lain' ini mungkin suatu metabolit dari ergotamine yang menggantikan ergotamine. Dihubungkan dengan gejala kliniknya, maka disangka bahwa ergotamine cepat hilang, tetapi diganti oleh metabolitnya yang masih tetap aktif dan menyebabkan rasa mual atau muntah (2).

ERGOTAMINE DAN CAFFEINE

Caffeine banyak dikombinasikan dengan ergotamine pada preparat untuk pengobatan migraine. Dalam hal ini caffeine mempunyai efek sinergistik, sehingga kebutuhan ergotamine untuk vasokonstriksi akan lebih kecil. Mungkin pula caffeine menyebabkan absorpsi ergotamine lebih baik (9). Kenyataan membuktikan bahwa campuran caffeine dan ergotamine kadang-kadang mempunyai efek lebih baik dibandingkan dengan ergotamine saja. Sebaliknya penderita yang mendapat nyeri kepala hebat, perlu istirahat dan tidur sejenak. Dalam hal ini caffeine sebaiknya tidak digunakan (9). Istirahat dan tidur sejenak setelah minum ergotamine akan mempercepat hilangnya nyeri kepala dan juga akan mengurangi kesempatan untuk mendapat serangan berikutnya (10).

ERGOTISME

Intoksikasi ergotamine dapat berupa intoksikasi akut setelah dosis kecil (hipersensitivitas), intoksikasi akut setelah dosis besar dan intoksikasi kronik dengan dosis terapeutik selama beberapa waktu. Gejala-gejala sampingan ringan dapat berupa rasa mual, muntah, rasa tebal dan semutan pada tungkai bawah, nyeri otot, kaku pada paha dan kuduk. Efek yang lebih berat menyebabkan ekstremitas membengkak, cyanotik dan arteria tidak berdenyut, kemudian terjadi gangrena. Umumnya intoksikasi ergotamine terjadi pada pemakaian parenteral atau suppositoria, tetapi beberapa intoksikasi setelah pemberian peroral-pun pernah dilaporkan (5). Spasme pembuluh darah akibat intoksikasi ini biasanya terjadi ditungkai bawah. Antara lain telah dilaporkan oleh IMRIE (5) 2 kasus dan oleh MCLOUHGLIN (8) 1 kasus; semuanya dengan penyempitan arteria tungkai bawah yang dibuktikan dengan angiografi. Kasus pertama IMRIE minum ergotamine selama 2—3 minggu sebanyak 4 mg sehari (28 mg seminggu) dan yang kedua selama seminggu minum ergotamine 6—8 mg sehari (42 — 56 mg seminggu).

Telah dilaporkan pula penderita yang menderita papillitis bilateral karena minum ergotamine selama 6 hari sebanyak 40 mg (4). Semua intoksikasi tersebut diatas disebabkan oleh dosis berlebihan. Sebaiknya dosis tidak melebihi 12 mg dalam seminggu (9). Kematian oleh intoksikasi hanya sekali dilaporkan, yaitu pada seorang anak umur 14 bulan yang secara tidak sengaja telah meminum 12 mg ergotamine sekaligus. Penderita meninggal karena edema cerebri (6). Gejala intoksikasi ergotamine biasanya dapat disembuhkan dengan menghentikan ergotamine dan memberikan vasodilatansia.

CARA PEMAKAIAN

Meskipun telah dilaporkan beberapa kasus intoksikasi ergotamine, tetapi angka intoksikasi ini sangat kecil yaitu 0,01% (3). Pada dosis terapeutik, fenomena konstriktip ini jarang terjadi asal diketahui kontraindikasinya yaitu penyakit vaskuler, kehamilan, hipertensi, gangguan faal ginjal dan hati serta sepsis. Ergotamine hanya dipakai untuk pengobatan akut migraine, yaitu pada waktu

nyeri kepala. Untuk terapi profilaktik dapat dipergunakan obat-obat lain. Terapi profilaktik dengan ergotamine kadang-kadang dipergunakan juga untuk beberapa saat pada 'cluster-headache' (nyeri kepala vaskuler, unilateral, dengan intensitas nyeri yang hebat; terjadi dalam serangan-serangan nyeri yang berkelompok [cluster] pada waktu-waktu tertentu, disertai dengan mata merah, lakrimasi dan rasa hidung tersumbat).

Beberapa ahli mempunyai pengalaman baik dengan ergotamine dosis rendah (0,3 mg) untuk pengobatan profilaktik migraine. Karena takut efek sampingan, maka kadang-kadang ergotamine diberikan dengan sangat hati-hati; pada permulaan dicoba dengan dosis sangat kecil, bila tidak menolong menghilangkan nyeri kepala, diulang dengan dosis yang lebih besar dan seterusnya. Banyak penderita yang tidak mempan dengan ergotamine, mungkin karena dosis initial yang terlalu kecil ini.

Hal ini dapat dimengerti, karena makin lama vasodilatasi arteria makin hebat dan dengan sendirinya membutuhkan dosis ergotamine yang lebih besar pula (2).

Supaya pengobatan dengan ergotamine memberi hasil yang memuaskan, maka untuk tiap-tiap individu perlu ditentukan dosis initial yang tepat dari ergotamine ini. Maka tepatlah WILKINSON mengatakan 'it is important to give it in the right form in the right dose to the right patient at the right time'. Pemakaian 0,5 — 1 mg secara oral pada waktu nyeri kepala dirasakan akan memberi hasil yang cukup baik. Bilamana perlu dosis ini dapat diulang tiap 30 menit sampai 3 kali (7). Bila masih belum berhasil, sebaiknya penderita diberi juga sedativa supaya dapat tidur, oleh karena dosis ergotamine yang lebih besar lagi praktis tidak akan berhasil juga. Bila terjadi muntah-muntah dan pemberian peroral tidak mungkin, dapat diberikan secara parenteral, i.m. atau s.c. 0,25 — 0,5 mg (9). Dapat pula diberikan suppositoria. Suntikan dan suppositoria ergotamine tidak beredar di Indonesia.

Dihydroergotamine mempunyai khasiat vasokonstriksi yang lebih lemah dibandingkan dengan ergotamine, tetapi efek sampingannya juga lebih sedikit. Dengan dosis 0,5 mg sebagai dosis initial pada waktu serangan nyeri kepala, dihydro-

ergotamine memberikan hasil yang baik juga (7).

Pengobatan serangan akut dengan ergotamine memberi perbaikan sebesar 80%. Mungkin sekali bila pengobatan dilakukan secara lebih tepat, angka ini dapat menjadi lebih tinggi. □

KEPUSTAKAAN

1. BERDE, B.: Some new vascular and biochemical aspects of the mechanism of action of ergot compounds. *Headache* 11: 139-147, 1972.
2. EADIE, M.J.: The use of ergotamine in migraine. *Med J Aust (special suppl)* 2: 26-29, 1972.
3. FRIEDMAN, A.P.: Migraine headache. *JAMA* 222: 1399-1402, 1972.
4. GUPTA, D.R. and SROBOS, R.J.: Bilateral papillitis associated with Cafergot therapy. *Neurology* 22: 793, 1972.
5. IMRIE, C.W.: Arterial spasm associated with oral ergotamine therapy. *Brit J Clin Practice* 27: 457-460, 1973.
6. JONES, E.M. and WILLIAMS, B.: Two cases of ergotamine poisoning in infants. *Brit Med J* 1: 466, 1966.
7. KUSUMOPUTRO, S., SIDIARTO, L. dan GUNAWAN, S.: Pengobatan migraine dengan Cosadon-S. Diajukan pada Pertemuan Tahunan Ke-4 PNPnch, Nopember 1974, Semarang.
8. MCLOUHGLIN, M.G. and SANDERS, R.J.: Ergotisme causing peripheral vascular ischemia. *Hemicrania* 4: 14, 1972.
9. WILKINSON, M.: Migraine - Treatment of acute attack. *Brit Med J* 2: 754-755, 1971.
10. WOLFF, H.G.: *Wolffs headache and other headpain*. Rev. by DJ Dalesio Third ed., New York, Oxford Univers Press., 1972.



"Seorang dokter harus dapat mengetahui (keadaan) yang mendahului, memahami (keadaan) sekarang, dan meramalkan yang akan datang ia harus mempertimbangkan hal tersebut dan punya 2 tujuan utama terhadap penyakit, yaitu: menyembuhkannya atau (sekurang-kurangnya) tidak melakukan tindakan yang merugikan. Seni (kedokteran) itu mencakup 3 hal-penyakit, pasien dan dokter. Dokter merupakan pelayan dari seni tersebut dan pasien harus berjuang melawan penyakitnya bersama dengan dokternya".

HIPPOCRATES - *Of the Epidemics.*