

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Migrain merupakan gangguan neurovaskuler yang memengaruhi lebih dari satu miliar individu setiap tahunnya di seluruh dunia. Penyakit ini menjadi salah satu kelainan neurologis yang paling umum dengan prevalensi dan morbiditas yang tinggi di kalangan dewasa muda dan wanita (Ashina *et al.*, 2021). Pada tahun 2019, insiden migrain global meningkat 87,6 juta, dengan peningkatan sebesar 40,1% dibandingkan tahun 1990. India, Tiongkok, Amerika Serikat, dan Indonesia menjadi negara dengan jumlah insiden migrain tertinggi yang mencakup 43,6% dari insiden secara global (Amiri *et al.*, 2021; Fan *et al.*, 2023).

Insiden tertinggi migrain terjadi pada usia 25-34 tahun, dimana 23 per 1000 orang pada perempuan dan 10 per 1000 orang pada laki-laki setiap tahunnya (Ashina *et al.*, 2021). Menurut *Global Burden of Disease 2019*, migrain masih menduduki peringkat kedua penyebab disabilitas secara keseluruhan, dan menjadi peringkat pertama penyebab hilangnya produktivitas harian (*DALYs*) pada perempuan muda (Steiner *et al.*, 2020). Dampak merugikan yang lebih besar ditemukan pada penderita migrain kronis, dimana telah terbukti menimbulkan disabilitas dibandingkan penderita migrain episodik dalam hal produktivitas di tempat kerja (Serrano *et al.*, 2013).

Besarnya disabilitas dan dampak yang ditimbulkan oleh migrain menjadi dasar dalam rencana terapi yang tepat. Penderita yang sering mengalami serangan migrain berat membutuhkan tatalaksana terapi akut dan terapi preventif. Terapi preventif bertujuan untuk mengurangi intensitas, frekuensi, durasi, dan severitas serangan. Manfaat lain yang dapat diperoleh diantaranya peningkatan respon penderita terhadap terapi akut, perbaikan kualitas hidup penderita, dan mengurangi disabilitas (American *et al.*, 2019; Hu *et al.*, 2021).

Serangan migrain terjadi melalui proses neuroinflamasi dan/atau neurovaskular. Beberapa studi menunjukkan kadar *Calcitonin Gene Related Peptide* (CGRP), glutamat dan IL-1 β mendasari interaksi kedua proses tersebut

sehingga biomarker tersebut terkait erat dengan terjadinya migrain (Cernuda-Morollón *et al.*, 2013; Hoffmann *et al.*, 2018; Holton, 2021).

Cernuda-Morollón *et al.* (2013) menemukan kadar CGRP meningkat secara signifikan pada perempuan dengan riwayat migrain dengan atau tanpa aura. Penelitian yang dilakukan oleh Fan *et al.* (2019) menunjukkan perbandingan CGRP yang sangat signifikan antara penderita migrain dan non migrain (migrain 291 pg/ml, nyeri kepala non migrain 51 pg/ml, kontrol 53 pg/ml). Penelitian lain yang membandingkan perempuan penderita migrain kronis dengan kontrol juga menunjukkan perbedaan kadar CGRP yang signifikan. Penderita migrain kronis menunjukkan kadar CGRP 74.90 pg/mL dan subjek kontrol menunjukkan kadar CGRP 33.74 pg/mL (Cernuda-Morollón *et al.*, 2013; Fan *et al.*, 2019).

Besarnya peranan CGRP pada sistem trigeminal dan patofisiologi migrain semakin banyak diteliti, salah satunya adalah antibodi monoklonal selektif yang dapat memblokir transmisi CGRP pada penderita migrain dengan cara berikatan dengan molekul CGRP ataupun reseptornya. Antibodi monoklonal spesifik CGRP ini yang telah diakui oleh *The U.S Food and Drug Administration* (FDA) (Linde *et al.*, 2010), tetapi penggunaan antibodi monoklonal masih jarang digunakan di Indonesia terkait dengan harga yang mahal dan cukup invasif dalam pengerjaannya.

Terdapat penelitian yang melaporkan insufisiensi dan defisiensi vitamin D di antara penderita migrain dan nyeri kepala yang bervariasi antara 45% - 100% (Ghorbani *et al.*, 2019). Kadar serum vitamin D berhubungan dengan paparan matahari dimana penderita migrain cenderung menghindari sinar matahari karena adanya fotofobia selama serangan, dan aktifitas fisik di luar ruangan yang rendah serta jam kerja di dalam ruangan yang lama (Song *et al.*, 2018).

Studi oleh Hussein *et al.* (2019) melaporkan bahwa penderita migrain memiliki kadar vitamin D (25(OH)-vitamin D) yang lebih rendah dibandingkan kontrol. Angka kejadian aura, fonofobia, fotofobia, gejala otonom, alodinia, dan resistensi obat ditemukan lebih tinggi pada penderita migrain dengan defisiensi vitamin D dibandingkan penderita dengan kadar vitamin D yang normal. Pada penelitian ini didapatkan korelasi negatif antara kadar vitamin D dengan durasi ($p < 0.001$), frekuensi serangan/bulan ($p = 0.001$), dan severitas migrain yang dinilai

menggunakan skala MIGSEV (*Migraine Severity Scale*) ($p=0.001$) (Hussein *et al.*, 2019).

Beberapa penelitian menjelaskan peran vitamin D dalam profilaksis nyeri kepala (Ghorbani *et al.*, 2020). Studi yang dilakukan oleh Dell'Isola *et al.* (2021) mengenai konsumsi vitamin D 2000 IU/hari selama 12 minggu secara signifikan menunjukkan pengurangan frekuensi, durasi serangan dan penggunaan analgetik. Konsumsi vitamin D 2000 IU/hari selama 16 minggu menunjukkan penurunan signifikan kadar CGRP. Uji klinik acak tersamar yang dilaksanakan oleh Ghorbani *et al.* (2020) melaporkan penurunan kadar CGRP secara signifikan pada penderita migrain episodik yang mendapatkan suplementasi vitamin D 2000 IU per hari setelah 16 minggu (153.26 (133.03-173.49) ng/L) dibandingkan dengan kelompok plasebo (188.35 (167.15-209.54) ng/L) ($p=0.022$). Kelompok yang mendapat suplementasi vitamin D juga mengalami perbaikan karakteristik dan disabilitas nyeri kepala (Dell'Isola *et al.*, 2021; Ghorbani *et al.*, 2020).

Zhang *et al.* (2021) melakukan metaanalisis yang mengumpulkan uji coba terkontrol acak yang menilai efek vitamin D versus plasebo pada pengobatan migrain. Didapatkan bahwa pengobatan vitamin D efektif untuk mengobati migrain dengan penilaian frekuensi, keparahan dan skor disabilitas migrain (Zhang *et al.*, 2021). Chen *et al.* (2021) melaporkan bahwa suplementasi vitamin D memberikan manfaat tambahan untuk mengobati migrain. Didapatkan pengurangan hari menderita nyeri kepala dan pengurangan disabilitas tetapi tidak mengurangi durasi dan keparahan serangan nyeri kepala (Chen *et al.*, 2021). Rist *et al.* (2021) melakukan uji klinik untuk menguji efektivitas suplementasi vitamin D3 sebagai profilaksis migrain. Berbeda dengan penelitian sebelumnya, pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang bermakna frekuensi dan severitas migrain diantara kelompok yang mendapat suplementasi vitamin D dan plasebo ($p=0.86$) (Rist *et al.*, 2021).

Mekanisme kerja suplementasi vitamin D pada patofisiologi migrain belum dipelajari lanjut. Diperkirakan vitamin D berperan dalam mengurangi eksitotoksitas yang terjadi melalui modulasi dari reseptor NMDA (*N-methyl-D-Aspartate*) dan neuroinflamasi yang terjadi melalui pengurangan aktivitas sel mikroglia juga meningkatkan antiinflamasi sitokin IL-10 (Holton *et al.*, 2021). *N-*

methyl-D-Aspartate merupakan reseptor glutamat yang memiliki peran penting dalam patofisiologi migrain. Glutamat meningkat dalam darah, cairan serebrospinal, air liur, korteks oksipital dan talamus selama serangan migrain dan di antara serangan (Mutlu *et al.*, 2021). Terapi pencegahan migrain yang efektif dengan mekanisme aksi yang berbeda telah dilaporkan bertujuan untuk mengurangi kadar glutamat plasma (Hoffmann and Charles, 2018).

Kynurine, suatu metabolit triptofan, berperan pada pelepasan glutamat. Salah satu metabolit *kynurine* adalah *kynurenic acid* (KYNA) yang diketahui memberikan efek pemblokiran pada glutamat ionotropik dan reseptor asetilkolin 7-nikotik. Data eksperimental menunjukkan bahwa KYNA atau turunannya mungkin dapat menjadi peluang baru dalam terapi migrain dan penyakit lainnya yang berhubungan dengan nosiseptor trigeminal (Fejes *et al.*, 2011; Martos *et al.*, 2022; Mutlu *et al.*, 2021).

Selain antiglutamatergik, KYNA juga berperan sebagai antiinflamasi. *Kynurenic acid* atau turunannya dapat mengurangi nyeri nosiseptif dan hiperalgesia, memblokir aktivitas seluler generator migrain, serta menghambat sensitisasi dan peradangan saraf dalam model praklinis yang berbeda. Aktifitas modulasi perifer KYNA pada saraf sensorik dan trigeminal sangat penting dalam mengurangi nyeri kepala pada migrain (Pardutz *et al.*, 2012).

Kynurenic acid ditemukan pada 37 sampel makanan dan produk madu lebah. Konsentrasi tertinggi KYNA diperoleh dari sampel produk madu lebah, yakni propolis (9,6 nmol/g), madu (1,0–4,8 nmol/g) dan serbuk sari lebah (3,4 nmol/g). Konsentrasi tinggi lainnya ditemukan pada brokoli segar (2,2 nmol/g) dan kentang (0,7 nmol/g) (Borba *et al.*, 2015; Dalenberg *et al.*, 2020; Turski *et al.*, 2009). Propolis telah digunakan secara terapeutik sejak lama karena memiliki berbagai manfaat dalam aktivitas biologi termasuk antimikroba, antiinflamasi, antikanker, dan sifat antioksidan (Bankova *et al.*, 2014; Rojczyk *et al.*, 2020).

Hubungan antara migrain dan inflamasi mulai menarik perhatian, salah satu inflamasi terkait yakni *NOD-Like Receptor Protein 3* (NLRP3). Inflamasi NLRP3 merupakan komponen penting dari sistem imunitas bawaan yang memediasi aktivasi *caspase-1* dan sekresi sitokin proinflamasi IL-1 β /IL-18. Inflamasi NLRP3 terdapat pada mikroglia namun penelitian terbaru

menunjukkan bahwa kompleks inflamasom NLRP3 juga dapat terbentuk pada sel otak lain, termasuk oligodendrosit, astrosit, dan neuron (Kelley *et al.*, 2019; Starobova *et al.*, 2020).

Aktivasi NLRP3 menyebabkan pelepasan IL-1 β , suatu sitokin yang diketahui secara langsung mensensitisasi nosiseptor dan menyebabkan nyeri. Proses pro-inflamasi yang diinduksi IL-1 β memediasi aktivasi sel satelit trigeminal dan merangsang eksitasi sel glial satelit dan neuron pada ganglion trigeminal sehingga menyebabkan nyeri pada penderita migrain (Kelley *et al.*, 2019; Starobova *et al.*, 2020). Namun berbeda dengan penelitian Karaaslan *et al.* (2019) menyimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan kadar inflamasom pada vestibular migrain saat serangan ataupun ketika mendapatkan terapi profilaksis (Karaaslan *et al.*, 2020).

Belum ada penelitian yang memaparkan secara langsung peran vitamin D3 dan *kynurenic acid* (KYNA) terhadap biomarker yang berperan pada intensitas dan frekuensi migrain kronis. Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk membuktikan peran vitamin D3 dan *kynurenic acid* yang didapatkan dari tablet vitamin D3 dan propolis terhadap kadar biomarker nyeri (CGRP, glutamat, dan NLRP3) dan keparahan migrain kronis.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ada pengaruh pemberian vitamin D3 terhadap biomarker nyeri (CGRP, glutamat, NLRP3) pada migrain kronis.
2. Apakah ada pengaruh pemberian *kynurenic acid* terhadap biomarker nyeri (CGRP, glutamat, NLRP3) pada migrain kronis.
3. Apakah ada pengaruh pemberian vitamin D3 terhadap keparahan migrain kronis.
4. Apakah ada pengaruh pemberian *kynurenic acid* terhadap keparahan migrain kronis.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk membuktikan pengaruh pemberian vitamin D3 dan *kynurenic acid* terhadap biomarker nyeri dan keparahan migrain kronis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membuktikan pengaruh pemberian vitamin D3 terhadap biomarker nyeri (CGRP, glutamat, NLRP3) pada migrain kronis.
2. Membuktikan pengaruh pemberian *kynurenic acid* terhadap biomarker nyeri (CGRP, glutamat, NLRP3) pada migrain kronis.
3. Membuktikan pengaruh pemberian vitamin D3 terhadap keparahan migrain kronis (frekuensi, durasi, severitas, dan disabilitas).
4. Membuktikan pengaruh pemberian *kynurenic acid* terhadap keparahan migrain kronis (frekuensi, durasi, severitas, dan disabilitas).

4.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Perkembangan Ilmu Pengetahuan

1. Menambah pemahaman mengenai peran vitamin D3, *kynurenic acid*, CGRP, glutamat, dan NLRP3 pada patofisiologi migrain kronis.
2. Menambah pemahaman tentang efek suplementasi vitamin D3 dan *kynurenic acid* terhadap kadar CGRP, glutamat, dan NLRP3 dalam mengurangi frekuensi, durasi, severitas, dan disabilitas penderita migrain kronis.

1.4.2 Kepentingan Terapan dan Pelayanan

1. Dapat dijadikan sebagai biomarker penting dalam menegakkan diagnosis migrain kronis.
2. Dapat dijadikan dasar dalam pengembangan terapi preventif untuk mengurangi frekuensi, durasi, severitas, dan disabilitas penderita migrain kronis.

1.4.3 Kegunaan bagi Masyarakat

1. Menambah pemahaman dan pengertian masyarakat dalam pemakaian suplemen dalam mengontrol serangan migrain kronis.
2. Menambah pemahaman masyarakat bahwa penyakit migrain bisa dikendalikan dengan memahami pencetus dan pengobatan yang tepat sehingga mengurangi disabilitas.

