

TINJAUAN UMUM PENYAKIT NYERI KEPALA



Disusun Oleh:

Yuktiana Kharisma, dr., M.Kes

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM BANDUNG**

2017

BAB I PENDAHULUAN

Nyeri kepala merupakan gejala umum yang dialami oleh semua orang dan mempunyai banyak sekali penyebab sehingga membutuhkan pemeriksaan lebih lanjut. Intensitas, kualitas, dan lokasi dari nyeri, serta khususnya gejala neurologik yang menyertai dapat memberikan petunjuk mengenai penyebab nyeri kepala.

Pada tahun 2004, International Headache Society (IHS) membagi nyeri kepala ke dalam dua klasifikasi yaitu nyeri kepala primer (tidak terdapat lesi organik yang menyertai,) dan nyeri kepala sekunder (terdapat kelainan organik yang menyertai).

Mayoritas nyeri kepala adalah nyeri kepala primer. Oleh karena itu, penulis menitikberatkan pembahasan pada nyeri kepala primer. Walaupun begitu, nyeri kepala juga dapat merupakan gejala dari penyakit berat, seperti infeksi, tumor otak, pendarahan otak, dan lain-lain. Migraine dan *tension-type headache* merupakan nyeri kepala primer yang paling umum terjadi. Biasanya mengenai usia produktif (20-55 tahun).

Pengetahuan pathophysiology yang jelas mengenai nyeri kepala primer dapat membantu menegakkan diagnosis yang tepat. Selain itu juga dapat dikembangkan pengobatan yang tepat untuk mencegah atau mengobati nyeri kepala primer

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Nyeri Kepala (Headache)

Nyeri kepala merupakan gejala umum yang pernah dialami hampir semua orang, setidak-tidaknya secara episodik selama hidupnya. Nyeri kepala adalah semua nyeri yang berlokasi di kepala.

Struktur-struktur yang terletak di kepala, dibagi menjadi 2, yaitu :

1. Struktur yang sensitif nyeri, yaitu kulit kepala, otot, jaringan subkutan, arteria ekstrakranial periosteum tulang tengkorak, mata, telinga, cavum nasal, gigi, oropharynx, sinus kranial, sinus vena intrakranial, dan cabang-cabang vena, bagian dura yang terdapat pada dasar otak dan arteria dalam dura, saraf kranial trigeminus, fasialis, vagus, dan glossofaringeus, serta saraf saraf servikal (C1, C2 dan C3).
2. Struktur-struktur yang tidak sensitif terhadap nyeri, yaitu parenkim otak, sebagian besar jaringan meningeal tengkorak (kecuali periosteum), endolimf, pleksus khoroid. (Neil H. Raskin, Harrison's, Principles of Internal Medicine, 16th edition)

Di bawah ini adalah klasifikasi nyeri kepala berdasarkan Internatonal Headache Society, yaitu

- a. Nyeri kepala primer
 1. Migraine
 2. Tension Type Headache
 3. Nyeri kepala kluster dan hemicrania paroksismal kronik

4. Nyeri kepala lain yang tidak berhubungan dengan lesi struktural
- b. Nyeri kepala sekunder
1. Nyeri kepala karena trauma kepala
 2. Nyeri kepala karena kelainan vaskular
 3. Nyeri kepala karena kelainan intrakranial nonvaskular
 4. Nyeri kepala karena penggunaan suatu zat
 5. Nyeri kepala karena infeksi
 6. Nyeri kepala karena kelainan metabolik
 7. Nyeri kepala atau nyeri wajah karena kelainan wajah atau struktur kranial
 8. Nyeri kepala atau wajah karena kelainan saraf (Neil H. Raskin, Harrison's, Principles of Internal Medicine, 16 th edition)

Karena luasnya penyebab nyeri kepala, maka kami menitikberatkan pada nyeri kepala primer, yang meliputi migraine, cluster headache, dan tension-type headache.

2.2 Migrain

2.2.1 Epidemiologi

Berdasarkan penelitian di Anmerika, dilaporkan bahwa migraine timbul pada 18,2 % wanita dan 6,5 % pria di Amerika setiap tahunnya. Prevalensi migraine bervariasi menurut umur dan jenis kelamin. Sebelum umur 12 tahun, migraine umumnya terjadi pada anak laki-laki dibandingkan dengan anak wanita, tetapi prevalensi meningkat cepat

pada anak wanita setelah pubertas. Setelah umur 12 tahun, wanita lebih sering terkena migraine dibandingkan dengan pria, kira-kira dua hingga tiga kalinya.

Prevalensi terbesar terjadi pada usia 35 dan 45 tahun. Onset biasanya terjadi pada usia 10 hingga 29 tahun, tetapi onset migraine pada masa kanak-kanak tidak umum terjadi. (Deborah S. King and Katherine C. Herdon, *Pharmacotherapy, a Pathophysiologic Approach, Sixth Edition*)

2.2.2 Teori dan pathophysiology

Mekanisme dan pathophysiology migraine sampai sekarang, belum sepenuhnya dimengerti.

Di bawah ini ada beberapa teori terjadinya migraine, yaitu :

a. Teori genetik

Mutasi spesifik yang menyebabkan nyeri kepala telah berhasil didefinisikan. Sebagai contoh : sindrom MELAS, yang terdiri atas encephalomyopathy mitochondrial, asidosis laktat, dan episode seperti stroke yang disebabkan oleh mutasi basa Adenin menjadi Guanin pada gen mitokondria yang mengkode tRNA pada posisi nukleotida 3243. Migraine adalah gambaran klinik yang umum dari sindrom ini, khususnya pada permulaan sindrom ini. (Neil H. Raskin, *Harrison's, Principles of Internal Medicine, 16 th edition*)

Migraine Familial Hemiplegik, karakteristiknya adalah terjadinya hemiplegia atau hemiparesis selama fase aura pada migraine. Kira-kira 50% dari kasus MFL disebabkan oleh mutasi gen CACNL1A4 pada kromosom 19, yang mengkode subunit channel calcium tipe P/Q, yang hanya diekspresikan pada sistem saraf pusat. (Neil H. Raskin, *Harrison's, Principles of Internal Medicine, 16 th edition*)

Pada penelitian genetik, polimorfisme NcoI pada gen yang mengkode reseptor dopamin D₂ (DRD2), terlihat berlebihan pada pasien migraine dengan aura dibandingkan pada pasien tanpa migraine, sehingga diperkirakan pasien migraine dengan aura dipengaruhi oleh alel DRD2. Tetapi, bagaimanapun juga tidak semua pasien dengan gen DRD2 mengalami migraine dengan aura, sehingga diperkirakan ada gen atau faktor lain yang terlibat. (Neil H. Raskin, Harrison's, Principles of Internal Medicine, 16th edition)

b. Teori vaskular

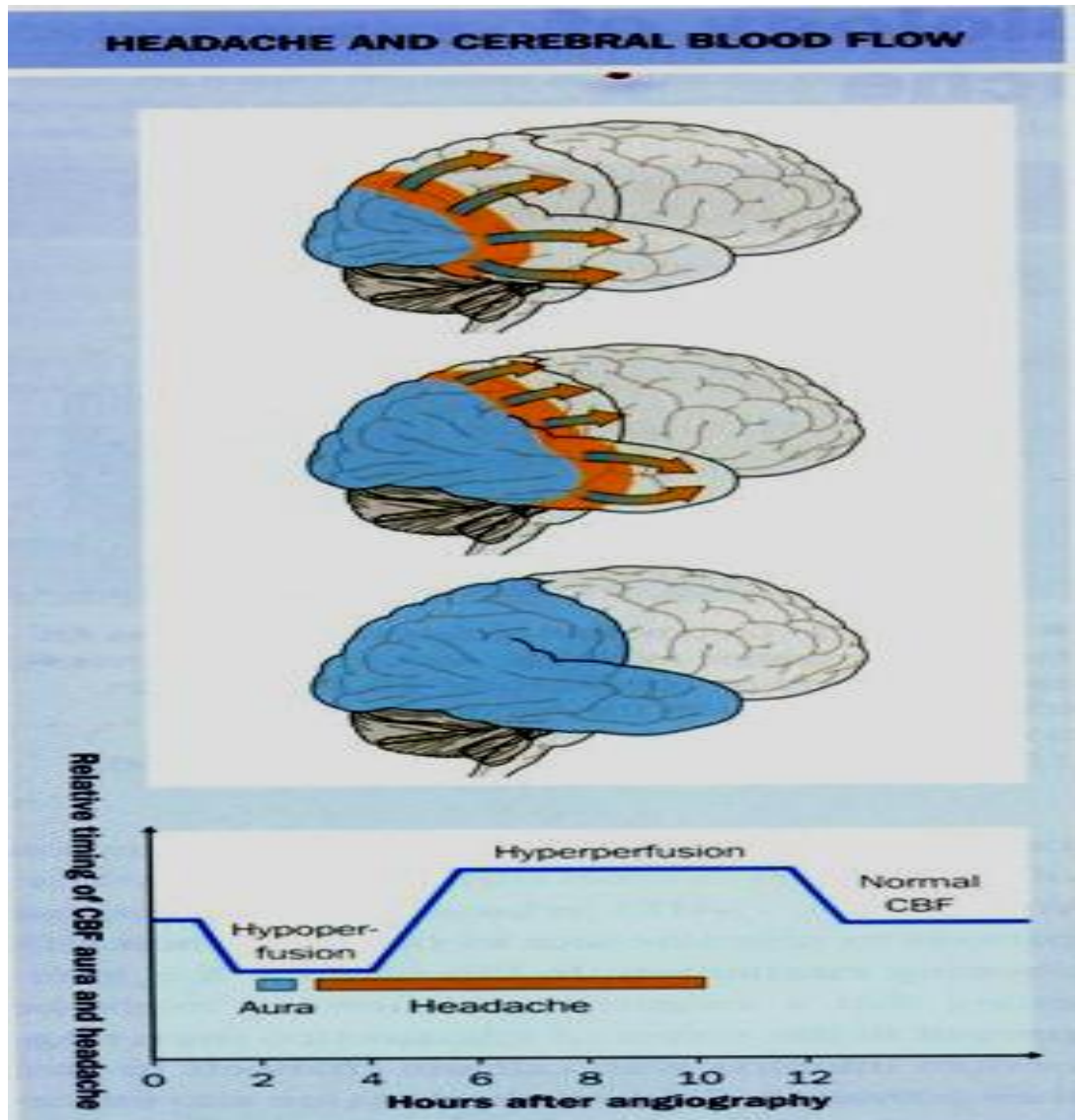
Berdasarkan hipotesis vaskular yang diajukan oleh Harold Wolff pada tahun 1938, migraine itu berhubungan dengan perubahan vaskular kranial, Selama masa prodormal (aura), terjadi vasokonstriksi dari pembuluh interkranial, menyebabkan manifestasi neurologi yang bervariasi menurut tempat terjadinya vasokonstriksi. Dilanjutkan dengan fase nyeri kepala dimana terjadi dilatasi pembuluh ekstrakranial. (Deborah S. King and Katherine C. Herdon, Pharmacotherapy, a Pathophysiologic Approach, Sixth Edition)

Penelitian mengenai aliran darah serebral regional pada pasien migraine klasik saat serangan, terjadi hipoperfusi kortikal dimulai pada visual korteks, yang menyebar dengan aliran 2-3 mm/menit. Penurunan aliran darah kira-kira 25-30 %

Perubahan aliran darah ini dalam menyebabkan gejala migraine masih dipertanyakan. Hal ini dikarenakan :

- a) Penurunan aliran darah yang diamati tidak cukup significant untuk menyebabkan gejala neurologik fokal
- b) Peningkatan aliran darah tidak menyebabkan nyeri dan vasodilatasi sendiri tidak dapat menyebabkan edema lokal yang sering diamati pada migraine

Lebih jauh lagi, pada migrain tanpa aura, tidak terjadi perubahan aliran darah. Oleh karena itu peristiwa vasokonstriksi di ikuti vasodilatasi sebagai patofisiologi fundamental terjadinya migrain masih dipertanyakan. Tetapi, bagaimanapun juga, memang benar terjadi perubahan aliran darah selama terjadinya migrain. (Neil H. Raskin, Harrison's, Principles of Internal Medicine, 16th edition).

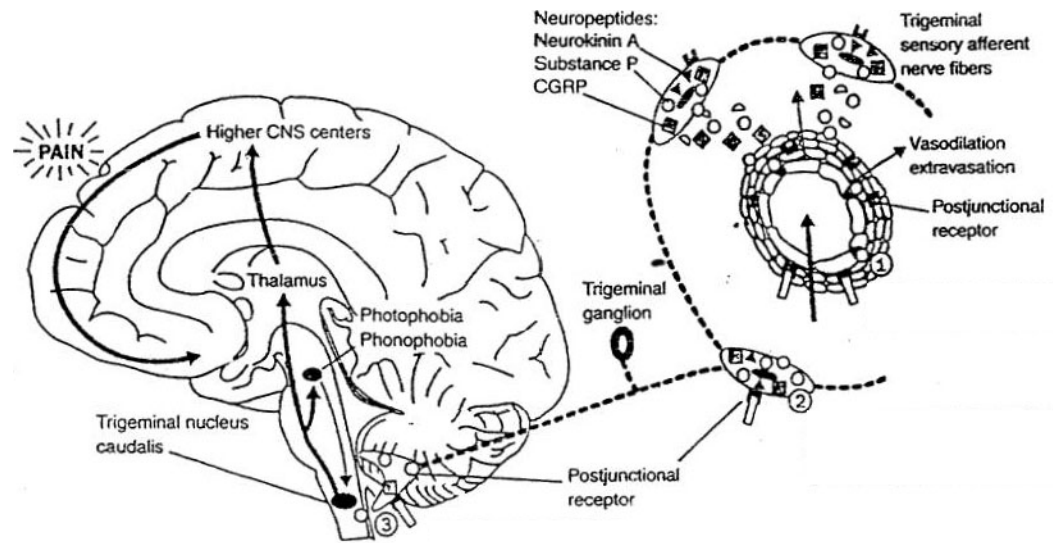


c. Teori neuronal (brain stem generator)

Pada migraine, terjadi pengaktifan neuron dorsal raphe pada batang otak dan locus coeruleus (teori "brain stem generator"). Terdapat proyeksi dari dorsal raphe ke arteri serebral, yang mungkin mempengaruhi aliran darah. Selain itu terdapat pula proyeksi dorsal raphe ke badan geniculatum lateral, kolikulus superior, retina, dan visual korteks. Hal ini mungkin dapat menjelaskan aura pada migrain. (Neil H. Raskin, Harrison's, Principles of Internal Medicine, 16 th edition)

d. Sistem trigeminovaskular pada migrain

Mekanisme aktivasi sistem trigeminovaskular tidak sepenuhnya dimengerti. Diduga aktivitas sistem trigeminovaskular diatur oleh noradrenergik dan neuron serotonergik di dalam batang otak. Oleh karena itu, terjadinya migrain berhubungan dengan ketidakseimbangan antara aktivitas neuron serotonergik dan noradrenergik dalam batang otak . Ketidakseimbangan ini mengakibatkan terjadinya pengaktifan nukleus kaudalis trigeminal pada medula (pusat pengolah nyeri untuk bagian wajah dan kepala) yang menyebabkan pelepasan vasoaktif neuropeptide yang meliputi substansi P dan calcitonin gene related peptide (CGRP) dari nervus trigeminal terminal saraf. Neurotransmitter peptida ini menginduksi inflamasi steril yang mengaktifkan nociceptive afferent trigeminal pada pembuluh darah yang menyebabkan diproduksinya nyeri. Selain itu, transmisi nyeri juga berjalan ke sentral menuju otak dan mengaktifkan nucleus-nukleus di otak yang menyebabkan terjadinya beberapa gejala seperti mual , muntah (Neil H. Raskin, Harrison's, Principles of Internal Medicine, 16 th edition)



e. Peran serotonin dalam migraine

Hipotesis bahwa serotonin merupakan mediator penting pada patogenesis migrain masih berlaku sampai saat ini, karena agonis reseptor serotonin masih merupakan obat utama migrain akut. Hipotesis ini berdasarkan fakta pada eksperimen di laboratorium dan fakta pada manusia bahwa konsentrasi serotonin dan metabolitnya pada urin meningkat pada kebanyakan kasus selama serangan migraine. Hipotesis biokimia mengatakan bahwa pada migran, terjadi ketidakseimbangan neurotransmitter yang mungkin berhubungan dengan perubahan sensitivitas pada reseptor serotonin sentral dan perifer. (Bush and Mayer, 2001)

2.2.3 Gambaran klinik

Menurut International Headache Society, migraine adalah nyeri kepala sedang hingga berat, berdenyut, unilateral, tetapi kadang dapat bilateral. Onset nyeri biasanya bertahap, mencapai puncaknya dalam beberapa menit hingga jam dan menetap selama 4

hingga 72 jam. Gejala pencernaan bervariasi menyertai migraine. Selama gejala, 90 % penderita memperlihatkan mual dan emesis terjadi pada 1/3 penderita migraine.

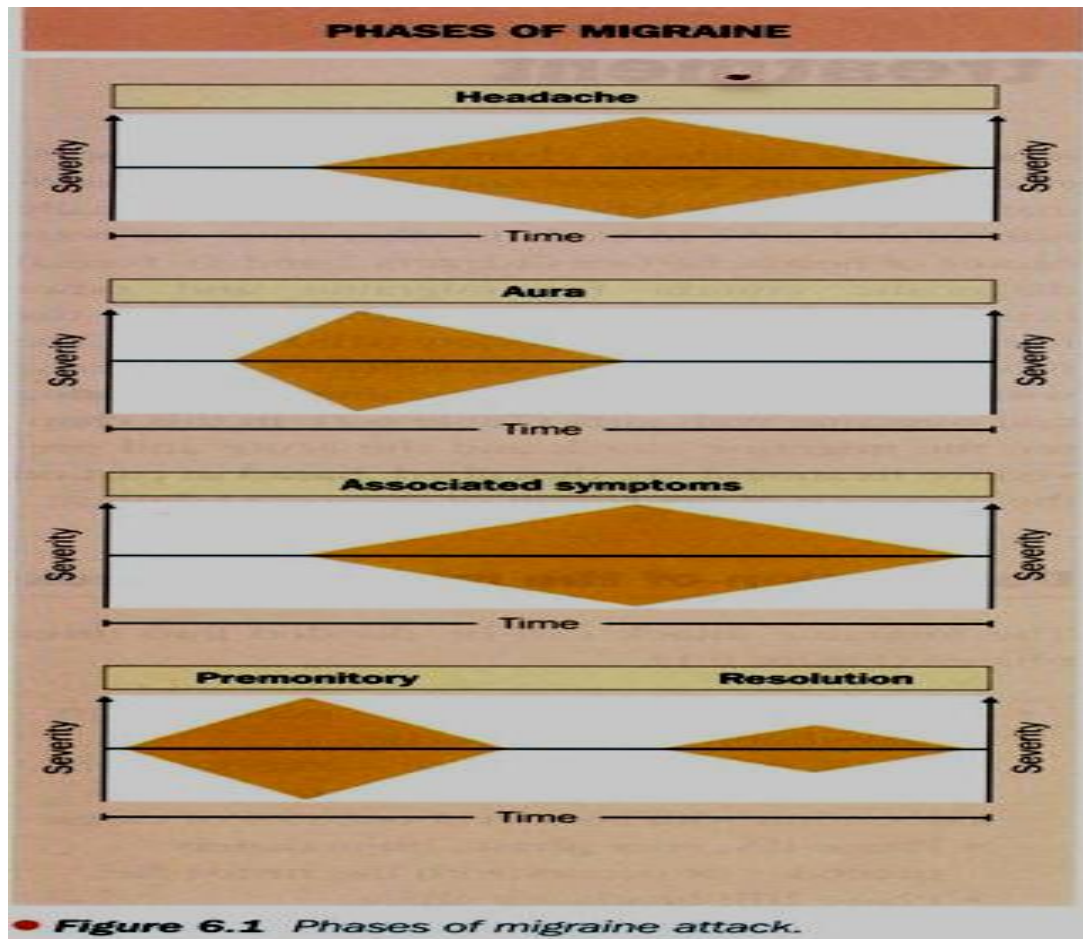
Migrain adalah nyeri kepala primer yang dibagi dalam 2 jenis, yaitu:

1) Migrain tanpa aura (migrain umum)

Pada migrain ini, tidak terjadi gangguan neurologik fokal yang mendahului nyeri kepala, tetapi memiliki ciri khas yaitu timbulnya nyeri kepala yang berdenyut secara mendadak.

2) Migraine dengan aura (migraine klasik)

Biasanya terjadi gangguan neurologik fokal negatif maupun positif sebelum timbul nyeri kepala. Aura ini biasanya terjadi selama 5-20 menit dan paling lama selama 60 menit. Nyeri kepala biasanya terjadi setelah akhir aura selesai. Kadang-kadang, aura muncul pada saat mulai terjadi nyeri kepala atau selama nyeri kepala berlangsung. Aura ini biasanya berkaitan dengan area visual dan lapang penglihatan. Aura visual sangat kompleks dan bervariasi, dan dapat positif (scintillation, photopsia, atau spektrum fortifikasi) dan negatif (skotoma, hemianopsia). Gejala aura motorik dan sensorik meliputi kesemutan pada wajah dan lengan, dysphasia atau aphasia, kelemahan, dan hemiparesis.



2.2.4 Terapi migrain

Dokter yang mengobati pasien migraine harus memperhatikan akibat migraine tersebut pada hidup pasien, keluarganya, dan pekerjaan pasien. Oleh karena itu, dokter sebaiknya menentukan tujuan terapi jangka panjang dan tujuan terapi migraine akut.

Tujuan terapi migraine jangka panjang meliputi :

1. Menurunkan frekuensi, tingkat keparahan, dan ketidakmampuan akibat migrain
2. Meningkatkan kualitas hidup
3. Mencegah nyeri kepala
4. Mencegah penggunaan obat nyeri kepala yang berlebihan

5. Mengajarkan pasien agar mampu menangani sendiri, nyeri kepala yang dideritanya.
6. Menurunkan stress dan gejala psychologic yang menyebabkan migraine

Tujuan terapi migraine akut

1. Mengobati serangan migraine dengan cepat dan konsisten tanpa rekuren
2. Memperbaiki ketidakmampuan pasien akibat migraine
3. Meminimalkan atau menghilangkan efek samping
4. Efektif dalam penanganan

Migraine dapat diobati secara nonfarmakologik maupun dengan cara farmakologik.

2.2.4.1 Pendekatan nonfarmakologik

Sebaiknya dengan cara menghindari agen penyebab migraine dan jika migraine telah terjadi, maka dapat dilakukan pendekatan nonfarmakologik, seperti beristirahat atau tidur, sebaiknya di ruangan yang gelap, lingkungan yang tenang. Catatan mengenai frekuensi, tingkat keparahan, dan durasi serangan nyeri kepala dapat membantu mengidentifikasi penyebab migraine. Dibawah ini adalah agen yang biasanya menyebabkan migraine :

- 2 Makanan : alkohol, kafein, coklat, pisang, produk kalengan, monosodium glutamat (pada makanan instan), sakarin, aspartat, makanan yang mengandung tiramin
- 3 Lingkungan : suara keras, ketinggian, perubahan cuaca, asap rokok, cahaya yang terlalu terang
- 4 Perubahan perilaku-physiologik : tidur yang kurang, kelelahan, menstruasi, menopause, aktivitas fisik yang berlebihan, stress (Deborah S. King and Katherine C. Herdon, Pharmacotherapy, a Pathophysiologic Approach, Sixth Edition)

2.2.4.2 Terapi farmakologik

1) Terapi migrain akut

(1) NonSteroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID)

Kombinasi aspirin, asetaminophen, dan kafein telah disetujui penggunaannya oleh FDA (Food Drug Administration) sebagai obat pilihan pertama untuk pengobatan serangan migraine ringan dan sedang. NSAID mencegah inflamasi pada sistem trigeminovaskular melalui inhibisi sintesis prostaglandin. Pada umumnya, NSAID dengan waktu kerja yang panjang lebih dianjurkan. NSAID harus digunakan hati-hati pada pasien dengan ulkus peptikum, penyakit ginjal atau hipersensitivitas. Kombinasi terapi dengan metoklopramide dapat meningkatkan absorpsi dari analgesik dan meringankan gejala mual dan muntah akibat migraine. (Deborah S. King and Katherine C. Herdon, *Pharmacotherapy, a Pathophysiologic Approach*, Sixth Edition)

(2) Ergotamin tartrat

Ergotamin tartrate dan dihydroergotamin berguna pada pengobatan serangan migraine sedang dan berat. Ergotamin adalah alkaloid ergot asam amino, sedangkan dihydroergotamin alkaloid ergot asam amino. Obat ini adalah agonis nonselektif reseptor 5-HT₁ yang menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah intrakranial, dan mencegah inflamasi neurogenik pada sistem trigeminovaskular. Dengan dosis klinik umumnya, efek antimigrain mungkin dihasilkan dari vasokonstriksi dan reduksi pulsasi arteri ekstrakranial.

Ergotamin tartrat tersedia dalam bentuk oral, sublingual, dan rektal. Preparat rektal dan oral mengandung kafein untuk meningkatkan absorpsi. Mual dan muntah merupakan efek samping yang paling umum pada pemberian derivat ergotamine.

Bagaimanapun juga, ergotamin, 12 kali lebih emetik dibandingkan dengan dihidroergotamine. Pemberian antiemetik harus dipertimbangkan pada terapi migraine dengan ergotamine.

Sekitar 60 % dosis ergotamin diabsorpsi dari saluran pencernaan. Dengan dosis klinik umumnya, level darah puncak terjadi dalam dua jam dan terdapat dalam rentang rendah (1-3) nanogram/ml. Ergotamin tartrat paling efektif jika diberikan pada saat terjadi serangan. 2 mg dosis oral atau sublingual diberikan ketika terjadi nyeri diikuti dengan 2 mg setiap jam. Jika diperlukan, hingga nyeri itu reda, tetapi tidak melebihi 6 mg sehari. Beristirahat di ruangan yang gelap meningkatkan aksi dari obat ini. Jika menginginkan efek terjadi lebih cepat atau jika pasien mengalami mual atau muntah dengan sakit kepala yang berat, dosis obat 0,5 mg intramuskular diberikan pada saat serangan. Rute lain pemberian ergotamin adalah 2 mg rektal supositoria atau aerosol inhaler 0,36 mg. Dengan dosis yang adekuat, hilangnya serangan pada 70-80 % pasien dapat terjadi. Terapi ergotamin dapat lebih efektif ketika digunakan bersama kafein, karena meningkatkan absorpsi ergotamine. Kombinasi yang mengandung 1 atau 2 mg ergotamin dan 50 atau 100 mg kafein telah tersedia.. Keuntungan dan kombinasi obat, bagaimanapun, dapat menurun karena insomnia yang diakibatkan kafein. Oleh karena itu, penggunaannya tergantung pada keadaan pasien.

Terkadang, serangan migrain tetap berlanjut bahkan setelah dosis maksimum ergotamine telah diberikan. Pada situasi ini, analgesik kuat seperti kodein atau pentazosine dapat digunakan. Sedasi dengan barbiturat dapat membantu dan mampu menginduksi tidur dengan 100-200 mg pentobarbital telah menghentikan banyak serangan. Flurazepam (15-30 mg) dapat juga digunakan untuk tujuan itu. Mual dan

muntah yang berlanjut dapat diobati dengan obat antiemetik. Phenothiazine seperti prochlorperazine (5-10 mg) atau thiethylperazine (6,5 mg) diberikan baik secara supositoria ataupun parenteral.

Efek samping dari ergotamin terjadi pada lebih dari 30 % pasien yang diobati, dan meliputi ketulian, parestesia ekstremitas, kram otot dan kaku, kelelahan, dan distress prekordial. Efek samping cenderung lebih sering dan berat pada pemberian dosis tinggi. Overdosis yang memanjang dapat menyebabkan ergotism, meningkatnya gangren pada ibu jari dan jari. Ergotamin tartrat sebaiknya tidak digunakan pada pasien dengan hipertensi berat atau dengan penyakit vaskular perifer, jantung, otak atau gangguan ginjal atau fungsi hati, atau sepsis. Sebaiknya dihindari pada ibu hamil, tetapi karena mempunyai sedikit efek oksitosik, maka obat ini dapat diberikan dengan peringatan, jika terdapat indikasi.

Pada beberapa pasien, ketergantungan ergotamin menjadi suatu masalah. Manifestasinya adalah terjadinya kembali sakit kepala setelah efek ergotamin menurun setelah beberapa jam waktu pemberian. Hal ini dapat diatasi dengan periode putus obat. Pada masa itu, nyeri kepala diobati dengan kodein (30-45 peroral) atau pentazosin (30-45 intramuskular), diberikan dalam interval 4 jam, jika diperlukan.

Dihidroergotamin mesylate juga efektif dalam mengobati serangan migrain akut. Efek farmakologiknya sama dengan ergotamine tartrat, walaupun efek vasokontriksinya kurang dan efek reflek blocking adrenergik besar. Obat ini buruk diabsorpsi dari saluran pencernaan, oleh karena itu, diberikan parenteral. Dosis awalnya diberikan secepat mungkin setelah adanya tanda serangan, sebesar 1 mg intramuskular. Dosis yang sama dapat diberikan setiap jam, jika diperlukan, hingga nyeri kepala menghilang, tetapi tidak

melebihi 3 mg sehari. Pemberian dosis 0,3 mg intramuskular dapat digunakan jika menginginkan efek yang cepat, tetapi dosis sebaiknya tidak melebihi 2 mg. Overdosis akut dari ergotamin menyebabkan hipertensi atau hipotensi, koma, dan kejang. Pada pengobatan overdosis dihidroergotamin, dapat digunakan vasodilator atau diazepam intramuskular untuk mengatasi kejang. (Deborah S. King and Katherine C. Herdon, *Pharmacotherapy, a Pathophysiologic Approach, Sixth Edition*)

(3) Antiemetik

Terapi antiemetik tambahan berguna untuk mengatasi mual dan muntah yang sering menyertai migraine. Dosis tunggal antiemetik seperti metoklopramide, klorpromazine, prochlorperazine biasanya diberikan 15-30 menit sebelum pemberian obat migraine abortif. Preparat supositoria juga dapat diberikan jika terjadi mual dan muntah yang berat. Metoklopramide juga berguna untuk meningkatkan absorpsi dari saluran pencernaan selama serangan. (Deborah S. King and Katherine C. Herdon, *Pharmacotherapy, a Pathophysiologic Approach, Sixth Edition*)

(4) Agonis reseptor serotonin

Agonis reseptor serotonin efektif dalam terapi migraine. Kelas pertama dari golongan ini adalah sumatripan, dan generasi kedua adalah zolmitripan, naratripan, rizatripan, , almotripan, frovatripan, dan eletriptan adalah agonis selektif dari reseptor 5-HT_{1B} dan 5-HT_{1D}. Mekanisme kerjanya adalah menghambat pelepasan neuropeptida vasoaktif dari nervus trigeminal perivaskular melalui stimulasi reseptor presinaptik 5-HT_{1D}, mengganggu transmisi signal dalam nukleus trigeminal batang otak melalui reseptor 5-HT_{1D}, dan vasokonstriksi pembuluh darah intrakranial melalui stimulasi reseptor vaskular 5-HT_{1B}.

Sumatripan adalah obat untuk terapi antimigraine yang secara luas sedang dipelajari. Sumatripan subkutan mempunyai OOA yang cepat (10 menit) dibandingkan dengan preparat oral (30 menit). Kira-kira 30 hingga 40 % pasien yang berespon terhadap sumatripan mengalami nyeri kepala rekuren dalam 24 jam. Hal ini dikarenakan waktu paruh obat yang pendek.

Generasi kedua tripan, mempunyai farmakokinetik dan farmakodinamik yang lebih baik jika dibandingkan dengan sumatripan oral. Golongan ini mempunyai bioavailabilitas oral yang lebih tinggi dan waktu paruh yang panjang jika dibandingkan dengan sumatripan. Frovatripan mempunyai waktu paruh yang terpanjang, tetapi mempunyai OOA yang terpendek.

Efek samping dari triptan meliputi paresthesia, lemah, pusing, kulit kemerahan, sensasi hangat, dan somnolence. (Deborah S. King and Katherine C. Herdon, *Pharmacotherapy, a Pathophysiologic Approach, Sixth Edition*)

TABLE 59-4. Acute Migraine Therapies*

Medication	Dosage	Comments
Analgesics		
Acetaminophen	1000 mg at onset; repeat every 4–6 hours as needed	Maximum daily dose is 4 g
Acetaminophen 250 mg/aspirin 250 mg/caffeine 65 mg	2 tablets at onset and every 6 hours	Available over-the-counter as Excedrin Migraine
Aspirin or acetaminophen with butalbital, caffeine	1–2 tablets every 4–6 hours	Limit dose to 4 tablets/day and usage to 2 days/week
Isometheptene 65 mg/dichloralphenazone 100 mg/acetaminophen 325 mg (Midrin)	2 capsules at onset; repeat 1 capsule every hour as needed	Maximum of 6 capsules/day and 20 capsules/month
Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs		
Aspirin	500–1000 mg every 4–6 hours	Maximum daily dose is 4 g
Ibuprofen	200–800 mg every 6 hours	Avoid doses > 2.4 g/day
Naproxen sodium	550–825 mg at onset; may repeat 220 mg in 3–4 hours	Avoid doses > 1.375 g/day
Diclofenac potassium	50–100 mg at onset; may repeat 50 mg in 8 hours	Avoid doses > 150 mg/day
Ergotamine Tartrate		
Oral tablet (1 mg) with caffeine 100 mg	2 mg at onset; then 1–2 mg every 30 minutes as needed	Maximum dose is 6 mg/day or 10 mg/week; consider pretreatment with an antiemetic
Sublingual tablet (2 mg)		
Rectal suppository (2 mg) with caffeine 100 mg	Insert 1/2 to 1 suppository at onset; repeat after 1 hour as needed	Maximum dose is 4 mg/day or 10 mg/week; consider pretreatment with an antiemetic
Dihydroergotamine		
Injection 1 mg/mL	0.25–1 mg at onset IM or SQ; repeat every hour as needed	Maximum dose is 3 mg/day or 20 mg/week
Nasal spray	One spray (0.5 mg) in each nostril at onset; repeat sequence 15 minutes later (total dose is 2 mg or 4 sprays)	Maximum dose is 3 mg/day; prime sprayer 4 times before using; do not tilt head back or inhale through nose while spraying; discard open ampules after 8 hours
Serotonin Agonists (Triptans)		
Sumatriptan		
Injection	6 mg SC at onset; may repeat after 1 hour if needed	Maximum daily dose is 12 mg
Oral tablets	25, 50, or 100 mg at onset; may repeat after 2 hours if needed	Optimal dose is 50–100 mg; maximum daily dose is 200 mg
Nasal spray	5, 10, or 20 mg at onset; may repeat after 2 hours if needed	Optimal dose is 20 mg; maximum daily dose is 40 mg; single-dose device delivering 5 or 20 mg; administer one spray in one nostril
Zolmitriptan		
	2.5 or 5 mg at onset as regular or orally disintegrating tablet; may repeat after 2 hours if needed	Optimal dose is 2.5 mg; maximum dose is 10 mg/day Do not divide ODT dosage form
Naratriptan		
	1 or 2.5 mg at onset; may repeat after 4 hours if needed	Optimal dose is 2.5 mg; maximum daily dose is 5 mg
Rizatriptan		
	5 or 10 mg at onset as regular or orally disintegrating tablet; may repeat after 2 hours if needed	Optimal dose is 10 mg; maximum daily dose is 30 mg; onset of effect is similar with standard and orally disintegrating tablets; use 5-mg dose (15 mg/day max) in patients receiving propranolol
Almotriptan		
	6.25 or 12.5 mg at onset; may repeat after 2 hours if needed	Optimal dose is 12.5 mg; maximum daily dose 25 mg
Frovatriptan		
	2.5 or 5 mg at onset; may repeat in 2 hours if needed	Optimal dose 2.5–5 mg; maximum daily dose is 7.5 mg (3 tablets)
Cletriptan		
	20 or 40 mg at onset; may repeat after 2 hours if needed	Maximum single dose is 40 mg; maximum daily dose is 80 mg
Miscellaneous		
Butorphanol nasal spray	1 spray in 1 nostril (1 mg) at onset; repeat in 1 hour if needed	Limit to 4 sprays/day; consider use only when nonopioid therapies are ineffective or not tolerated
Metoclopramide	10 mg IV at onset	Useful for acute relief in the office or emergency department setting
Prochlorperazine	10 mg IV or IM at onset	Useful for acute relief in the office or emergency department setting

2) Terapi pencegahan

Terapi untuk mencegah serangan migraine dilakukan pada pasien yang sering mendapat serangan.

(1) NonSteroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID)

NSAID efektif menurunkan frekuensi, tingkat keparahan, dan durasi dari serangan migraine. NSAID biasanya digunakan untuk mencegah nyeri yang biasa terjadi dengan pola tertentu seperti nyeri selama menstruasi.. NSAID sebaiknya diberikan 1-2 hari sebelum onset terjadinya nyeri. Mekanisme NSAID dalam mencegah nyeri terkait dengan penghambatan sintesis prostaglandin. (Deborah S. King and Katherine C. Herdon, *Pharmacotherapy, a Pathophysiologic Approach, Sixth Edition*)

(2) Antagonis β adrenergik

Propranolol adalah prototipe antagonis adrenergik β . Mekanisme pasti dari antagonis adrenergik tidak begitu jelas, di duga dapat menaikkan ambang batas migraine dengan cara memodulasi neurotransmisi adrenergik dan serotonergik pada jalur kortikal atau subkortikal mencegah dilatasi arteri ekstrakranial, memblok pengambilan serotonin oleh platelet. Propranolol secara adekuat diabsorpsi setelah pemberian oral. Konsentrasi plasma puncak terjadi setelah 1-2 jam pemberian.

Dosis efektif propranolol dalam mencegah serangan migraine bervariasi antara 80-240 mg sehari dengan rata-rata 160 mg. Terapi dimulai dengan 20 mg, dua kali sehari dan dosis dapat ditingkatkan, jika diperlukan. Efek samping yang umum dari propranolol meliputi mual, kram abdominal, diare, hipotensi postural, dan ngantuk. Dosis sebaiknya dipertahankan pada level dimana denyut jantung kurang dari 60 setiap menitnya. Propranolol sebaiknya tidak digunakan pada pasien dengan asma, penyakit paru obstruktif

kronik, penyakit gagal jantung kongestif, gangguan konduksi atrioventrikular, dan diabetes melitus.

(3) Methysergide

Methysergide adalah ergot alkaloid semisintetik yang berperan sebagai antagonis reseptor 5-HT₂ poten yang mampu menstabilkan neurotransmitter serotonergik pada sistem trigeminovaskular dan menghambat inflamasi karena neurogenik serotonin. Methysergide diabsorpsi baik setelah pemberian oral, kadar plasma puncak terjadi setelah 1-2 jam. Level plasma bervariasi antara 20-40 ng/ml selama pemeliharaan terapi dengan dosis yang umum. Methysergide menurunkan frekuensi serangan pada kira-kira 60 % pasien yang diobati, Dosis methysergide sebaiknya ditingkatkan perlahan dengan test 0,5 mg diawal untuk menghilangkan kecurigaan idiosinkrasi. Jika cocok, dosis ditingkatkan 1 mg sehari, menjadi 1 mg, tiga kali sehari lalu menjadi 2 mg, 3 kali sehari. Biasanya efektif dalam 1 atau 2 minggu. Jika tidak terlihat keuntungan yang didapat, itu artinya kecil kemungkinan untuk melanjutkan pemberian methysergide. Jika efektif, pengobatan dilanjutkan selama 6 bulan. Penghentian obat sebaiknya dilakukan bertahap dalam 2-3 minggu untuk mencegah "rebound headache". Komplikasi fibrotik meliputi fibrosis retroperitoneal menyebabkan sakit punggung, , nyeri abdominal ; fibrosis pleuropulmonal menyebabkan nyeri dada atau dyspnea atau fibrosis valvular jantung menyebabkan murmur jantung, kardiomegali, dan dyspnea. Setelah interval bebas obat selama 1-2 bulan, obat dapat diberikan lagi selama 6 bulan.

Selama terapi methysergide, terjadi mual, ketidaknyamanan epigastrik, paresthesia, dan kejang otot pada 45 % pasien yang diobati. Hal ini biasanya terlihat pada onset terapi dan menurun atau menghilang seiring dengan berlanjutnya terapi atau

menurunnya dosis. Kira-kira 10 % pasien tidak dapat melanjutkan pengobatan karena efek samping. Supervisi yang ketat terhadap semua pasien itu diwajibkan. Methysergide sebaiknya tidak diberikan pada pasien dengan ulkus peptik aktif, hipertensi berat, iskemik jantung, penyakit vaskular perifer, trombophlebitis, penyakit renal atau kehamilan.

(4) Amitriptilin

Amitriptilin merupakan obat profilaksis yang efektif pada migraine berdasarkan efek antidepresinya. Amitriptilin menghambat ambilan kembali serotonin dan norepinefrin neuron masuk ke terminal saraf prasinaptik

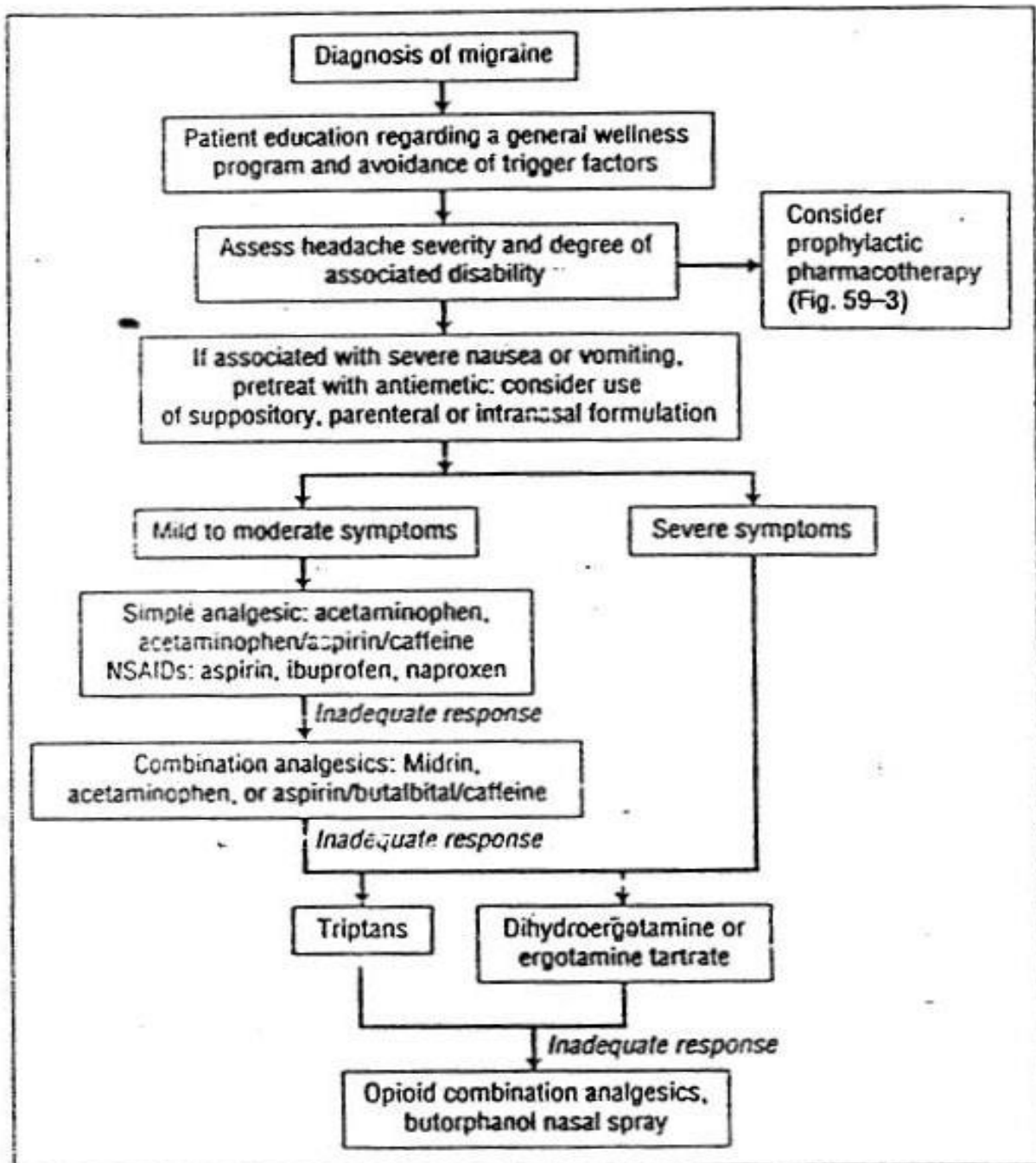


FIGURE 59-2. Treatment algorithm for migraine headaches.

2.3 Tension-type Headache

2.3.1 Epidemiologi

Tension-type headache merupakan jenis nyeri kepala yang paling sering, dengan prevalensi 63% pada pria dan 86% pada wanita selama waktu estimasi 1 tahun. Onset awal tension-type headache terjadi pada masa dini kehidupan (40% pada usia <20 tahun), dan puncaknya pada usia 20 dan 50 tahun. Lebih sering terjadi pada wanita dewasa, dengan rasio wanita dan pria 4:3. Prevalensi tension-type headache kronis (≥ 180 headache harian per tahun) diperkirakan 2%-3%. Walaupun 60% penderita diperkirakan mengalami gangguan fungsional, tetapi hanya 16% penderita yang memeriksakan dirinya.

2.3.2 Patofisiologi

Walaupun tension-type headache merupakan jenis nyeri kepala yang paling sering, tapi juga merupakan jenis nyeri kepala yang paling akhir diteliti, dan terdapat pemahaman yang terbatas tentang kunci konsep patofisiologinya. Rasa nyeri pada episode tension-type headache diperkirakan berasal dari jaringan miofasial, walaupun mekanisme pusat juga terlibat. Aktivasi dari struktur persepsi nyeri supraspinal diikuti oleh self-limiting headache sebagai respon modulasi sentral terhadap stimulus perifer yang datang. Tension-type headache kronis dapat berkembang dari tension-type headache episodik pada individu yang memiliki predisposisi yang disebabkan gangguan proses nosiseptif pusat dan sensitisasi sistem saraf pusat.

2.3.3 Manifestasi klinis

Gejala awal dan aura tidak terdapat pada tension-type headache. Nyeri yang terjadi biasanya intensitas ringan sampai sedang dan biasanya digambarkan sebagai rasa tumpul,

sesak atau tekanan nonpulsatil. Yang paling sering adalah nyeri bilateral, akan tetapi lokasinya dapat bervariasi (biasanya frontal dan temporal, terkadang occipital dan parietal juga). Secara klasik rasa nyeri yang terjadi digambarkan dengan pola “hatband”. Gejala-gejala lain yang berhubungan, secara umum tidak ada tapi fotofobia dan fonofobia ringan pernah dilaporkan. Disabilitas yang diakibatkan tension-type headache sangat sedikit jika dibandingkan dengan migrain, dan aktifitas fisik rutin tidak memperberat rasa nyeri. Palpasi pada otot pericranial atau sevikal dapat menunjukkan bagian lunak atau nodul yang terlokalisasi pada beberapa pasien. Tension-type headache diklasifikasikan sebagai episodik (teratur atau tidak) atau kronis berdasarkan frekuensi dan lama serangan.

2.3.4 Penatalaksanaan

Sebagian besar penderita tension-type headache mengobati dirinya sendiri dengan pengobatan over-the-counter dan tidak memeriksakan diri ke dokter. Saat pengobatan farmakologi dan non farmakologi berkembang, analgesik yang simpel dan NSAID adalah terapi akut yang utama.

1. Terapi non farmakologi

Terapi psikofisiologik dan terapi fisik telah dipakai dalam penanganan tension-type headache. Terapi psikofisiologik dapat terdiri dari penenangan diri dan konseling, penanganan stres, latihan relaksasi, dan biofeedback. Latihan relaksasi dan latihan biofeedback (sendiri maupun kombinasi) dapat menghasilkan penurunan aktivitas nyeri sebanyak 50%. Fakta terapi-terapi fisik yang mendukung, seperti heat atau cold packs, ultrasound, stimulus saraf elektrik, peregangan, olahraga, pijatan, akupunktur, manipulasi, instruksi ergonomik, dan injeksi trigger point atau blok saraf oksipital, adalah tidak

konsisten. Akan tetapi, pasien dapat beruntung dari terapi yang dipilih (cth pijatan) selama episode akut tension-type headache.

2. Terapi farmakologi

Analgesik simpel (sendiri atau kombinasi dengan kafein) dan NSAID efektif untuk terapi akut ringan sampai sedang. Asetaminofen, aspirin, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, indometasin, dan ketorolak telah menunjukkan efikasi pada kontrol plasebo dan studi perbandingan. Kegagalan obat-obatan over-the-counter memerlukan terapi obat yang diresepkan. NSAID dosis tinggi dan kombinasi aspirin atau asetaminofen dengan butalbital atau kodein merupakan pilihan yang efektif. Penggunaan kombinasi butalbital dan kodein harus dihindarkan karena kemungkinan dapat terjadi potensial tinggi dalam penggunaan yang berlebihan dan ketergantungan. Seperti pada migrain, medikasi akut harus diberikan untuk tension-type headache episodik tidak lebih dari 2 hari per minggu untuk mencegah berkembangnya tension-type headache kronis. Tidak terdapat bukti yang mensupport efikasi dari muscle relaxant (cth. Cyclobenzaprin, baclofen, dan methocarbamol) pada penanganan tension-type headache episodik. Terapi preventif harus dipertimbangkan jika frekuensi nyeri (lebih dari 2 minggu), durasi (lebih dari 3-4 jam), atau tingkat beratnya nyeri terjadi akibat medikasi yang berlebihan dan disabilitas substansial. Prinsip terapi preventif pada untuk tension-type headache sama dengan prinsip terapi pada migrain. TCA sering diresepkan sebagai profilaksis, tetapi obat lain juga dapat digunakan setelah dipertimbangkannya kondisi medis komorbid dan sisi efek sampingnya. Suntikan toxin botulinum ke dalam otot-otot pericranial telah menunjukkan efikasi sebagai profilaksis tension-type headache kronis pada dua penelitian kontrol plasebo.

2.4 Cluster Headache

Cluster headache merupakan kelainan nyeri kepala yang paling berat, dengan ciri khas serangan yang berat, nyeri kepala unilateral yang terjadi selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan (cluster periods) yang dipisahkan oleh periode remisi selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun (Deborah S.King and Katherine C.Herndon, Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 2005). Disebut juga Reader's syndrom, histamin cephalgia, dan sphenopalatine neuralgia. Cluster headache adalah nyeri kepala yang khas dan sindrom vaskular yang dapat disembuhkan. Yang paling sering adalah tipe episodik dengan karakteristik satu sampai tiga kali serangan singkat nyeri peri orbital per hari dalam 4-8 minggu, kemudian diikuti interval bebas nyeri rata-rata 1 tahun (Neil H. Raskin, Harrison's Principles of Internal Medicine, 2005). Tipe kronik, yang dimulai beberapa tahun setelah pola episodik muncul, dengan karakteristik tidak adanya periode remisi. Masing-masing tipe dapat berubah menjadi tipe lainnya.

2.4.1 Epidemiologi

Cluster headache dapat terjadi secara episodik atau kronik. Cluster headache termasuk jarang terjadi diantara kelainan nyeri kepala primer lainnya, dengan prevalensi sekitar 0,4% pada pria dan 0,08% pada wanita. Tidak seperti migrain, penderita pria 4-7 kali lebih sering dibandingkan wanita. Onset dapat terjadi pada semua umur tapi paling sering terjadi pada akhir 20 tahunan. Bukti terakhir memperkirakan bahwa predisposisi genetik bisa terdapat pada sebuah keluarga.

2.4.2 Patofisiologi

Etiologi dan mekanisme patofisiologi cluster headache tidak sepenuhnya dipahami. Sama seperti migrain, nyeri kepala serangan cluster diperkirakan melibatkan aktivasi saraf trigeminovaskular yang melepaskan neuropeptida vasoaktif dan mengakibatkan inflamasi neurogenik steril. Adanya ciri khas lokasi nyeri kepala adalah implikasi sinus kavernosa sebagai tempat proses inflamasi. Triger serangan cluster headache menyebabkan sistem trigeminovaskular mengeluarkan mediator-mediator yang mengakibatkan rasa nyeri. Walau demikian mekanisme yang mengaktivasi sistem trigeminovaskular masih belum dipahami. Periodisitas dan regularitas serangan bisa merupakan implikasi disfungsi hipotalamik dan menyebabkan perubahan ritme sirkadian pada patogenesis cluster headache. Selama masa serangan cluster headache menunjukkan perubahan-perubahan yang menginduksi hipotalamus pada kortisol, prolaktin, testosteron, hormon pertumbuhan, β -endorfin, dan melatonin. Studi neuroimaging menunjukkan bahwa selama serangan cluster headache akut terdapat aktivasi area grisea hipotalamus ipsilateral. Area tersebut mungkin merupakan "driver" serangan cluster. Karena sistem serotonergik yang memodulasi aktivitas pada hipotalamus dan saraf trigeminovaskular, 5-HT mungkin berperan pada patofisiologi cluster headache. Hubungan cluster headache dengan hipoksia altitude tinggi, REM sleep, dan terapi vasodilator, juga terapi inhalasi oksigen untuk abortif serangan cluster, diperkirakan bahwa hipoksemia mungkin berperan pada cluster headache.

2.4.3 Manifestasi klinis

Masa serangan terjadi berkelompok-kelompok selama 2minggu sampai 3 bulan pada sebagian besar pasien, diikuti interval bebas nyeri yang panjang. Periode remisi

kira-kira 2 tahun tetapi rentang waktu yang pernah dilaporkan antara 2 bulan sampai 20 tahun. Sekitar 10% pasien memiliki gejala-gejala kronis tanpa periode remisi. Serangan cluster headache terjadi pada malam hari pada lebih dari 50% pasien. Serangan terjadi secara mendadak, dan mencapai puncak dengan sangat cepat yang berlangsung selama 15-180 menit. Aura tidak terdapat pada cluster headache. Nyeri yang terjadi sangat menyakitkan dan menusuk akan tetapi tidak berdenyut dan sering terjadi unilateral pada orbita, supraorbital, dan temporal. Nyeri kepala ini berhubungan sistem otonom konsisten dengan paresis sistem simpati dan parasimpatik yang overdrive. Pola ini diketahui dari sisi nyeri dan termasuk injeksi konjungtiva, lakrimasi, dan hidung tersumbat atau rinorhea. Selama periode sakit, serangan yang terjadi bisa sekali sehari sampai delapan kali sehari. Jika pasien migrain berusaha mencari tempat yang sunyi dan gelap, pasien cluster headache umumnya bergerak kesana kemari saat serangan terjadi dan dapat membenturkan kepala mereka ke benda-benda untuk menghilangkan rasa sakit. Pasien pria biasanya memiliki riwayat perokok berat dan peminum alkohol. Kriteria diagnostik untuk cluster headache terdapat pada sistem klasifikasi IHS.

2.4.4 Penatalaksanaan

Sama seperti pengobatan migrain, terapi cluster headache juga terbagi menjadi terapi abortif dan terapi profilaksis. Terapi abortif untuk mengatasi serangan akut. Terapi profilaksis ditujukan untuk memperpendek masa serangan cluster episodik, juga untuk mengurangi frekuensi dan beratnya serangan baik pada cluster headache episodik maupun kronis. Terapi profilaktik dimulai sejak dini pada periode cluster dan diberikan setiap hari sampai pasien bebas headache paling lambat 2 minggu. Kemudian pengobatan diturunkan perlahan-lahan dan dapat dimulai lagi pada periode serangan

selanjutnya. Pasien cluster headache kronik membutuhkan pengobatan profilaksis dalam jangka waktu panjang.

2.4.4.1 Terapi abortif

❖ Oksigen

Standar terapi cluster headache akut adalah inhalasi oksigen 100% dengan masker fasial 7-10L/menit untuk 10-15 menit. Pemberian ulang mungkin dibutuhkan karena adanya rekurensi karena pada beberapa pasien oksigen lebih untuk menghambat daripada menghentikan. Tidak ada efek samping yang dapat terjadi.

❖ Derivat ergotamin

Dihidroergotamin iv dan im efektif menurunkan serangan akut cluster headache. Onset efek terjadi dalam waktu 10 menit pada pemberian intravena. Pemberian intramuskular efektif dalam 30 menit. Pemberian dihidroergotamin iv berulang-ulang selama 3-7 hari dapat memecah siklus frekuensi serangan cluster headache dengan efek samping minimal. Ergotamin tartrat juga efektif menurunkan serangan cluster headache jika diberikan secara sublingual dan rektal, tapi farmakokinetik preparat ini biasanya membatasi kemampuan klinisnya.

❖ Triptan

Sumatriptan subkutan dan intranasal dipertimbangkan aman dan efektif untuk cluster headache akut. Sumatriptan telah digunakan selama setahun tanpa adanya laporan takifilaksis dan toksisitas. Pemberian secara oral digunakan terbatas karena onset of action yang lama, akan tetapi zolmitriptan oral efektif pada pasien cluster headache episodik dengan 69% pasien yang mengalami penurunan rasa sakit dalam waktu 30 menit.

2.4.4.2 Terapi profilaksis

❖ Verapamil

Verapamil sebagai calcium channel blocker digunakan untuk pencegahan cluster headache, efektif pada sekitar 70% pasien. Efek dari verapamil terlihat setelah penggunaan satu minggu. Dosis efektif biasanya antara 240-360 mg/hari untuk serangan episodik, tapi dosis yang lebih tinggi dibutuhkan untuk mengontrol cluster headache kronik.

❖ Lithium

Lithium karbonat efektif untuk serangan cluster headache episodik dan kronik, dimana efek terapi terlihat pada minggu pertama terapi. Respon positif terlihat sampai 78% pasien cluster headache dan sampai 63% pasien cluster headache kronis. Dosis yang biasa digunakan 600-900 mg/hari yang diberikan dalam dosis terbagi. Takifilaksis pada terapi lithium telah dilaporkan kadang-kadang pada terapi yang diperpanjang. Kadar lithium plasma optimum untuk mencegah cluster headache belum diketahui, akan tetapi efikasi telah dilaporkan relatif pada konsentrasi serum rendah (0,3-0,8 mEQ/L)

Efek samping awal ringan dan termasuk tremor, lethargy, nausea, diare, dan abdominal discomfort.

❖ Ergotamin

Ergotamin memiliki efektifitas yang sama seperti terapi abortif jika digunakan sebagai profilaksis. Dosis tidur 2mg biasanya efektif untuk mencegah serangan nyeri nokturnal. Dosis ergotamin harian 1-2 mg atau kombinasi dengan verapamil atau lithium efektif sebagai profilaksis nyeri kepala pada pasien yang sulit disembuhkan oleh obat-obatan yang lain dengan resiko ergotism yang kecil atau rebound headache.

❖ **Methysergide**

Pada pasien yang tidak respon terhadap terapi lain, methysergide 4 – 8 mg/hari dalam dosis terbagi biasanya efektif dalam memperpendek cluster headache. Respon terhadap terapi biasanya terjadi dalam satu minggu setelah pemberian obat pertama. Rata-rata respon pada pasien cluster headache episodik mendekati 70%, tapi pasien cluster headache kronik kurang memberi respon.

❖ **Corticosteroid**

Corticosteroid digunakan pada cluster headache kronik yang sulit disembuhkan dengan verapamil, lithium, ergotamine, dan methysergide atau kombinasi dari semuanya. Terapi dimulai dengan prednisone 40 – 60 mg per hari dan diturunkan kira-kira selama tiga minggu. Kesembuhan dapat dilihat dalam 1 sampai 2 hari dari terapi awal. Untuk menghindari komplikasi penggunaan steroid, tidak digunakan untuk pengobatan jangka panjang. Nyeri kepala dapat kembali ketika terapi dikurangi atau dihentikan.

❖ **Obat-Obatan Lain**

Terapi lain yang telah digunakan dalam menangani cluster headache akut termasuk lidocain intranasal, capsaicin indranasal dan leuprolide indramuscular. Intervensi neorosurgical mungkin dibutuhkan untuk pasien cluster headache kronik yang resistance terhadap semua terapi medis.

DAFTAR PUSTAKA

S. King, Deborah and Katherina C. Herndon. Headache Disorder in Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach.2005.McGraw-Hill Companies.

Neil H. Raskin,Headache in Harrison`s Principles of Internal Medicine.2005.McGraw-Hill Companies

Bush nd Mayer. 2001. 5-Hydroxytryptamine (Serotonin) : Reseptor Agonist and Antgonis in The Pharmacological Basic of Therapeutic, Ten Edition. The United States of Amerika.: The McGraw-Hill Companies