

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Migrain merupakan penyakit neurologis kronis yang ditandai dengan adanya serangan nyeri kepala yang berdenyut, seringkali unilateral, yang dieksarbase dengan aktivitas fisik dan berhubungan dengan fotofobia, fonofobia, mual, dan muntah. Pasien dengan migrain kronis mengalami nyeri kepala (baik seperti *tension headache* atau migrain ≥ 15 hari perbulan dengan gejala migrain minimal 8 kali perbulan selama lebih dari 3 bulan, sementara pasien migrain episodik mengalami frekuensi nyeri kepala kurang dari 15 hari (*International Headache Society*, 2018; *American Headache Society*, 2019).

Berdasarkan studi dari *Global Burden of Disease* (GBD) 2019, insidensi migrain mencapai 87,6 juta jiwa dengan peningkatan sebesar 40.1% dibandingkan tahun 1990. India, Cina, Amerika Serikat dan Indonesia merupakan negara dengan tingkat insidensi tertinggi yang menyumbang sebanyak 43,6% dari total insidensi secara global (Fan *et al.*, 2023). Untuk Indonesia sendiri, pada penelitian yang dilakukan di Jakarta didapatkan prevalensi migrain sebesar 45,3% yang terdiri dari 53,5% wanita dan 35,8% pria pada pada usia 16-30 tahun (Sjahrir, 2004; Sjahrir, 2008). Prevalensi migrain lebih tinggi pada wanita dibandingkan laki-laki, dengan angka 18,9% pada wanita dan 9,8% pada pria (*Headache Collaborator Group*, 2018).

Serangan migrain sangat memengaruhi kualitas hidup penderita dan dapat mengganggu kemampuan fungsional dalam pekerjaan, sekolah, rumah, dan interaksi sosial (*American Headache Society*, 2019; Ashina *et al.*, 2021). Migrain berada di

peringkat kedua sebagai kondisi neurologis dengan disabilitas berat secara global dan menimbulkan beban finansial yang cukup besar. Di Amerika terjadi kehilangan biaya tahunan sekitar 24 juta USD dan di Eropa 50-111 juta Euro akibat migrain (*American Headache Society*, 2019; Ashina *et al.*, 2021).

Setiap tahun 2,5% penderita migrain episodik mengalami kronifikasi menjadi migrain kronis dan wanita memiliki resiko yang lebih tinggi untuk mengalami kronifikasi (Torres-Ferrus M *et al.*, 2020; Buse DC *et al.*, 2019). Migrain kronis memiliki dampak yang lebih berat dibandingkan migrain episodik, 45% penderita migrain kronis mengalami serangan nyeri kepala hampir setiap hari dan memerlukan terapi preventif (Andreou AP dan Edvinsson L, 2019). Penderita migrain kronis umumnya memiliki riwayat migrain dalam keluarga dan faktor pencetus migrain yang jelas. Beberapa faktor pencetus yang dapat meningkatkan resiko terjadinya kronifikasi migrain, diantaranya adalah *medication overuse*, pengaruh hormonal, depresi, konsumsi kafein, obesitas dan peningkatan frekuensi serangan (Andreou AP dan Edvinsson L, 2019).

Severitas serangan merupakan salah satu faktor penting yang memengaruhi kualitas hidup penderita migrain. Pradeep R *et al.*, melaporkan bahwa severitas, durasi, dan frekuensi serangan merupakan faktor prediktor kualitas hidup dan disabilitas pada penderita migrain (Pradeep *et al.*, 2020). Penelitian oleh El Hasnaoui *et al.*, juga melaporkan bahwa severitas migrain berhubungan dengan peningkatan frekuensi dan durasi serangan, respon inadekuat terhadap pemberian terapi, dan kualitas hidup yang buruk. Pada penelitian di German dan Spanyol didapatkan bahwa penderita migrain dengan severitas serangan sedang-berat memiliki kualitas hidup yang lebih rendah dan disabilitas yang lebih berat

dibandingkan penderita dengan serangan ringan (Evers S *et.al*, 2024). Penelitian Pistoia *et.al* juga melaporkan bahwa penderita migrain kronis memiliki severitas serangan yang lebih berat dibandingkan migrain episodik (Pistoia *et al.*, 2022). Salah satu instrumen penilaian yang sudah melewati uji validitas untuk menilai severitas migrain adalah *Migraine severity scale* (MIGSEV). MIGSEV digunakan untuk mengevaluasi intensitas nyeri kepala, durasi dan frekuensi serangan, keluhan mual atau muntah, tolerabilitas, disabilitas, dan respon terhadap terapi (Dikmen Y *et al.*, 2023; El Hasnaoui *et al.*, 2004).

Mekanisme fisiologis yang mendasari perkembangan migrain dari episodik menjadi kronik masih belum dipahami sepenuhnya. Pada penderita migrain kronis ditemukan adanya hipereksitabilitas kortikal, sensitisasi sentral, perubahan struktural dan fungsional otak, serta diduga didapatkan disfungsi dari sistem modulasi nyeri (Goadsby and Holland, 2019; Andreou AP dan Edvinsson L, 2019). Beberapa teori yang berkembang saat ini dalam patofisiologi terjadinya serangan migrain antara lain antara teori neurovaskular, neuroinflamasi, dan stres oksidatif. Teori-teori ini menyatakan bahwa pada penderita migrain terjadi kondisi hipereksitabilitas neuron sehingga apabila terpapar oleh berbagai faktor pencetus akan terjadi perubahan neurokimia, aktivasi sistem trigeminovaskular, fenomena *Cortical Spreading Depression* (CSD), pelepasan peptida vasoaktif, inflamasi neurogenik dan hiperaktivitas serebrovaskular. Beberapa peptida vasoaktif yang dilepaskan selama serangan migrain, antara lain *Calcitonin Gene Related Peptide* (CGRP), *Nitric Oxide* (NO), *Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide* (PACAP), *Vasoactive Intestinal Peptide* (VIP), Substansi P, dan Neurokinin A (NKA) (Spekker *et al.*, 2021; Guo S *et al.*, 2022).

Nitric Oxide (NO) adalah neuropeptida vasodilator yang dapat memicu jalur inisiasi nyeri pada migrain. NO terlibat dalam transmisi sinapsis dalam neuron dan dalam beberapa fungsi otak termasuk pembelajaran, memori dan nosiseptif (Togha *et al.*, 2019). Peranan NO dalam migrain ditandai dengan peningkatan produksi NO dan overaktivasi jalur pensinyalan NO-*cyclic Guanosine Monophosphate* (cGMP) (Ashina *et al.*, 2020; Ashina *et al.*, 2021). NO dapat memicu serangan migrain secara langsung dengan menyebabkan vasodilatasi melalui aktivasi jalur pensinyalan NO saat fase serangan, peningkatan produksi CGRP, dan aktivasi neuron nosiseptor pada sistem trigeminovaskular (Al-Hassany *et al.*, 2023; Karsan, Gosalia, dan Goadsby, 2023). Selain itu, inhibisi sintesis NO dan/atau jalur pensinyalannya secara farmakologis dapat menurunkan vasodilatasi neurogenik, neuroinflamasi, dan mengurangi nyeri kepala pada migrain (Karsan, Gosalia, dan Goadsby, 2023; Pradhan, Bertels and Akerman, 2018).

Hingga saat ini, penelitian-penelitian yang telah dilakukan sebelumnya mengenai hubungan antara kadar NO serum dengan migrain masih memberikan hasil yang inkonklusif. Beberapa penelitian melaporkan adanya peningkatan, baik kadar NO maupun metabolitnya pada penderita migrain. Sebuah penelitian di Austria melaporkan kadar nitrat serum yang lebih tinggi pada penderita migrain dibandingkan kontrol (Gruber *et al.*, 2010). Penelitian di Turki melaporkan adanya perbedaan bermakna kadar NO serum pada penderita migrain dibandingkan dengan kontrol (Yilmaz *et al.*, 2020). Penelitian di Iran mendapatkan peningkatan bermakna kadar NO serum pada penderita migrain kronis dibandingkan dengan penderita migrain episodik dan kontrol. Selain itu, penelitian ini juga melaporkan adanya korelasi positif antara kadar NO serum dengan frekuensi serangan migrain

(Togha *et al.*, 2019). Sementara, pada beberapa penelitian lainnya tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara kadar NO serum dengan migrain. Firat *et al.* melaporkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar NO serum yang bermakna pada penderita migrain dibandingkan dengan kelompok kontrol pada fase iktal dan interiktal (Firat *et al.*, 2023). Penelitian di Turki juga melaporkan tidak ada perbedaan bermakna antara kadar NO serum pada penderita migrain dan kontrol sehat selama fase interiktal (Guldiken *et al.*, 2009). Dari keseluruhan penelitian ini hanya ada satu studi yang dilakukan pada populasi migrain kronis, yaitu studi di Iran.

Berdasarkan besarnya dampak severitas serangan migrain terhadap kualitas hidup penderita, kontroversi hasil beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, serta masih terbatasnya penelitian mengenai hubungan kadar NO serum dengan migrain kronis, penulis bermaksud untuk melakukan penelitian untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara kadar NO serum dengan severitas migrain kronis.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan kadar *Nitric Oxide* (NO) serum dengan severitas migrain kronis?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum:

Untuk mengetahui hubungan kadar NO serum dengan severitas migrain kronis.

1.3.2 Tujuan Khusus:

1. Mengetahui karakteristik penderita migrain kronis.
2. Mengetahui gambaran severitas migrain kronis dan faktor-faktor yang memengaruhinya.
3. Mengetahui kadar NO serum pada penderita migrain kronis.
4. Mengetahui hubungan kadar NO serum dengan severitas migrain kronis.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Perkembangan Ilmu Pengetahuan

1. Meningkatkan pemahaman mengenai peran NO dalam patofisiologi migrain.
2. Meningkatkan pemahaman mengenai peran NO terhadap severitas migrain kronis.
3. Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar untuk penelitian lanjutan berupa penelitian uji klinis untuk menilai efektivitas pemberian antioksidan terhadap kadar NO serum dan severitas migrain.

1.4.2 Manfaat untuk Pelayanan Kesehatan

Pemeriksaan NO serum dapat dijadikan salah satu pemeriksaan penunjang tambahan pada pasien migrain.

1.4.3 Manfaat untuk Masyarakat

Meningkatkan pemahaman dan pengetahuan masyarakat tentang migrain kronis dan faktor-faktor pencetus migrain, sehingga severitas serangan dapat berkurang.