

MEKANISME TERJADINYA NYERI KEPALA PRIMER

Jimmy Hadi Widjaja

Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

ABSTRAK

Yang disebut sebagai nyeri kepala primer adalah suatu nyeri kepala tanpa disertai adanya penyebab struktural organik. Berdasarkan klasifikasi Internasional Nyeri Kepala Edisi 2 dari IHS (International Headache Society) yang terbaru tahun 2004, Nyeri Kepala Primer terdiri atas Migraine, Tension type Headache, Cluster Headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias dari Other Primary Headaches (IHS, 2004). Banyak faktor yang berperan dalam mekanisme patofisiologi nyeri kepala primer ini, akan tetapi pada dasarnya secara umum patofisiologinya hampir mirip satu sama lainnya dengan disertai adanya sedikit perbedaan spesifik yang masing-masing belum diketahui selengkapnyanya dengan benar.

Kata kunci : patofisiologi Nyeri Kepala Primer, Migraine, Tension type Headache

PRIMARY MECHANISMS OF HEAD PAIN

Jimmy Hadi Widjaja

Lecturer Faculty of Medicine, University of Wijaya Kusuma Surabaya

ABSTRACT

The so-called primary headache is a headache without any organic cause of structural. Based on the classification of the International Headache second edition of the IHS (International Headache Society) the most recent in 2004. Primary Head Pain consists of Migraine, Tension-type Headache, Cluster Headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias from Other Primary Headaches (IHS, 2004). Many factors play a role in the pathophysiological mechanisms of primary headache is but basically the general pathophysiology is almost similar to each other with slight differences with the specific individual is not known more correctly

Keywords : pathophysiology of Primary Head Pain, Migraine, Tension-type Headache

PENDAHULUAN

Sebagian besar orang pernah mengalami nyeri kepala (sefalgi) pada sepanjang hidupnya, terbukti dari hasil penelitian population base di Singapore (Ho, 2002) didapati prevalensi life time nyeri kepala penduduk Singapore adalah pria 80%, wanita 85% ($p= 0.0002$). Angka tersebut hampir mirip dengan hasil penelitian pendahuluan di Medan terhadap mahasiswa Fakultas Kedokteran USU mendapati hasil pria 78% sedangkan wanitanya 88% (Sjahir, 1978).

Dalam tulisan ini di jelaskan mekanisme perkembangan terkini mengenai neuropatofisiologi nyeri kepala primer berdasarkan bukti-bukti penelitian yang teruji. Lebih tahu mengenai hal mekanisme terjadinya suatu penyakit, maka lebih tahu

pula kita mengenai prospek pengobatannya untuk masa mendatang.

Patofisiologi Nyeri kepala.

Pada nyeri kepala, sensitisasi terdapat di nosiseptor meningeal dan neuron trigeminal sentral. Fenomena pengurangan nilai ambang dari kulit dan kutaneus allodynia didapat pada penderita yang mendapat serangan migren dan nyeri kepala kronik lain yang disangkakan sebagai refleksi pemberatan respons dari neuron trigeminalsentral (Milanov, 2003).

Inervasi sensoris pembuluh darah intrakranial sebagian besar berasal dari ganglion trigeminal dari didalam serabut sensoris tersebut mengandung neuropeptid dimana jumlah dan peranannya adalah yang paling besar adalah CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide), kemudian diikuti oleh SP

(substance P), NKA (Neurokinin A), pituitary adenylate cyclase activating peptide (PACAP) nitric oxide (NO), molekul prostaglandin E_2 (PGE $_2$), bradikinin, serotonin (5-HT) dan adenosin triphosphat (ATP), mengaktivasi atau mensensitisasi nosiseptor-nosiseptor. Khusus untuk nyeri kepala klaster dan chronic parox-ysmal headache ada lagi pelepasan VIP (vasoactive intestine peptide) yang berperan dalam timbulnya gejala nasal congestion dan rhinorrhea (Bolay, 2002).

Marker pain sensing nerves lain yang berperan dalam proses nyeri adalah opioid dynorphin, sensory neuron-specific sodium channel (Na_v 1.8), purinergic reseptors (P2X $_3$), isolectin B $_4$ (IB $_4$), neuropeptide Y, galanin dan artemin reseptor (GFR- α 3 = GDNF Glial Cell Derived Neurotrophic Factor family receptor- α 3) (Machelska, 2003). Sistem ascending dan descending pain pathway yang berperan dalam transmisi dan modulasi nyeri terletak dibatang otak. Batang otak memainkan peranan yang paling penting sebagai dalam pembawa impuls nosiseptif dan juga sebagai modulator impuls tersebut. Modulasi transmisi sensoris sebahagian besar berpusat di batang otak (misalnya periaqueductal grey matter, locus coeruleus, nukleus raphe magnus dan reticular formation), ia mengatur integrasi nyeri, emosi dan respons otonomik yang melibatkan konvergensi kerja dari korteks somatosensorik, hipotalamus, anterior cingulate cortex, dan struktur sistem limbik lainnya. Dengan demikian batang otak disebut juga sebagai generator dan modulator sefalgi (Cecchini, 2003).

Stimuli elektrode, atau deposisi zat besi Fe yang berlebihan pada periaqueduct grey (PAG) matter pada midbrain dapat mencetuskan timbulnya nyeri kepala seperti migren (migraine like headache). Pada penelitian MRI (Magnetic Resonance Imaging) terhadap keterlibatan batang otak pada penderita migren, CDH (Chronic Daily Headache) dan sampel kontrol yang non sefalgi, didapat bukti adanya peninggian deposisi Fe di PAG pada penderita migren dan CDH dibandingkan dengan kontrol (Lake, 2002).

Patofisiologi CDH belumah diketahui dengan jelas. Pada CDH justru yang paling berperan adalah proses sensitisasi sentral. Keterlibatan aktivasi reseptor NMDA (N-metil-D-Aspartat), produksi NO dan supersensitivitas akan menaikkan produksi neuropeptide sensoris yang bertahan lama. Kenaikan nitrit Likuor serebrospinal ternyata bersamaan dengan kenaikan kadar cGMP (cytoplasmic Guanosine Mono phosphat) di likuor. Kadar CGRP, SP maupun NKA juga tampak meninggi pada likuor pasien CDH (Gallai, 2003).

Reseptor opioid di downregulated oleh penggunaan konsumsi opioid analgetik yang cenderung menaik setiap harinya. Pada saat serangan akut migren, terjadi disregulasi dari sistem opioid endogen, akan tetapi dengan adanya analgesic overused maka terjadi desensitisasi yang berperan dalam perubahan dari migren menjadi CDH (Lake, 2002).

Adanya inflamasi steril pada nyeri kepala ditandai dengan pelepasan kaskade zat substansi dari berbagai sel. Makrofag melepaskan sitokin IL1 (Interleukin 1), IL6 dan TNF α (Tumor Necrotizing Factor α) dan NGF (Nerve Growth Factor). Mast cell melepas/mengasingkan metabolit histamin, serotonin, prostaglandin dan arachidonic acid dengan kemampuan melakukan sensitisasi terminal sel saraf. Pada saat proses inflamasi, terjadi proses upregulasi beberapa reseptor (VR1, sensory specific sodium/SNS, dan SNS-2) dan peptides (CGRP, SP) (Buzzi, 2003).

Patofisiologi Migren

Cutaneous allodynia (CA) adalah nafsu nyeri yang ditimbulkan oleh stimulus non noxious terhadap kulit normal. Saat serangan/migren 79% pasien menunjukkan cutaneous allodynia (CA) di daerah kepala ipsilateral dan kemudian dapat menyebar ke daerah kontralateral dan kedua lengan (Bolay, 2002).

Allodynia biasanya terbatas pada daerah ipsilateral kepala, yang menandakan sensitivitas yang meninggi dari neuron

trigeminal sentral (second-order) yang menerima input secara konvergen. Jika allodynia lebih menyebar lagi, ini disebabkan karena adanya kenaikan sementara daripada sensitivitas third order neuron yang menerima pemusatan input dari kulit pada sisi yang berbeda, seperti sama baiknya dengan dari duramater maupun kulit yang sebelumnya (Bolay,2002).

Ada 3 hipotesa dalam hal patofisiologi migren yaitu

1. Pada migren yang tidak disertai CA, berarti sensitisasi neuron ganglion trigeminal sensoris yang meng-inervasi duramater.
2. Pada migren yang menunjukkan adanya CA hanya pada daerah referred pain, berarti terjadi sensitisasi perifer dari reseptor meninges (first order) dan sensitisasi sentral dari neuron komu dorsalis medula spinalis (second order) dengan daerah reseptif periorbital.
3. Pada migren yang disertai CA yang meluas keluar dari area referred pain, terdiri atas penumpukan dan pertambahan sensitisasi neuron talamik (third order) yang meliputi daerah reseptif seluruh tubuh.

Pada penderita migren, disamping terdapat nyeri intrakranial juga disertai peningkatan sensitivitas kulit. Sehingga patofisiologi migren diduga bukan hanya adanya iritasi pain fiber perifer yang terdapat di pembuluh darah intrakranial, akan tetapi juga terjadi kenaikan sensitisasi set safar sentral terutama pada sistem trigeminal, yang memproses informasi yang berasal dari struktur intrakranial dan kulit.

Pada beberapa penelitian terhadap penderita migren dengan aura, pada saat paling awal serangan migren ditemukan adanya penurunan cerebral blood flow (CBF) yang dimulai pada daerah oksipital dan meluas pelan-pelan ke depan sebagai seperti suatu gelombang ("spreading oligemia"), dan dapat menyeberang korteks dengan kecepatan 2-3 mm per menit. hal ini berlangsung beberapa jam dan kemudian barulah diikuti proses hiperemia. Pembuluh darah vasodilatasi, blood flow berkurang,

kemudian terjadi reaktif hiperglikemia dan oligemia pada daerah oksipital, kejadian depolarisasi sel saraf menghasilkan gejala scintillating aura, kemudian aktifitas sel saraf menurun menimbulkan gejala skotoma. Peristiwa kejadian tersebut disebut suatu cortical spreading depression (CSD). CSD menyebabkan hiperemia yang berlama didalam duramater, edema neurogenik didalam meninges dan aktivasi neuronal didalam TNC (trigeminal nucleus caudalis) ipsilateral. Timbulnya CSD dan aura migren tersebut mempunyai kontribusi pada aktivasi trigeminal, yang akan mencetuskan timbulnya nyeri kepala (Lauritzen, 2001).

Pada serangan migren, akan terjadi fenomena pain pathway pada sistem trigeminovaskuler, dimana terjadi aktivasi reseptor NMDA, yang kemudian diikuti peninggian Ca sebagai penghantar yang menaikkan aktivasi proteinkinase seperti misalnya 5-HT, bradykinine, prostaglandin, dan juga mengaktifasi enzim NOS. Proses tersebutlah sebagai penyebab adanya penyebaran nyeri, allodynia dan hiperalgesia pada penderita migren.

Fase sentral sensitisasi pada migren, induksi nyeri ditimbulkan oleh komponen inflamasi yang dilepas dari dura, seperti oleh ion potasium, protons, histamin, 5HT (serotonin), bradikin, prostaglandin E di pembuluh darah serebral, dan serabut saraf yang dapat menimbulkan nyeri kepala. Pengalih komponen inflamasi tersebut terhadap reseptor C fiber di meninges dapat dihambat dengan obat-obatan NSAIDs (non steroid anti inflammation drugs) dan 5-HT_{1B/1D} agonist, yang memblokade reseptor vanilloid dan reseptor acid-sensitive ion channel yang juga berperan melepaskan unsur protein inflamator).

Fase berikutnya dari sensitisasi sentral dimediasi oleh aktivasi reseptor presinap NMDA purinergic yang mengikat adenosine triphosphat (reseptor P2X₃) dan reseptor 5-HT_{1B/1D} pada terminal sentral dari nosiseptor C-fiber. Nosiseptor C-fiber memperbanyak pelepasan transmitter. Jadi obat-obatan yang mengurangi pelepasan transmitter seperti opiate, adenosine dan 5-

HT_{1B/1D} reseptor agonist, dapat mengurangi induksi daripada sensitisasi sentral.

Proses sensitisasi di reseptor meningeal perivaskuler mengakibatkan hipersensitivitas intrakranial dengan manifestasi sebagai perasaan nyeri yang ditimbulkan oleh berbatuk, rasa mengikat di kepala, atau pada saat menolehkan kepala. Sedangkan sensitivitas pada sentral neuron trigeminal menerangkan proses timbulnya nyeri tekan pada daerah ekstrakranial dan cutaneus allodynia. Sehingga ada pendapat bahwa adanya cutaneus allodynia (CA) dapat sebagai marker dari adanya sentral sensitisasi pada migren.

Pada pemberian sumatriptan maka aktivitas batang otak akan stabil dan menyebabkan gejala migren pun akan menghilang sesuai dengan pengurangan aktivasi di cingulate, auditory dan visual association cortical. Hal itu menunjukkan bahwa patogenesis migren sehubungan dengan adanya aktivitas yang imbalance antara brain stem nuclei regulating antinociception dengan vascular control. Juga diduga bahwa adanya aktivasi batang otak yang menetap itu berkaitan dengan durasi serangan migren dan adanya serangan ulang migren sesudah efek obat sumatriptan tersebut menghilang (Lake, 2002).

Kruit MC dalam laporan penelitiannya yang dimuat pada The Journal of American Medical Association Januari 2004 vol 291 mengenai gambaran MRI yang supersensitif pada 161 pasien migren dibandingkan dengan 141 orang tanpa migren. Temuan ini telah mengubah pandangan terhadap migren yang selama ini dianggap sebagai suatu episodic disorder dengan gejala transient menjadi suatu chronic progressive disorder yang mengakibatkan perubahan permanen dari parenkhim otak. Pada subyek kontrol tanpa migren didapati 38% adanya tiny brain lesion. Peneliti mendapatkan adanya lesi diotak yang lebih banyak dan lebih luas pada pasien wanita migren 2 kali banyak dibandingkan dengan laki-laki secara signifikan. Pasien yang lebih sering mendapat serangan migren dan juga disertai aura lebih banyak menunjukkan lesi infark dibandingkan tanpa aura (IHS, 2004).

Patofisiologi Tension Type Headache.

Pada penderita Tension type headache didapati gejala yang menonjol yaitu nyeri tekan yang bertambah pada palpasi jaringan miofascial perikranial. Impuls nosiseptif dari otot perikranial yang menjalar kekepala mengakibatkan timbulnya nyeri kepala dan nyeri yang bertambah pada daerah otot maupun tendon tempat insersinya.

TTH adalah kondisi stress mental, non-physiological motor stress, dan miofasial lokal yang melepaskan zat iritatif ataupun kombinasi dari ketiganya yang menstimuli perifer kemudian berlanjut mengaktivasi struktur persepsi supraspinal pain, kemudian berlanjut lagi ke sentral modulasi yang masing-masing individu mempunyai sifat self limiting yang berbeda-beda dalam hal intensitas nyeri kepalanya (Jensen, 2001).

Pengukuran tekanan palpasi terhadap otot perikranial dilakukan dengan alat palpometer (yang ditemukan oleh Atkins, 1992) sehingga dapat mendapatkan skor nyeri tekan terhadap otot tersebut. Langemark & Olesen tahun 1987 telah menemukan metode palpasi manual untuk penelitian nyeri kepala dengan cara palpasi secara cepat bilateral dengan cara memutar jari ke-2 dan ke-3 ke otot yang diperiksa, nyeri tekan yang terinduksi dinilai dengan skor Total Tenderness Scoring system. Yaitu suatu sistem skor dengan 4 point penilaian kombinasi antara reaksi behaviour dengan reaksi verbal dari penderita (Bendtsen, 2000).

Pada penelitian Bendtsen tahun 1996 terhadap penderita chronic tension type headache ternyata otot yang mempunyai nilai Local tenderness score tertinggi adalah otot Trapezeus, insersi otot leher dan otot sternocleidomastoid (Bendtsen, 2000). Nyeri tekan otot perikranial secara signifikan berkorelasi dengan intensitas maupun frekwensi serangan tension type headache kronik. Belum diketahui secara jelas apakah nyeri tekan otot tersebut mendahului atau sebab akibat daripada nyeri kepala, atau nyeri kepala yang timbul dahulu baru timbul nyeri tekan otot. Pada migren dapat juga terjadi nyeri tekan otot, akan tetapi tidak

selalu berkorelasi dengan intensitas maupun frekwensi serangan migren.

Nyeri miofascial adalah suatu nyeri pada otot bergaris termasuk juga struktur fascia dan tendonnya. Dalam keadaan normal nyeri miofascial di mediasi oleh serabut kecil bermyelin (A α) dan serabut tak bermyelin (C), sedangkan serabut tebal yang bermyelin (A α dan AB) dalam keadaan normal mengantarkan sensasi yang ringan/ tidak merusak (inocuous). Pada rangsang noxious dan innocuous event, seperti misalnya proses iskemik, stimuli mekanik, maka mediator kimiawi terangsang dan timbul proses sensitisasi serabut A α dan serabut C yang berperan menambah rasa nyeri tekan pada tension type headache (Sjahrir, 2003).

Pada zaman dekade sebelum ini dianggap bahwa kontraksi dari otot kepala dan leher yang dapat menimbulkan iskemik otot sangatlah berperan penting dalam tension type headache sehingga pada masa itu sering juga disebut muscle contraction headache. Akan tetapi pada akhir-akhir ini pada beberapa penelitian-penelitian yang menggunakan EMG (elektromiografi) pada penderita tension type headache ternyata hanya menunjukkan sedikit sekali terjadi aktifitas otot, yang tidak mengakibatkan iskemik otot, jika meskipun terjadi kenaikan aktifitas otot maka akan terjadi pula adaptasi protektif terhadap nyeri. Peninggian aktifitas otot itupun bisa juga terjadi tanpa adanya nyeri kepala.

Nyeri miofascial dapat di dideteksi dengan EMG jarum pada miofascial trigger point yang berukuran kecil beberapa milimeter saja (tidak terdapat pada semua otot). Mediator kimiawi substansi endogen seperti serotonin (dilepas dari platelet), bradikinin (dilepas dari belahan precursor plasma molekul kallin) dan kalium (yang dilepas dari sel otot), SP dan CGRP dari aferens otot berperan sebagai stimulan sensitisasi terhadap nosiseptor otot skelet. Jadi dianggap yang lebih sah pada saat ini adalah peran miofascial terhadap timbulnya tension type headache (Bendtsen, 2000).

Untuk jenis TTH episodik biasanya terjadi sensitisasi perifer terhadap nosiseptor, sedang yang jenis kronik berlaku sensitisasi sentral. Proses kontraksi otot sefalik secara

involunter, berkurangnya supraspinal descending pain inhibitory activity, dan hipersensitivitas supraspinal terhadap stimuli nosiseptif amat berperan terhadap timbulnya nyeri pada Tension type Headache. Semua nilai ambang pressure pain detection, thermal & electrical detection stimuli akan menurun di sefalik maupun ekstrasefalik (Bendtsen, 2000)

Stress dan depresi pada umumnya berperan sebagai faktor pencetus (87%), exacerbasi maupun mempertahankan lamanya nyeri kepala. Prevalensi life time depresi pada penduduk adalah sekitar 17%. Pada penderita depresi dijumpai adanya defisit kadar serotonin dan noradrenalin di otaknya (DeNoon, 2004).

Pada suatu penelitian dengan PET Scan, ternyata membuktikan bahwa kecepatan biosintesa serotonin pada pria jauh lebih cepat 52% dibandingkan dengan wanita. Dengan bukti tersebut di asumsikan bahwa memang terbukti bahwa angka kejadian depresi pada wanita lebih tinggi 2- 3 kali dari pria (Gutman, 2002).

CGRP

CGRP immunoreactive fibres bermula dari ganglion trigeminal yang menginervasi pembuluh darah serebral bagian kranial. Terletak di serabut saraf perivaskuler yang mensupply sebagian arteri serebral besar (seperti misalnya arteri temporalis superfisial) dan pial arteriole dipermukaan korteks.

CGRP didapati dalam jumlah yang terbanyak (40% dari sel body semua sel neuron) bersamaan dengan SP (18%), dan neurotransmitter lain NOS (15%), dan PACAP (20%) di serabut sensoris trigeminal perivaskuler (Lassen, 2002).

Fungsi CGRP di neuron sensoris belumlah jelas sekali, diduga berfungsi sebagai vasodilator atau "anti-vasokonstriktor" (Jensen, 2001). Stimuli pada serabut safar sensoris tersebut mengakibatkan pelepasan CGRP sehingga menyebabkan vasodilatasi serebral terutama arteri serebri media. CGRP juga berperan sebagai mediator dalam proses inflamasi neurogenik dan CGRP juga berpengaruh

menurunkan tekanan darah. Pada saat serangan migren datang ternyata CGRP meningkat dalam darah di daerah vena jugularis eksterna (cephalic release) yang kemudian mengalir ke daerah jaringan ekstrakranial seperti pada duramater dan ganglion Gasseri, sedangkan di daerah ekstrakranial lain tidak meningkat (Lassen, 2002).

CGRP bukan hanya dapat berperan sebagai penyebab timbulnya proses nyeri kepala seketika, akan tetapi berperan menginduksi timbulnya migren. CGRP akan meningkat pada penderita migren maupun nyeri kepala kluster. Sehingga peptide CGRP ini menjadi suatu marker bagi penderita migren. Sedangkan VIP menjadi suatu marker bagi aktifitas parasempatik. Pada saat serangan migren kadar SP tidak meningkat, sehingga diduga bahwa SP tidak ikut berperan dalam bagian proses nosisepsi vaskular.

NOS & PACAP

Peranan NO pada sistem sensoris belum jelas benar, akan tetapi diduga kuat bahwa NO berpartisipasi dalam patogenesis timbulnya sefalgi primer. NO juga berperan sebagai mediator pelepasan CGRP untuk menginduksi nyeri kepala. NO mempunyai sifat otoinduksi dimana akan terjadi produksi NO yang berlama. Transmitter-transmitter tersebut dilepaskan pada ruang perivaskular dan kemudian mengalir ke arah vena (Lassen, 2002).

NOS (Nitric Oxide Synthase) serabut saraf perivaskular terutama disirkulasi sebalok pembuluh darah besar dan di daerah sphenopalatina dan ganglion oticocum. Adanya NOS Immunoreactivity didalam sel bodi saraf trigeminal menunjukkan bahwa NO berperan dalam induksi timbulnya migren, TTH dan nyeri kepala kluster. NO dilepaskan dari endotel atau dari saraf perivaskular, dan mengaktifkan sistem guanylate cyclase pada sel otot polos. Kejadian ini mengakibatkan penurunan kadar Ca^{++} intraseluler, vasodilatasi dan ini akan mengaktifkan struktur pain sensitif disekitar pembuluh darah kranial (Jensen, 2001).

Diduga pada tension type headache aktivasi terhadap brain stem interneuron lebih sedikit dibandingkan dengan migren. Keadaan tersebut diatas menyokong teori bahwa nyeri kepala disebabkan aktivasi batang otak. Keberadaan PACAP bersamaan dengan SP dan CGRP diserabut saraf dan ganglia. Ia terdapat di dorsal horn medula spinalis, dan di sel bodi ganglia spinal spinal dan ganglia trigeminal, diganglia dan parasimpatik, homolog dengan VIP. PACAP berperan penting sebagai neuromodulator di sistem sensorik dan otonomik. PACAP membuat dilatasi dan kenaikan cerebral blood flow (Milanov, 2003).

SP & NEUROKININ

Substance (SP) adalah suatu neuropeptide pain transmitter yang berfungsi sebagai nosisepsi modulator, inflamasi neurogenik dan menjadi suatu bagian integral CNS pathway dari stress psikologis. Juga Substance P berfungsi sebagai vasodilator yang potensial. Jika timbul suatu stress maka Substance P akan dilepaskan sebagai respon terhadap stress atau depresi tersebut. Substance P adalah termasuk salah satu jenis famili neurokinin. Hanya jenis reseptor Neurokinin 1 (NK1) yang mempunyai afinitas kuat dengan substance P. Substance P juga berperan sebagai transmitter nosiseptif primer di serabut saraf aferen sensoris (C Fibers). pada beberapa penelitian diduga bahwa SP terlibat dalam ekstraplasma dari post-capillary venules di duramater pada saat serangan nyeri kepala primer (Lindsay, 2001).

SP-Immunoreactive nerve fibers berasal dari ganglion trigeminal, dijumpai banyak berlebihan di pembuluh darah anterior daripada Sirkulus Willisii, terutama arteri serebri anterior dan juga disebagian vena serebral. Serabut saraf perivaskular tersebut juga berada di ganglia radiks dorsalis servikal superior.

SP dan NK1 banyak konsentrasinya kornu dorsalis medula spinalis akan tetapi terdapat juga beberapa tempat SSP (Sistem Saraf Pusat) yaitu di sistem limbik, termasuk di hipotalamus, amygdala yang mengurus behaviour emosional. Substance P mengatur regulasi transmisi sinaptik di kornu dorsalis

dan seterusnya memproses informasi noxious sensory cutaneous ke otak, terintegrasi dalam semua proses nyeri, stress, ansietas, muntah-muntah, tonus kardiovaskuler, stimulasi sekresi saliva, kontraksi otot polos, dan vasodilatasi (Lindsay, 2001).

Serotonin dan nor-epinefrin

Serotonin (5-HT) dan nor-epinefrin (NE) adalah neurotransmitter yang berperan dalam proses nyeri maupun depresi, yang mengurus mood dan depresi terletak di korteks prefrontal dan sistem limbik, sedangkan yang mengurus pain modulating circuit terletak di amygdala, periaqueductal gray (PAG), dorsolateral pontine tegmentum (DLPT), dan rostroventral medulla (RVM). Modulasi efek serotonin di otak menunjukkan efek impulsif, modulasi sexual behaviour, appetite dan agresif. Sedang NE sistem menunjukkan modulasi waspada, sosialisasi, energi, dan motivasi. Kalau keduanya bersamaan maka ia akan memodulasi ansietas, iritabilitas, nyeri, mood, emosi dan fungsi kognitif. Pada penderita depresi dijumpai adanya defisit kadar serotonin dan noradrenalin di otaknya.

Platelet mempunyai kemiripan fungsi, bentuk, biokimiawi maupun farmakologikal dengan serotonergic nerve ending. Platelet sendiri tidak mensintesa 5HT, akan tetapi hanya tempat menumpuknya 5HT yang berasal dari sirkulasi di plasma dan terutama yang berasal dari enterochromaffin tissue daripada traktusgastrointestinal (Bendtsen, 2000).

Serotonin platelet (Platelet 5HT) disimpan dalam bentuk granul padat yang akan berubah secara lambat sekali jikalau sifat farmakologikalnya tidak aktif. Sebaliknya pada plasma 5HT ekstraselular sangat cepat berubah dan farmakologikalnya aktif. Kadar 5HT di platelet dan plasma mengekspresikan kandungan 5HT di serotonergic nerve ending dan sinaps. Banyak laporan penelitian mengenai metabolisme dan kadar 5HT pada TTH, yang mendapatkan hasil yang berbeda-beda secara tidak konsisten. Akan tetapi pada dasarnya disimpulkan bahwa pasien dengan Episodik TTH menunjukkan platelet 5HT uptake akan berkurang, dan terdapat peningkatan kadar platelet 5HT dan plasma 5HT. Sedangkan

pada TTH kronik didapati kadar platelet 5HT ataupun plasma 5HT adalah normal atau menurun). 5HT adalah suatu neurotransmitter penting yang berperan dalam modulasi nyeri secara kompleks. Yaitu sebagai antinociceptive pathway ascending maupun descending dari brain stem ke spinal cord. Reseptor-reseptor 5HT tersebar di meninges, beberapa lapis korteks, struktur otak bagian dalam, dan paling banyak di inti-inti di batang otak (Bendtsen, 2000).

Neurotransmitter maupun neurokimiawi lain yang berperan pada proses nyeri kepala maupun migren adalah jenis katekolamin seperti misalnya noradrenalin/ norepinefrin & dopamin yang terutama banyak dijumpai di locus ceruleus. Yang berperan sebagai media proses vasokonstriksi maupun vasodilatasi dan pelepasan asam lemak bebas yang berguna sebagai signal kepada platelet untuk melepaskan serotonin.

Norepinefrine dan serotonin berperan sangat penting dalam fungsi endogen pain-suppressing descending projection. Stress yang kronik memproduksi peningkatan aktivitas tyrosine hydroxylase, yaitu suatu enzim yang terlibat dalam biosintesa NE di LC. Pada suatu penelitian terhadap pasien depresi ternyata didapati pengurangan kadar NE dan metabolitnya, dan homovanilic acid (metabolit dari dopamin) di darah venoarterial. Komponen Dorsal Raphe Nucleus (DRN) didalam PAG mengirim pancaran serotonergic ke korteks serebri dan pembuluh darah, yang dapat melancarkan neuron excitability dan vasomotor kontrol. Aktivitas metabolik yang abnormal dari PAG dapat menyebabkan area ini menjadi lebih peka dan mudah rusak terhadap modulasi reseptor sesudah penggunaan obat2an abortif maupun analgetikum yang terlampau sering (Lake, 2002).

Penutup

Seperti yang telah diterangkan diatas, begitu kompleks mekanisme bagaimana terjadinya nyeri kepala primer yang melibatkan perubahan neurokimiawi dikepala, perubahan dinding pembuluh darah otak, aktivasi serabut safar trigeminal dan batang otak dan lain-lain, yang dapat

ditimbulkan oleh pelbagai faktor pencetus seperti stres, depresi, makanan tertentu, cuaca dan lain-lain.

Demikianlah sekilas mengenai perkembangan terkini mekanisme dan pengobatan dari nyeri kepala, dengan adanya tulisan seperti diatas maka diharapkan semoga ada manfaatnya bagi upaya penyembuhan dan mengurangi penderitaan bagi penderita nyeri kepala pada khususnya, juga dapat mencegah timbulnya angka kesakitan serangan nyeri kepala sehingga dapat meningkatkan kapasitas sumber daya manusia pada masyarakat Indonesia pada khususnya.

Kepustakaan

- Bendtsen L. 2000. Central sensitization in tension type headache-possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*;20:486-508.
- Bolay H, Moskowitz MA. 2002. Mechanism of pain modulation in chronic syndromes. *Neurology*;59(suppl):S2-S7.
- Buzzi MG, Tassolirelli C, Nappi G. 2003. Peripheral and central activation of trigeminal pain pathways in migraine: data from experimental animal models. *Cephalalgia*;23(Suppl.1): 1-4.
- Cecchini AP, Sandrini, Fokin IV, Moglia A, Nappi G. 2003. Trigemino-facial reflexes in primary headaches. *Cephalalgia*;23(Suppl 1):33-41.
- DeNoon D. 2004. Migraine Linked to Brain Lesions, damage worse with more frequent, more severe migraines.
- Gallai V, Alberti A, Gallai B, Coppola F, Floridi A, Sarchielli P. 2003. Glutamate and nitric oxide pathway in chronic daily headache: evidence from cerebrospinal fluid. *Cephalalgia*;23: 166-174.
- Gutman D, Nemeroff CB. 2002. The Neurobiology of Depression. Laboratory of Neuropsychopharmacology, Department of Psychiatry, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia.
- Ho KH, Ong BKC. 2002. A community based study of headache diagnosis and prevalence in Singapore. *Cephalalgia*;23:6-13.
- Jensen R. 2001. Mechanisms of tension type headache. *Cephalalgia*;21:786-789.
- Lake III AE, Saper JR. 2002. Chronic Headache: New advances in treatment strategies. *Neurology*;59(Suppl 2):S8-S 13.
- Lassen Lh, Hadersley PA, Jacobson VB, Inversen HK, Perling B, Olesen J. 2002. CGRP may Play a Causative role in migraine. *Cephalalgia*; 22:54-61.
- Lauritzen M. 2001. Cortical spreading depression in migraine. *Cephalalgia*;21:757-760.
- Lindsay DeVane C. 2001. Substance P: A Era, a New Role. *Pharmacotherapy*; 21(9): 1061-1069.
- Machelska H, Heppenstall PA, Stein C. 2003. Breaking the Pain Barrier. *Nat Med*;9(11): 1353-1354.
- Milanov I, Bogdanova D. 2003. Trigemino-cervical reflex in patients with headache. *Cephalalgia*;23:33-38.
- Sjahrir H, Nasution D, Rambe H. 1978. Prevalensi nyeri kepala paroksismal pada mahasiswa FK.USU Medan. Biennial Meeting PNPCh, Surabaya 1978.
- Sjahrir H. 2003. Insidens jenis penyakit pasien yang berobat jalan dipraktek klinik saraf Klinik spesialis Bunda.
- The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition. 2004. *Cephalalgia*;42 Supplement.

