

## Bab 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Nyeri kepala tipe-tegang (NKT) memiliki prevalensi terbanyak dari seluruh kejadian nyeri kepala. Sebagian besar durasinya cukup singkat, maka dirasakan tidak terlalu mengganggu aktivitas sehari-hari. Intensitas nyeri hanya berkisar antara ringan sampai sedang dan dianggap mudah diatasi dengan analgetik, oleh karena itu NKT dianggap biasa dan sering diabaikan sampai bertahun-tahun hingga dapat terjadi kronifikasi dan *medication overuse headache*. Besov (2011) menyebutkan bahwa frekuensi NKT yang dialami makin lama cenderung meningkat dengan ambang nyeri yang makin berkurang, disertai manifestasi hiperalgesia dan alodinia.<sup>1</sup>

Beberapa penelitian oleh Ashina dkk (1999-2000), menunjukkan efektivitas L-NMMA (*N<sup>G</sup>-monomethyl-L-arginine hydrochloride*) sebagai inhibitor NOS (*nitric oxide synthase*) pada pasien NKT kronik. Dinyatakan inhibisi NOS memberikan efek analgetik pada NKT kronik.<sup>2</sup> Disebutkan pula bahwa sensitisasi sentral pada NKT kronik berupa kekakuan otot dapat dikurangi dengan L-NMMA.<sup>3</sup> Selanjutnya *glyceryl trinitrate* (GTN) digunakan untuk menyelidiki intensitas, kualitas dan profil waktu NKT kronik. Hasilnya menunjukkan bahwa NO berperan pada mekanisme NKT dan sensitisasi sentral terkait-NO menjadi faktor penting dalam mekanisme NKT.<sup>4</sup>

Dommerholt (2006) mengemukakan pada bentuk kronis nyeri kepala tipe tegang dengan sensitisasi sentral, aktifnya nosiseptor otot menimbulkan mikrosirkulasi melepaskan berbagai faktor inflamasi. Proses inflamasi endothelial inilah yang mengakibatkan terjadinya atherosklerosis.<sup>5</sup> Menurut Solheim (2001), proses inflamasi mikrosirkulasi yang menunjukkan ekspresi CAMs pada permukaan endothelial, diperantarai sitokin inflamasi TNF- $\alpha$  dan IL-6.<sup>6</sup> Yang menarik di sini, dinyatakan bahwa TNF- $\alpha$  tersebut didapatkan dalam individu hiperkolesterolemia.<sup>7</sup>

Penelitian Puia (2011) tentang diet tinggi kolesterol pada hewan coba tikus, mengevaluasi sintesis NO melalui pengendalian terhadap serum nitrit dan nitrat secara sistemik. Dikatakan terjadi peningkatan sintesis NO yang bermakna, hal ini dapat meningkatkan risiko terjadinya stres oksidatif, sehingga serum nitrit dan nitrat dapat digunakan sebagai indikator prognosis pada atherosklerosis.<sup>8</sup>

Atherosklerosis sebagian besar mengenai pembuluh darah pada jantung dan otak. Kematian akibat atherosklerosis di Amerika Serikat sebanyak 14.979 dalam setahun.<sup>9</sup> Carmena (2004) menyatakan bahwa kolesterol LDL (lipoprotein densitas rendah) berperan penting pada perkembangan atherosklerosis, sehingga merupakan target primer terapi pencegahan penyakit vaskuler, baik jantung maupun stroke.<sup>10</sup>

Hiperkolesterolemia di negara maju seperti Amerika Serikat memiliki prevalensi yang cukup tinggi (37,13%) dan sejumlah 5% melakukan kunjungan ke medis.<sup>11</sup> Di Australia, hiperkolesterolemia menghabiskan biaya untuk prevensi dan pengobatan sebesar 199 dolar dalam setahun.<sup>12</sup> Ironisnya, dinyatakan bahwa

cepatnya pertumbuhan sosial ekonomi di negara berkembang justru meningkatkan paparan faktor risiko seperti diabetes, hipertensi dan hiperkolesterolemia.<sup>9</sup>

Gozke (2013) menghubungkan kejadian nyeri kepala dengan sindroma metabolik, meliputi obesitas, resistensi insulin, hipertensi, dan dislipidemia. Dalam penelitiannya ditemukan profil kolesterol yang negatif berupa peningkatan LDL dan penurunan HDL, serta korelasi negatif pada peningkatan kolesterol HDL terhadap respon pemakaian analgetik pada NKT ( $p=0,033$  dan  $r=-0,343$ ).<sup>13</sup>

Nelson (2010) menganalisis hubungan antara nyeri kepala dengan dampak yang ditimbulkannya. Ia menyimpulkan bahwa kegemukan dan faktor inflamasi merupakan faktor risiko penting, sehingga perlu dilakukan skrining untuk pencegahan patologi vaskuler akut, seperti penyakit jantung dan stroke.<sup>14</sup>

## **1.2 Perumusan Masalah**

Diet tinggi kolesterol telah diteliti meningkatkan NOS, dan NOS inhibitor dapat mengurangi kekakuan otot yang mencerminkan proses sensitisasi sentral pada NKT. Sedangkan peningkatan TNF- $\alpha$  akibat inflamasi otot pada kronifikasi NKT dapat mengakibatkan bertambahnya ekspresi CAMs, yang berhubungan dengan tingginya kadar kolesterol. Kejadian hiperkolesterolemia sampai berkembangnya atherosklerosis tidak memberikan gejala apa pun, sehingga dapat mengakibatkan penyakit kardiovaskuler / serebrovaskuler akut.

Penelitian ini ingin mengetahui hubungan antara kadar kolesterol dengan NKT, harapannya hiperkolesterolemia pada NKT dapat terdeteksi sebelum proses atherosklerosis membawa risiko lebih lanjut.

*“Bagaimana hubungan antara hiperkolesterolemia dengan NKT?”*

### **1.3 Tujuan penelitian**

#### *1.3.1 Tujuan umum*

Membuktikan hubungan antara hiperkolesterolemia dengan NKT.

#### *1.3.2 Tujuan khusus*

1.3.2.1 Menganalisis hubungan antara hiperkolesterolemia dengan frekuensi NKT.

1.3.2.2 Menganalisis hubungan antara hiperkolesterolemia dengan durasi NKT.

1.3.2.3 Menganalisis hubungan antara hiperkolesterolemia dengan onset pertama kali pasien mengalami NKT.

### **1.4 Manfaat**

1. Bagi pasien NKT, diberikan edukasi faktor risiko NKT, sehingga dapat dihindari pencetus untuk meningkatkan kualitas hidup dan produktivitas kerja sehari-hari.
2. Bagi kepentingan pelayanan medis, temuan hiperkolesterolemia pada pasien NKT dapat menjadi skrining awal risiko atherosklerosis.
3. Bagi kepentingan akademik, penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan bagi penelitian nyeri kepala selanjutnya.

### **1.5 Orisinalitas Penelitian**

Penelitian sebelumnya tentang nyeri kepala dikaitkan dengan asupan makanan atau minuman tertentu sebagai faktor pencetus, dislipidemia serta sindroma metabolik (tabel-1). Penelitian oleh Cornwell (1991)<sup>15</sup> dan Holzhammer

(2006)<sup>16</sup> tentang modifikasi diet dan makanan secara umum yang menjadi faktor pencetus pada migrain dan NKT, tidak dideskripsikan secara khusus untuk kolesterol. Nelson (2010)<sup>14</sup> melakukan penelitian tentang biomarker prediktif untuk nyeri kepala pada anak-anak dan remaja. Demikian pula penelitian oleh Gozke (2013)<sup>13</sup> dan Hamed (2012)<sup>17</sup> tentang nyeri kepala kronik migrain dan NKT dihubungkan dengan sindroma metabolik. Sampai saat ini, sejauh yang penulis ketahui, penelitian tentang hubungan hiperkolesterolemia dengan NKT belum pernah dilakukan.

**Tabel-1.** Matriks penelitian yang berhubungan dengan nyeri kepala dan lipid.<sup>13-17</sup>

Peneliti & Publikasi	Metoda	Judul	Hasil
Eren Gozke, <sup>13</sup> Muge Unal, Hayriye Engin, Nurbanu Gurbuzer <i>ISRN Neurology</i> <i>Volume 2013</i>	<i>Observational cross sectional analytic</i> , 120 pasien dengan sindroma metabolik	An Observational Study on the Association between Migraines and Tension-type Headache in Patients Diagnosed with Metabolic Syndrome	Profil kolesterol yang negatif berupa peningkatan LDL dan penurunan HDL, serta didapatkan korelasi negatif pada peningkatan kolesterol HDL terhadap respon pemakaian analgetik pada NKT
KB Nelson, <sup>14</sup> AK Richardson, Jianping He, TM Lateef, S Khoromi, KR Merlkangas <i>APAM</i> 2010 Apr;164(4):358-362	Analisis <i>cross-sectional</i> , 11.770 anak-anak dan remaja usia 4-19 tahun	Headache and Biomarkers Predictive of Vascular Disease in a Representative Sample of US Children	Nilai rerata BMI, kadar CRP, dan homosistein lebih tinggi, folat lebih rendah pada anak-anak dengan nyeri kepala, sedangkan status lipid tak menunjukkan perbedaan
Norma Cornwell, <sup>15</sup> Lesley Clarke, <i>Cephalalgia</i> 1991 (11-11):143-4	Eksperimental, 59 pasien mengatur diet selama 2 minggu	Dietary Modification in Patients with Migraine & Tension-type Headache	35 mengalami perbaikan nyeri kepala di akhir minggu, nilai medikasi $\geq 50\%$
J. Holzhammer, <sup>16</sup> C. Wöber <i>Schmerz</i> 2006 (20):151-9	Penelitian literatur	Alimentary trigger factors that provoke migraine and tension-type headache	Faktor pencetus nyeri kepala berupa makanan, minuman dan tembakau sangat bervariasi, pada migrain 12-58% & NKT 0-35%
SA Hamed, <sup>17</sup> ME Deen, MA Abdou <i>Metabolomics</i>	Penelitian <i>cross-sectional</i> , 60 pasien kosekutif dengan MS dan	Migraine in Patients with Metabolic Syndrome: Is there a Relationship to Leptin?	Pasien migrain memiliki BMI, lingkar perut, kontrol glikemik, TDS/TDD, LDL-C insulin dan leptin lebih tinggi daripada NKT