

ka  
02/07/2017  
A  
P

# DISERTASI

## PERUBAHAN TINGKAT INTENSITAS NYERI KEPALA, STRES PSIKOLOGIS, DEPRESI, KECEMASAN DAN KADAR NITRIT SERUM, PADA PENDERITA NYERI KEPALA TIPE TEGANG KRONIK.

PENELITIAN PENGUKURAN PARAMETER SENSITISASI SENTRAL  
DARI TRIGEMINAL NUCLEUS CAUDALIS (TNC)



**MOH HASAN MACHFOED**

**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2005**

**PERUBAHAN TINGKAT INTENSITAS NYERI KEPALA,  
STRES PSIKOLOGIS, DEPRESI, KECEMASAN DAN KADAR NITRIT  
SERUM, PADA PENDERITA NYERI KEPALA TIPE  
TEGANG KRONIK**

**PENELITIAN PENGUKURAN PARAMETER SENSITISASI SENTRAL  
DARI TRIGEMINAL NUCLEUS CAUDALIS (TNC)**

**DISERTASI**

Untuk memperoleh Gelar Doktor  
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran  
Pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga  
Telah dipertahankan di hadapan  
Panitia Ujian Doktor Terbuka  
Pada hari: Kamis  
Tanggal : 11 Agustus 2005  
Pukul 10.00 WIB

Oleh :

**MOH HASAN MACHOED**  
**NIM. 090013731-D**

**Lembar Pengesahan**

DISERTASI INI TELAH DISETUJUI  
TANGGAL 12 JULI 2005

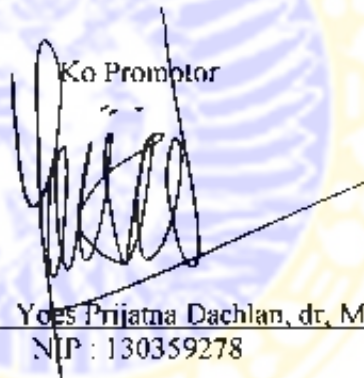
Oleh

Promotor



Prof. Dr. H. Aboe Amar Joesoef, dr, Sp. S(K).  
NIP : 130531772

Ko Promotor



Prof. Dr. H. Yoes Prijatna Dachlan, dr, M.Sc.  
NIP : 130359278

Telah diuji pada Ujian Doktor Tahap I (Tertutup)

Tanggal 11 Juli 2005

---

**PANITIA PENGUJI DISERTASI**

Ketua : Prof. Dr. Benjamin Chandra, dr, Sp S(K)

- Anggota :
1. Prof. Dr. H. Aboe Amar Joesoef, dr, Sp. S(K).
  2. Prof. Dr. H. Yoes Prijatna Dachlan, dr, M.Sc.
  3. Prof. H. Daldin Mangoendiwirjo, dr, Sp KJ (K)
  4. Prof. H. M. Sajid Darmadipura, dr, Sp BS
  5. Prof. H. Ari Gunawan, dr, M.S, Ph.D.
  6. Prof. H. Kuntoro, dr, M.S, Dr.PH
  7. Prof. Dr. H. Suroto, dr, Sp S(K)



Ditetapkan dengan Surat Keputusan

Rektor Universitas Airlangga

No : 5229/JO3/PP/2005

Tanggal 18 Juli 2005

## UCAPAN TERIMA KASIH

Pertama-tama saya panjatkan puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat, taufik, hidayah dan karunia-Nya yang dilimpahkan kepada saya, sehingga saya dapat menyelesaikan disertasi ini.

Terima kasih yang tiada terhingga serta penghargaan yang setinggi-tingginya saya sampaikan kepada Prof. Dr. H. Aboe Amar Joesoef, dr, Sp. S (K)., Kepala Laboratorium/SMF Ilmu Penyakit Saraf Fak Kedokteran Unair/RSU Dr. Soetomo Surabaya selaku promotor sekaligus pimpinan dimana saya berkarya, yang dengan sabar, tulus, ikhlas dan penuh perhatian, telah mendorong, membimbing, mengarahkan serta dan memberi saran-saran berharga kepada saya.

Terima kasih yang sebesar-besarnya serta penghargaan yang setinggi-tingginya saya sampaikan kepada Prof. Dr. H. Yoes Prijatna Dachlan, dr, M.Sc., Ketua Tropical Discase Center (TDC) Universitas Airlangga Surabaya selaku ko-promotor sekaligus pimpinan dimana saya mengabdikan, yang dengan sabar, tulus, ikhlas dan penuh perhatian, telah mendorong, membimbing, mengarahkan serta dan memberi saran-saran berharga kepada saya.

Terima kasih yang sebesar-besarnya serta penghargaan yang setinggi-tingginya saya sampaikan kepada guru saya, yaitu Prof Dr. Benjamin Chandra, dr, Sp. S (K)., mantan Kepala Laboratorium/SMF Ilmu Penyakit Saraf Fak Kedokteran Unair/RSU Dr. Soetomo Surabaya, orang pertama yang menerima saya sebagai staf neurologi, mendidik, membimbing dengan penuh ketulusan, mulai sejak saya masih mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis-I (PPDS-I) hingga menyelesaikan Program Pendidikan Doktor

Saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Pemerintah Republik Indonesia c/q Menteri Pendidikan Nasional, melalui Tim Manajemen Pendidikan Doktor (TMPD), yang telah memberikan kesempatan dan bantuan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Doktor.

Dengan selesainya disertasi ini, perkenankanlah saya menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

- Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Med. H. Puruhito, dr., SPB.TKV, dan mantan Rektor Universitas Airlangga, Prof. H. Soedarto, dr., DTM&H, Ph.D. yang telah memberikan ijin dan kesempatan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Doktor pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga.
- Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga, Prof. Dr. H. Muhammad Amien, dr., Sp P(K) dan mantan Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga, Prof. Dr. H. Soedijono Tirtowidarjo, dr, Sp THT (K) atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Doktor pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga.
- Ketua Program Studi (KPS) Ilmu Kedokteran, Program Pascasarjana Universitas Airlangga, Prof. Dr. Mandojo Rukmo, drg, MSc, Sp KG, serta mantan Ketua Program Studi, Prof. Dr. Hj. Juhati Hood A, dr., M.S., SpPA., FIAC yang telah melaksanakan tugasnya dengan baik dalam membantu proses kelancaran dalam pendidikan dan pengajaran saya pada Pendidikan Program Doktor di Universitas Airlangga.

- Prof. H. Kuntoro, dr, MPH, Dr.PH.; Prof. H. Ari Gunawan, dr. M.S., Ph.D., Prof. H. Soutjipto, dr, M.S., Ph.D., Prof. H. Daldari Mangoendiwirjo, dr, Sp KJ(K); Prof. H. M Sajid Damadipura, dr, Sp BS; Prof. Dr. Samekto Wibowo, dr, Sp S(K), Sp Farn Klm (UGM) dan Prof. Dr. H. Suroto, dr. Sp S(K) (Univ 11 Maret Solo), yang telah memberikan saran dan masukan berharga dalam proses penyelesaian disertasi ini.
- Para guru saya di Program Pascasarjana Universitas Airlangga, yaitu : Prof. H. Bambang Rahino Setokoesoeno, dr., Prof. Eddy Pranowo Soetibyo, dr., MPH (alm); Prof. Dr. Pitono Soeparto, dr, Sp A(K) (alm); Prof. H. Soeprapto As., dr., DPH; Prof. Dr. PG Konthen, dr, Sp PD(K); Prof. Dr. Moeliono Notoesudirdjo, dr. Sp KJ(K), MPH, Widodo J Pudjirahardjo, dr., M.S., MPH, Dr.PH.; H. Fuad Amsyari, dr., MPH.; Ph.D; Prof. Dr. H. Muhammad Zainuddin, drs. Apt.; Prof. Dr. H. Sarmanu, drh., M.S.; Prof. Sutandyo Wignyosubroto, MPA, Sim Pariani, dr., M.S., M.Sc., Ph.D; Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr., M.S; Dr. Sunarko Setiawan, dr., M.S; Dr. FM Yudayana, dr, MS; dan Prof. Dr. Koento Wibisono Siswomihardjo (UGM) yang telah banyak memberikan bekal dan wawasan ilmiah berharga selama pendidikan saya.
- Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof. Dr. H.M.S Wijadi, dr., Sp THT atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Doktor pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga.
- Direktur Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo Surabaya, H. Slamet Riyadi, dr., DTM&H, MARS serta 2 mantan Direktur Rumah Sakit Umum Dr.

Soetomo Surabaya Prof. H. Muhammad Dikman Angsar, dr., SPOG dan H. Abdus Sjukur, dr., Sp B Digest, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Doktor pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga

- Seluruh Bapak, Ibu, Saudara, Saudari yang telah dengan sukarela menjadi subyek penelitian saya atas perkenan dan kesempatan yang diberikan kepada saya untuk diteliti.
- Hj. Heranny Hartono, dr., Sp S(K), (Kepala Poliklinik Saraf, Lab/SMF Ilmu Penyakit Saraf); H. Leksmono Partoatmojo, dr., Sp S(K), MHPED (Kepala Klinik Nyeri Kepala); para sejawat saya di Poliklinik Saraf, Lab/SMF Ilmu Penyakit Saraf, yaitu : Hj. Isti Suharjanti, dr, Sp S; Hermanto Swatan, dr; Dodo S. Arianto, dr; Audhy Tanasaf, dr; Inam Hidayat, dr; Frederik Hendrik M, dr; Wahyu Kusbianto, dr, Winarhadi, dr; Candida Isabel Lopez, dr; para perawat di Poliklinik Saraf; Tri Kartika, AMD; Muhdam Ari Widiastami, AMD; Yuyun Yuniarti (Lab Ruang Saraf B, RSUD Dr. Soetomo), Agustinus Iskandar, dr, Sp S (Rumah Sakit Adi Husada); Herry Subadiono, dr, Sp S (RSK Vincentius A Paulo); Suliman Purwoko, dr, Sp S; Dian Maria Pia, Sp S (RSAL Dr. Ramelan); Prof. Dr H. Aminuddin Prawita, Apt (Kepala Laboratorium Analisis Farmasi Fak Farmasi Universitas Airlangga); Sri Rahayu Pudji Astutik, dra, Muhartin, Surtmi (Seksi Psikologi, Lab Kesehatan Jiwa RSUD Dr. Soetomo), Pimpinan dan karyawan Laboratorium Ultra Medika Surabaya, khususnya Fard Wajidi, STM; Erwinarti; Nurdjanah; Agung Basuki; Andi Mulyansyah, Pimpinan dan karyawan Laboratorium Prodia, khususnya Risa Nursjahnu,



AmdK; Nugroho Hermawan; Sari Utami, AmdK, Eva A Mahana, AmdK, dan Rini Astutik. SKM yang telah banyak membantu saya dalam pelaksanaan teknis dari proses penelitian disertasi ini.

- Para guru saya di Laboratorium/SMF Ilmu Penyakit Saraf Fak Kedokteran Unair/RSU Dr. Soetomo, yaitu : Prof. Gunawan Budiarto, dr, Sp S(K); Prof. Djoenaidi W., dr, Sp S(K), PhD.; Prof. P. Budi Santoso, dr, Sp S(K); Frans Ramadja, dr, Sp S (alm) yang telah membimbing dengan penuh ketulusan, mulai sejak awal saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis-I (PPDS-I).
- Para senior saya di Laboratorium/SMF Ilmu Penyakit Saraf Fak Kedokteran Unair/RSU Dr. Soetomo, yaitu : L. Tjondronoto, dr, Sp S, Linardi Widjaja, dr, Sp S(K); Susamar, dr, Sp S; H. Troeboes Poerwadi, dr, Sp S(K); Hj. Fauziah Baoezier, dr, Sp S(K); Ratna Anggraeni, dr, Sp S(K) yang telah membimbing dengan penuh ketulusan, mulai sejak awal saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis-I (PPDS-I).
- Seluruh teman sejawat di Laboratorium/SMF Ilmu Penyakit Saraf Fak Kedokteran Unair/RSU Dr. Soetomo, yaitu : H. Margono Imam Sjahrir, dr, Sp S(K); Hendro Susilo dr, Sp S(K); Herjanto Poernomo, dr, Sp S(K); J. Ekowahono R. dr, Sp S, MKes; H. Wijoto, dr, Sp S; Hj. Riani Wisnujono, dr, Sp S; Hj. Kurnia Kusumastuti, dr, Sp S; Hj. Mudjiani Basuki, dr, Sp S; Paulus Sugianto. dr, Sp S; Muhammad Hamdan, dr, Sp S dan Yudha Haryono, dr, Sp S atas dukungan yang diberikan kepada saya.

- Seluruh Pimpinan, pengelola dan staf pelaksana Tropical Disease Center (TDC) Universitas Airlangga Surabaya atas dukungan yang diberikan kepada saya.
- Teman-teman sekelas peserta Pendidikan Program Doktor Pascasarjana Universitas Airlangga, yaitu : Dr. Hj. Aulani'am, drh, DES; Dr. Gempur Santoso, drs, Mkes; Dr. Mardji, drs, Mkes, Dr. H. Anwar Mak'ruf, drh, Mkes; Dr. Wahyuningsih, Ir, Msi; Dr. Mingsja T Djalung, drs, Mkes; Dr. Sri Sulistyorini, dra, MPd; Prof. Dr. H. Teddy Ontoseno, dr, SpJP, Sp A(K); Dr. H. Ariyanto Harsono, dr, Sp A(K); Dr. Theresia Indah Budhy, drg, Mkes; Dr. Slamet Riyadi, drh, Msi; Dr. Retno Pudji Rahayu, drg, Mkes; Dr. Sulistiana Prabowo, dr, MS; Dr. Pudji Srianto, drh, Mkes; Dr. Indah Listiana Kriswandini, drg, Mkes; Dr. Hudi Witarso, dr, Sp Andr, Mkes; Dr. Hj. Djelita Rickum, SKM, Mkes; H. Achmad Sjarwani, dr, SpB, SpBO; Hj. Sri Kunarti, drg, MS; H. CA Nidom, drh, MS; Iku Ekawati, Ir, Mkes; H. Moh Sjaiful Islam, dr, Sp S; Sugiharto, drs, MS; Doti Wahyuningsih, dr, Mkes; Didik Budijanto, drh, Mkes; Dr. Dasrul, drh, Mkes, Hadi Ismono, dr, Mkes. atas kebersamaan berbagi suka-duka, pengalaman keilmuan dan kejasman sesama kita yang amat harmonis.
- Almarhum kedua orang tua saya, H. R. Moh Machfoed dan Hj. RA. Siti Ama. saya menyampaikan terima kasih yang tiada taranya karena telah melahirkan, membesarkan dengan penuh kasih sayang, mendidik serta mendoakan saya untuk menjadi manusia yang bermanfaat.
- Ibu mertua, Hj. Subaidah Ismail, almarhum ayah mertua H. R. Ismail Hardjowinoto, pamanda H. Moch Masdoeki dan H. Moch Mashoedi, serta

ke-enam saudara saya, yaitu : R. Ach Firdaus Noesoclah (alm); Hj. Siti Aisyah Sjafoen; R. Abd Rakib Eddy Susanto; Hj Siti Saleha Rachmatoellah, Hj. Siti Halima Koessoenarto; Hj Sri Hartutik Makmun Dasuki. saya menyampaikan banyak terima kasih atas dorongan serta doa yang diberikan kepada saya.

- Istri saya, Hj. Endang Suhartatik, ketiga anak saya. Okto Perdana Machfoed, SE.; Rahmad Ramadhan Machfoed, SH; dan Mutiara Machfoed; saya menyampaikan banyak terima kasih atas pengertian, dorongan serta doa yang selalu diberikan kepada saya.

Akhirul kalam, semoga Allah SWT melimpahkan Rahmat dan Karunia-nya kepada semua pihak yang telah membantu saya dengan ikhlas dalam menyelesaikan penelitian disertasi ini

Amien, amien, amien ya Robbal Alamin.

Surabaya, 11 Agustus 2005

## RINGKASAN

### **PERUBAHAN TINGKAT INTENSITAS NYERI KEPALA, STRES PSIKOLOGIS, DEPRESI, KECEMASAN DAN KADAR NITRIT SERUM, PADA PENDERITA NYERI KEPALA TIPE TEGANG KRONIK. PENELITIAN PENGUKURAN PARAMETER SENSITISASI SENTRAL DARI TRIGEMINAL NUCLEUS CAUDALIS (TNC)**

Moh Hasan Machfoed

*Tension-Type Headache* (TTH) yang dalam bahasa Indonesia dikenal sebagai Nyeri Kepala Tipe Tegang (NKTT), adalah jenis nyeri kepala yang paling banyak dijumpai di populasi, berhubungan dengan ketegangan otot kepala (perikranial) dan ketegangan psikologis, serta banyak terkait dengan penurunan kualitas hidup, terutama jenis kronis yang dikenal dengan nama Nyeri Kepala Tipe Tegang Kronik (NKTTK).

Hingga kini, patofisiologi NKTT belum sepenuhnya dimengerti, walaupun banyak hipotesis diajukan, namun tidak satupun yang mampu menjawab semua aspek yang berkaitan dengan patogenesisnya. Diantara yang ada, maka hipotesis trigemino vaskular adalah yang paling rasional karena bertumpu pada eksitabilitas neuron sebagai pengirim impuls nyeri kepala.

Pada saat ini, kronisitas atau seringnya terjadi nyeri kepala pada penderita NKTTK, dianggap disebabkan oleh karena adanya suatu sensitisasi sentral (SS) dari *Trigeminal Nucleus Caudalis* (TNC), neuron urutan kedua saraf trigeminus yang membawa impuls nyeri ke otak. SS terjadi karena gangguan keseimbangan antara eksitasi yang berupa masukan (*input*) saraf tepi dari otot perikranial yang mengalami kontraksi lama dengan modulasi inhibisi sentral pada tingkat TNC. Eksitasi otot perikranial yang berlangsung lama, merangsang produksi *nitric oxide*

(NO) yang akan memicu SS dan ditandai oleh meningkatnya intensitas nyeri kepala, sedang gangguan modulasi inhibisi sentral banyak dipicu oleh keadaan psikologis, antara lain, stres psikologis, tingkat depresi dan kecemasan.

Penelitian yang bersifat observasional analitik ini bertujuan untuk menguji teori mekanisme sensitisasi sentral TNC yang mendasari terjadinya NKTTK dengan cara mengukur kadar nitrit serum (sebagai indeks dari perubahan *nitric oxide*), intensitas nyeri kepala, tingkat stres, tingkat depresi dan tingkat kecemasan kasus NKTTK sebagai parameter yang mempunyai peran terhadap terjadinya sensitisasi sentral TNC. Untuk itu, ada 3 kelompok sampel yaitu : kelompok kasus NKTTK, sedang kelompok kontrol ada 2 macam, yaitu kelompok kontrol NKTTK dan kelompok kontrol subyek normal. Maksud dari pemakaian kedua kelompok kontrol tersebut yaitu : (1) kelompok kontrol subyek normal adalah mewakili keadaan subyek pada saat dalam keadaan normal sedang, (2) kontrol NKTTK adalah mewakili keadaan subyek pada saat NKTT namun belum mencapai tahap NKTTK.

Selain memperkuat konsep sensitisasi sentral TNC sebagai dasar mekanisme terjadinya NKTTK, hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai indikator dalam mencegah berkembangnya NKTTK menjadi NKTTK, dasar dalam memberi terapi secara lebih terarah, dan model bagi penelitian nyeri kepala primer lainnya

## SUMMARY

### **THE LEVEL CHANGES OF HEADACHE INTENSITY, PSYCHOLOGICAL STRESS, DEPRESSION, ANXIETY AND SERUM NITRITE, IN CHRONIC TENSION-TYPE HEADACHE (CTTH) PATIENTS.**

#### **A MEASUREMENT STUDY FOR CENTRAL SENSITIZATION PARAMETERS OF THE TRIGEMINAL NUCLEUS CAUDALIS (TNC)**

Moh Hasan Machfoed

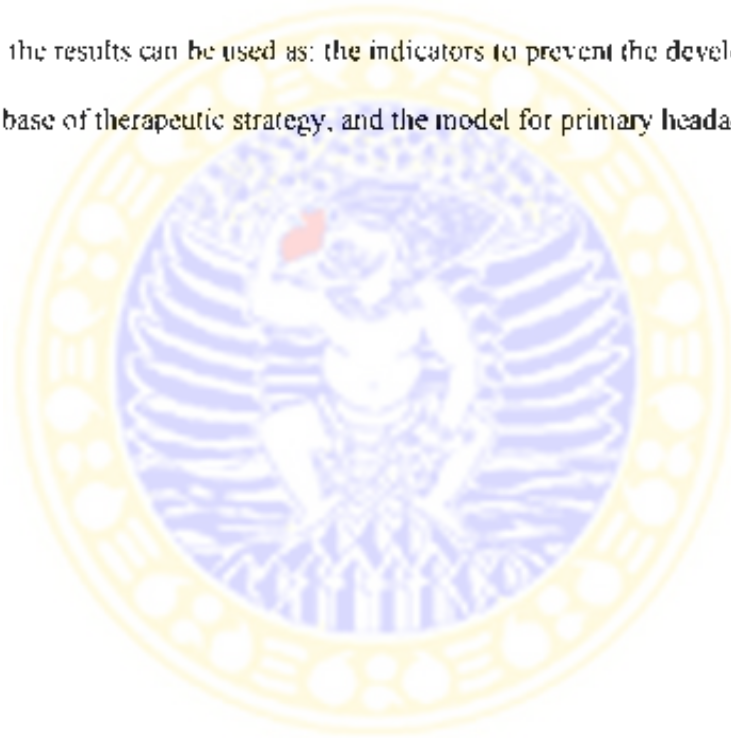
*Tension-Type Headache (TTH)* is the most common type of headache found in population. The headache is related to the pericranial muscles stress, psychological tensions, and to the decrease of quality of life as well, especially in the chronic type.

To date, the pathophysiology of TTH has not been fully understood. Chronicity of TTH is thought to be caused by central sensitization of the Trigeminal Nucleus Caudalis (TNC), the second order neuron that sends headache impulse to the brain. The central sensitization of the TNC is due to the imbalance of the increase of neuronal excitation input from peripheral pericranial muscles and decrease of central inhibition modulations in the level of TNC. Long-term contraction of pericranial muscles stimulates nitric oxide (NO) production and causes the central sensitization, characterized by the increase of headache intensity, while the decrease of central inhibition modulation of the TNC is most triggered by psychological stress, depression and anxiety levels.

This analytic observational study, was performed to investigate the central sensitization of the TNC, by measuring the headache intensity, psychological

stress, depression, anxiety and serum nitrite (index of NO change) levels, as the parameters of central sensitization of the TNC. There were 3 sample groups, i.e. the Chronic Tension-Type Headache (CTTH) case group, Episodic Tension-Type Headache (ETTH) and normal subject control groups. The normal subject group represented the CTTH in normal condition, while the ETTH group is the representation of CTTH in the TTH circumstance but has not achieved the level of CTTH.

The aim of study was to strengthen the TNC central sensitization concept and the results can be used as: the indicators to prevent the development of CTTH, the base of therapeutic strategy, and the model for primary headache study.



## ABSTRACT

### THE LEVEL CHANGES OF HEADACHE INTENSITY, PSYCHOLOGICAL STRESS, DEPRESSION, ANXIETY AND SERUM NITRITE, IN CHRONIC TENSION-TYPE HEADACHE (CTTH) PATIENTS.

#### A MEASUREMENT STUDY FOR CENTRAL SENSITIZATION PARAMETERS OF THE TRIGEMINAL NUCLEUS CAUDALIS (TNC)

Moh Hasan Machfoed

**Background and aim:** To date, the pathophysiology of Tension-Type Headache (TTH) has not been fully understood. Currently, chronicity of TTH is thought to be caused by central sensitization of the Trigeminal Nucleus Caudalis (TNC). The central sensitization of the TNC is due to the imbalance of neuronal excitation and inhibition modulations in the level of the TNC. Long-term contraction of pericranial muscles, stimulates nitric oxide (NO) production and causes the central sensitization, characterized by the increase of headache intensity, while the decrease of central inhibition modulation is most triggered by psychological stress, depression and anxiety levels. The aim of the present study was to investigate the central sensitization of the TNC that underlay the mechanism of CTTH, by measuring the headache intensity, psychological stress, depression, anxiety and serum nitrite (index of NO change) levels, as the parameters of central sensitization of the TNC

**Method:** This study involved 3 sample groups, i.e. Chronic Tension-Type Headache (CTTH) case (30 persons), Episodic Tension-Type Headache (ETTH) (25 persons) and normal subject control groups ((25 persons). The headache intensity was measured by using visual analog scale (VAS), psychological stress



by Holmes & Rahe Method, depression by Beck Depression Inventory (BDI), anxiety by Taylor Manifest Anxiety Scale (TMAS) and serum nitrite levels by Griess reagent spectrophotometrically. The Anova (F test) was used to differentiate the mean values of sample groups statistically.

**Results:** The CTTH group had VAS, psychological stress, and depression levels higher than both the ETTH and normal subject control groups significantly. Anxiety level was not different between the CTTH and ETTH group, but CTTH group had anxiety level higher than normal control groups significantly, while there were no differences of the serum nitrite levels among the 3 sample groups.

**Conclusion:** The headache intensity, psychological stress and depression levels seemed to be the important factors in triggering central sensitization of the TNC. Although it had a role in the central sensitization of the TNC, anxiety level was not significantly different between CTTH and ETTH. So, the headache intensity, psychological stress and depression levels can be used as parameters to differentiate CTTH from ETTH, especially in the borderline case, while anxiety and serum nitrite levels were not.

**Keyword :** CTTH—SS-TNC—VAS—psychological stress—BDI— TMAS —  
serum nitrite levels.

**DAFTAR ISI**

	<b>Halaman</b>
Sampul Depan.....	i
Sampul Dalam.....	ii
Prasyarat Gelar.....	iii
Persetujuan.....	iv
Panitia Penguji Disertasi.....	v
Ucapan Terima Kasih.....	vi
Ringkasan.....	xiii
Summary.....	xv
Abstract.....	xvii
Daftar Isi.....	xix
Daftar Gambar.....	xxiv
Daftar Lampiran.....	xxv
Daftar Singkatan.....	xxvi
<b>BAB 1 PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang Masalah.....	2
1.2. Kajian Masalah.....	8
1.2.1. Eksitasi Perifer Neuron TNC.....	8
1.2.2. Peranan Nitric Oxide dalam Eksitasi Perifer Neuron TNC.....	10
1.2.3. Peranan Otot Perikranial dalam Eksitasi Perifer Neuron TNC.....	12
1.2.4. Perubahan Modulasi Fiber Transmisi Descending ke TNC pada NKTK yang dipicu Stres, Depresi dan Kecemasan.....	13
1.2.5. Penurunan Aktivitas GABA TNC.....	14
1.2.6. Peningkatan Aktivitas Glutamate TNC.....	16
1.2.7. Penurunan Aktivitas Serotonin TNC.....	17
1.2.8. Penurunan Aktivitas Noradrenalin TNC.....	18
1.2.9. Penurunan Aktivitas Opioid TNC.....	20
1.3. Rumusan Masalah.....	22
1.4. Tujuan Penelitian.....	23

1.4.1. Tujuan Penelitian Umum.....	23
1.4.2. Tujuan Penelitian Khusus .....	23
1.5. Manfaat Penelitian .....	24
1.5.1. Manfaat Penelitian Akademik.....	24
1.5.2. Manfaat Penelitian Praktis.....	25
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>26</b>
2.1. Batasan Nyeri Kepala.....	27
2.2. Gejala Klinis dan Pemeriksaan Neurologis NKTT.....	28
2.3. Diagnosis Banding NKTT .....	30
2.4. Berkembangnya Kronisitas.....	31
2.5. Anatomi Jalur Transmisi Impuls Nyeri Kepala NKTT.....	33
2.6. Anatomi Jalur Inhibisi Descending terhadap TNC.....	36
2.7. Peran Nitric Oxide (NO) dan Nitric Oxide Synthase (NOS).....	38
2.8. Modulasi Psikologis dari Nyeri.....	41
2.9. Stres, Depresi dan Kecemasan sebagai faktor NKTT.....	42
2.10. Keterkaitan Neurotransmitter pada Stres, Depresi dan Kecemasan dan Nyeri Kepala .....	44
<b>BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....</b>	<b>47</b>
3.1. Eksitasi Neuron TNC .....	48
3.2. Perubahan Modulasi Inhibisi Neuron TNC .....	50
3.3. Iktisar Kerangka Konseptual (Eksitasi Neuron TNC) .....	54
3.4. Iktisar Kerangka Konseptual (Inhibisi Neuron TNC) .....	56
3.5. Ringkasan Atur Pikir Kerangka Konsep Disertasi.....	57
3.5. Hipotesis Penelitian .....	58
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN .....</b>	<b>60</b>
4.1. Jenis Penelitian.....	61
4.2. Rancangan Penelitian.....	61
4.3. Kerangka Operasional Penelitian.....	62

4.4.	<b>Lokasi dan waktu Penelitian</b> .....	63
4.5	<b>Populasi dan sampel</b> .....	63
4.6.	<b>Besar Sampel</b> .....	64
4.7	<b>Variabel Penelitian</b> .....	64
4.8	<b>Definisi Operasional Variabel Penelitian</b> .....	65
4.9.	<b>Kreteria Inklusi</b> .....	66
4.10.	<b>Kreteria Ekslusi</b> .....	66
4.11	<b>Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data</b> .....	67
4.12.	<b>Analisis Statistik</b> .....	68
 <b>BAB 5 ANALISIS HASIL PENELITIAN</b> .....		 70
Tabel 5.1.	<b>Karakteristik sampel kelompok kasus NKTTK, kelompok kontrol NKTTE dan kelompok kontrol subyek normal</b> .....	71
Tabel 5.2.	<b>Perbandingan Rerata Umur antara kelompok kasus NKTTK dan kelompok kontrol NKTTE</b> .....	72
Tabel 5.3.	<b>Perbandingan Rerata Umur antara kelompok kasus NKTTK dan kelompok kontrol Subyek Normal</b> .....	72
Tabel 5.4.	<b>Perbandingan Rerata Umur antara kelompok kasus NKTTE dan kelompok kontrol Subyek Normal</b> .....	72
Tabel 5.5.	<b>Perbandingan Rerata Vas antara kelompok kasus NKTTK dan kelompok kontrol NKTTE</b> .....	73
Tabel 5.6	<b>Perbandingan Rerata Stres antara kelompok kasus NKTTK dan kelompok kontrol NKTTE</b> .....	73
Tabel 5.7.	<b>Perbandingan Rerata Stres antara kelompok kasus NKTTK dan kelompok kontrol Subyek Normal</b> .....	74
Tabel 5.8.	<b>Perbandingan Rerata Stres antara kelompok kasus NKTTE dan kelompok kontrol Subyek Normal</b> .....	74
Tabel 5.9.	<b>Perbandingan Rerata Depresi antara kelompok kasus NKTTK dan kelompok kontrol NKTTE</b> .....	74
Tabel 5.10.	<b>Perbandingan Rerata Depresi antara kelompok kasus NKTTK dan kelompok kontrol Subyek Normal</b> .....	75
Tabel 5.11	<b>Perbandingan Rerata Depresi antara kelompok kasus</b>	

	NKTTE dan kelompok kontrol Subyek Normal.....	75
Tabel 5.12.	Perbandingan Rerata Cemas antara kelompok kasus NKTTK dan Kelompok kontrol NKTTE.....	75
Tabel 5.13.	Perbandingan Rerata Cemas antara kelompok kasus NKTTK dan Kelompok kontrol Subyek Normal.....	76
Tabel 5.14.	Perbandingan Rerata Cemas antara kelompok kasus NKTTE dan Kelompok kontrol Subyek Normal.....	76
Tabel 5.15.	Perbandingan Rerata Nitrit antara kelompok kasus NKTTK dan Kelompok kontrol NKTTE.....	76
Tabel 5.16.	Perbandingan Rerata Nitrit antara kelompok kasus NKTTK dan Kelompok kontrol Subyek Normal.....	77
Tabel 5.17.	Perbandingan Rerata Nitrit antara kelompok kasus NKTTE dan Kelompok kontrol Subyek Normal.....	77
<b>BAB 6 PEMBAHASAN</b>		<b>78</b>
6.1.	Metode Penelitian.....	78
6.2.	Jenis Kelamin dan Umur.....	80
6.3.	Pengukuran Intensitas Nyeri Kepala.....	82
6.4.	Intensitas Nyeri Kepala, Ketegangan Otot Perikranial dan Sensitisasi Sentral TNC.....	83
6.5.	Intensitas Nyeri Kepala, Ketegangan Psikologis dan Sensitisasi Sentral TNC.....	84
6.6.	Pembuktian Hipotesis Tingkat Intensitas Nyeri Kepala Kelompok Kasus NKTTK.....	85
6.7.	Pengukuran Tingkat Stres Psikologis.....	86
6.8.	Stres Psikologis, NKTTK dan Sensitisasi Sentral TNC.....	87
6.9.	Pembuktian Hipotesis Tingkat Stres Psikologis Kelompok Kasus NKTTK.....	88
6.10.	Pengukuran Tingkat Depresi.....	89
6.11.	Depresi dan NKTTK.....	89
6.12.	Depresi dan Sensitisasi Sentral TNC.....	92
6.13.	Pembuktian Hipotesis Tingkat Depresi Kelompok Kasus NKTTK	96

6.14. Pengukuran Tingkat Kecemasan .....	97
6.15. Kecemasan dan NKTFK .....	97
6.16. Kecemasan dan Sensitisasi Sentral TNC.....	99
6.17. Pembuktian Hipotesis Tingkat Kecemasan Kelompok Kasus NKTFK .....	103
6.18. Sistem Multi Faktorial.....	104
6.19. Pengukuran Kadar Nitrit Serum.....	106
6.20. Beberapa Fakta terkait dengan Pengukuran Nitrit .....	107
BAB 7 PENUTUP .....	109
7.1. Kesimpulan Hasil Penelitian .....	110
7.2. Saran .....	111
DAFTAR PUSTAKA .....	113
LAMPIRAN .....	139



## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar-1 Skema jalur ascending sistim trigeminal sentral . . . . .	34
Gambar-2 : Representasi skematis jalur descending ke sistim trigeminal sentral selubungan dengan nosiseptif..... . . . .	35



## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
Lampiran-1 : Diagnosis NKTJ Episodik dan Kronik .....	140
Lampiran-2 : Lembar Status Subyek Penelitian .....	142
Lampiran-3 : Deskripsi Kriteria Ekslusi .....	148
Lampiran-4 : Pemeriksaan Nitric Oxide.....	153
Lampiran-5 : Skala Visual Analog Scale (VAS) .....	159
Lampiran-6 : Lembar Daftar Pertanyaan Stress (Holmes & Rahe) . . . .	160
Lampiran-7 : Skala Pengukuran Beck Depression Inventory (BDI) ...	163
Lampiran-8 : Skala Pengukuran Taylor Manifest Anxiety Scale (TMAS)	169
Lampiran-9 : Surat Persetujuan Panitia Kelaikan Etik .....	173
Lampiran-10 : Surat Pernyataan Persetujuan Mengikuti Penelitian/ Informed Consent .....	174
Lampiran-11 : Data Dasar Subyek Penelitian .....	175
Lampiran-12 : Data Perhitungan Statistik .....	178



## DAFTAR SINGKATAN

5-HT	<i>5-Hydroxytryptamine</i>
5HT-T	<i>serotonin transporter</i>
5-HTTLPR	<i>- 5-HTT-gene-linked polymorphic region</i>
ACTH	<i>- Adreno Cortico Tropic Hormon</i>
AMPA	<i>- <math>\alpha</math> Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-isoxazole Propionic Acid</i>
ANS	<i>- Autonomic Nervous System</i>
ARMD	<i>= Age-Related Macular Degeneration</i>
AVM	<i>- Arterio Venous Malformation</i>
BBB	<i>- Blood Brain Barrier</i>
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
BDNF	<i>- Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
BNST	<i>- Bed Nucleus Stria Terminalis</i>
cAMP	<i>- cyclic Adenosine Mono Phosphate</i>
CDH	<i>- Chronic Daily Headache</i>
cGMP	<i>= cyclic Guanosine Mono Phosphate</i>
COX-2	<i>cyclooxygenase-2</i>
CRE	<i>cAMP-response element</i>
CREB	<i>cAMP Response Element Binding protein</i>
CREB	<i>= cAMP-response-element-binding protein</i>
CRF	<i>- Corticotropin-Releasing Factor</i>
DAG	<i>- Diacylglycerol</i>
Dkk	<i>- dan kawan-kawan</i>
DRN	<i>- Dorsal Raphe Nucleus</i>
EMG	<i>Electromyography</i>
e-NOS	<i>Endothelial NOS</i>
ERK	<i>extracellular signal-regulated kinase</i>
FR	<i>Formasi Retikularis</i>
GABA	<i>Gamma Amino Butyric Acid</i>
GAD	<i>- Generalized Anxiety Disorder</i>
GAD	<i>Glutamic Acid Decarboxylase</i>

GC	<i>Guanylyl Cyclase</i>
GLuR	= Glutamate Receptor
GT	= Ganglion Trigeminus
HPA	<i>Hypothalamic-Pituitary-Adrenal</i>
IEG	= <i>Immediate-Early Gene</i>
IHS	<i>International Headache Society</i>
inh-NOS	= <i>Inhibitor NOS</i>
i-NOS	= <i>Inducible NOS</i>
IP3	= <i>Inositol Triphosphat</i>
KF	= <i>Kolliker-Fuse</i>
LC	= locus coeruleus
LGIC	= Ligand-Gated Ion Channel
LGR	= <i>Ligand Gate Receptor</i>
L-NMMA	= <i>L-N<sup>G</sup> methyl arginine hydrochloride</i>
LRG	= <i>late-response genes</i>
MAOI	= <i>Mono Amine Oxidase Inhibitor</i>
MDH	<i>Medullary Dorsal Horn</i>
mGLUR	<i>Metabotropic Glutamate Receptor</i>
MRN	= <i>Median Raphe Nuclei</i>
mRNA	= messenger Ribo Nucleic Acid
NA	NorAdrenergik
NGC	= <i>Nucleus Giganto cellularis</i>
NK	= Nyeri Kepala
NK1	= neurokinin I
NKP	= Nyeri Kepala Primer
NKS	Nyeri Kepala Sekunder
NKTT	= Nyeri Kepala Tipe Tegang
NKTTE	Nyeri Kepala Tipe Tegang Episodik
NKTTK	= Nyeri Kepala Tipe Tegang Kronik
NMDA	<i>N-Methyl-D-Aspartate</i>
n-NOS	= <i>Neuronal NOS</i>

NO	<i>Nitric Oxide</i>
NO <sup>2</sup>	<i>Nitrit</i>
NO <sup>3</sup>	<i>Nitrat</i>
NOS	<i>Nitric Oxide Synthase</i>
NRG	<i>Nucleus Reticularis Gigantocellularis</i>
NRL	<i>Nucleus Reticularis Lateralis</i>
NRM	<i>Nucleus Raphe Magnus</i>
NT	<i>Neurotransmitter</i>
NTS	- <i>Nucleus Tractus Solitarius</i>
PB	- <i>ParaBrachialis</i>
PBA	<i>ParaBrachial Area</i>
PI	<i>Phosphatidyl Inositol</i>
PKA	<i>Protein Kinase A</i>
PKA	- <i>protein kinase A</i>
PKC	- <i>Protein Kinase C</i>
PKC	- <i>protein kinase C</i>
PLC	<i>Phospho Lipase C</i>
PPT	<i>Pressure Pain Threshold</i>
PVN	<i>Para Ventricular Nucleus</i>
rNMDA	- <b>Receptor N-Methyl-D-Aspartate</b>
RVM	- <i>Rostral Ventromedial Medulla</i>
SDH	- <i>Spinal Dorsal Horn</i>
SP	<i>substance P</i>
SS	- <b>Sensitisasi Sentral</b>
SSP	<b>Susunan Saraf Pusat</b>
SSRI	<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i>
TBNC	<i>Trigeminal Brainstem Nuclear Complex</i>
TMAS	<i>Taylor Manifest Anxiety Scale</i>
TMJ	<i>Temporo Mandibular Joint</i>
TNC	- <i>Trigeminal Nucleus Caudalis</i>
TrkB	<i>tyrosin-kinase related kinase B</i>
TSS	- <i>Total Leadership Scoring System</i>

VAS	<i>Visual Analog Scale</i>
VPL	- <i>Ventro Postero Lateral</i>
VPM	<i>Ventro Postero Medial</i>
VTA	- <i>Ventral Tegmental Area</i>
$\alpha$ -1-AR	$\alpha$ -1-adrenoreceptor
$\alpha$ -2-AR	- $\alpha$ -2-adrenoreceptor



## BAB I : PENDAHULUAN

### 1.1. LATAR BELAKANG MASALAH

Sejak lama istilah "tension headache" memiliki banyak sinonim, misalnya *muscle contraction headache*, *psychomyogenic headache*, *stress headache* dan lain-lain. Istilah-istilah tersebut diatas, digunakan untuk menyebutkan nyeri kepala yang bersifat umum yang terkait dengan ketegangan otot dan ketegangan psikologis. Karena mekanismenya belum sepenuhnya dimengerti, maka *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS)* tahun 1988 (revisi terakhir tahun 2004), menyebut kelompok ini sebagai *Tension-Type Headache* atau Nyeri Kepala Tipe Tegang (NKTT) (Solomon et al., 2001)

Sebelumnya, taksonomi nyeri kepala (NK) tidak seragam, sehingga menimbulkan kerancuan diagnosis, namun sejak tahun 1988, IHS telah membuat sistim klasifikasi NK, yang kemudian menjadi standard umum bukan saja untuk diagnosis, namun juga untuk penelitian NK, baik yang bersifat klinis maupun epidemiologis.

Secara garis besar IHS membagi NK menjadi 2 bagian besar, yaitu nyeri kepala primer (NKP) dan nyeri kepala sekunder (NKS). Bila tidak ada penyakit dasar (*underlying disease*) maka disebut NK primer sedang bila ada, disebut NK sekunder. Beberapa penyakit dasar dari NK sekunder adalah sebagai berikut : trauma kepala, tumor, infeksi, gangguan pembuluh darah otak dan lain-lainnya. NKTT bersama migrain dan NK *cluster* dimasukkan kedalam kelompok NK



primer. Dengan demikian diagnosis NK primer sepenuhnya didasarkan pada keluhan penderita (Silberstein et al., 2001).

Penelitian epidemiologis berbasis populasi menunjukkan bahwa NKTT adalah bentuk paling umum NK, dengan prevalensi seumur hidup (*life time prevalence*) sebesar 78% dan prevalensi tahunan sebesar 38% (Schwartz et al., 1998). Diantara berbagai jenis NK, maka NKTT adalah jenis NK yang paling sering ditemukan (Olesen et al., 2000). Penelitian retrospektif yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo menyebutkan bahwa dari 845 penderita nyeri yang berobat, 47.7% diantaranya adalah NK (Partoatmojo, 2000)

NKTT memberikan dampak kerugian ekonomi besar. Di Swedia rata-rata 5% dari seluruh pekerja berumur antara 25-64 tahun tidak masuk kerja selama 4 hari dalam 1 tahun, 2% absen selama 11 hari dan 2% berikutnya absen dalam 20 hari. Jumlah hari kerja yang hilang akibat NKTT adalah 820 hari kerja/1000 pekerja/tahun (Diamond et al., 1999).

Patofisiologi NKTT belum sepenuhnya dimengerti. Banyak hipotesis diajukan, misalnya hipotesis vaskular, humoral, trigemino vaskular, namun tidak satupun yang mampu menjawab semua aspek yang berkaitan dengan patogenesisnya (Olesen et al., 2000). Hipotesis vaskular mengatakan bahwa NK timbul akibat adanya iskemia karena adanya kontraksi otot yang berlebihan, namun pada penelitian-penelitian selanjutnya ditemukan fakta bahwa perubahan vaskular yang terjadi pada NKTT sangat sedikit dan tidak signifikan (Lance, 1993). Hipotesis humoral didasari oleh adanya anggapan bahwa rendahnya kadar serotonin pada NK primer baik yang berupa NKTT maupun yang berbentuk migrain dapat menyebabkan turunnya modulasi inhibisi sentral sehingga

meningkatkan sensitivitas nyeri. Namun pada perkembangan selanjutnya ternyata hipotesis ini sulit diterima dengan adanya fakta bahwa sebagian besar penderita NKTF tidak sembuh dengan obat serotonergik (Lance., 1993). Hipotesis trigemino vaskular mengatakan bahwa meningkatnya transmisi sentral informasi nyeri, terjadi akibat adanya depolarisasi ganglion trigeminal. Walaupun hipotesis ini sudah lebih rasional karena pada hakekatnya transmisi impuls NK sampai ke kortek memang melalui nervus trigeminal, namun demikian hipotesis ini belum mampu menjawab mengapa terjadi depolarisasi neuron (Goadsby, 1993).

Diantara hipotesis yang ada, yang paling dapat diterima saat ini adalah hipotesis hipereksitabilitas neuron sebagai dasar biologis terhadap kerentanan nyeri. Sebagai kelanjutan dari hipotesis trigemino vaskular, hipotesis ini paling bisa diterima karena bertumpu pada sifat dasar neuron sebagai pengirim impuls.

Dalam keadaan fisiologis, eksitabilitas diperlukan untuk menghantar impuls dari satu neuron ke neuron lainnya. Hipereksitabilitas berarti ada eksitabilitas berlebihan, biasanya hal ini terjadi akibat stimulus perifer yang berlangsung lama (*persistent stimulation*). Eksitabilitas yang berlebihan pada akhirnya mengubah sifat neuron dalam bentuk aksi penguatan kembali (*reinforcing action*) akibat turunnya ambang nyeri, dengan demikian neuron lebih sensitif terhadap stimulus nyeri artinya ada peningkatan sensitivitas (*sensitisasi*) neuron, namun demikian bagaimana sensitivitas terjadi masih belum sepenuhnya dimengerti (Cutrer, 2000).

Dengan berkembangnya penelitian, makin besar pula pengertian tentang sensitivitas. Dikenal 2 macam sensitivitas pada nervus trigeminus sebagai saraf penghantar rasa nyeri kepala, yaitu sensitivitas perifer dan sensitivitas sentral (SS). Disebut sensitivitas perifer bila yang mengalami hipereksitabilitas adalah neuron

urutan pertama (*first order neurons*) nervus trigeminus, dan disebut SS bila neuron urutan kedua (*second order neurons*) atau yang lebih dikenal dengan nama *trigeminal nucleus caudalis* (TNC) yang mengalami hipereksitabilitas. (Cutrer, 2001).

Dalam keadaan normal ada keseimbangan antara neuron eksitasi yang mentransmisi rasa nyeri ke otak dan neuron inhibisi yang menghambat rasa nyeri. Saat ini, SS TNC dengan manifestasi seringnya NK (NKTTK), dianggap disebabkan oleh adanya gangguan keseimbangan antara eksitasi yang berupa masukan (input) dari saraf tepi dari otot-otot fasial, leher dan bahu yang mengalami kontraksi dengan modulasi inhibisi sentral pada tingkat TNC (Bendtsen et al, 2000; Olesen et al, 2000; Cutrer, 2001; Holroyd, 2002).

Aktivasi fiber neuron urutan pertama nervus trigeminus meningkatkan eksitabilitas neuron urutan kedua. Pada model percobaan, depolarisasi fiber C yang berlangsung lama dengan stimulus kimia dan inflamasi mengakibatkan beberapa perubahan sebagai berikut :

1. Ekspansi ukuran penerimaan (*expansion of receptive field size*)
2. Menurunnya ambang nyeri dari eksitabilitas neuron urutan kedua
3. Perekrutan input dari fiber saraf yang dalam keadaan normal tidak bersifat nosiseptif (*recruitment of inputs from normally non-nociceptive fiber*)
4. Meningkatnya respon terhadap stimulus *supra-threshold* (stimulus yang dalam keadaan normal tidak menyebabkan nyeri)

Secara kolektif semua perubahan-perubahan diatas disebut SS, yang merupakan refleksi klinis fenomena nyeri dari penyebaran sensitivitas kutan



terhadap daerah yang tidak mengalami kerusakan (*injury*). Bila ambang nyeri yang turun, keadaan ini disebut *hyperalgesia*, sedang bila ada peningkatan respon nyeri terhadap stimulus yang dalam keadaan normal tidak menyebabkan nyeri, maka keadaan ini disebut *allodynia* (Cutrer, 2001).

Didalam TNC signal nosisepsi yang berasal dari atas seperti dari : *nucleus raphe magnus* (NRM), kortek insula, hipotalamus, *periaqueductal gray matter* (PAG), *rostral ventromedial medulla* (RVM) bisa dimodulasi oleh interneuron inhibisi yang ada di lamina 2 dan lamina superfisialis TNC, sehingga tidak terjadi nyeri kepala. Sistem inhibisi descending yang paling kuat adalah yang berasal dari kortek insular dan hipotalamus, yang melalui PAG dan RVM masuk ke TNC. Adanya kerusakan sistem modulasi inhibisi intrinsik dapat menyebabkan NKTTK (Cutrer, 2001).

Klasifikasi IHS mencantumkan 8 kemungkinan faktor etiologi dari NKTT, yaitu : (1) disfungsi oromandibular, (2) stres psikologis, (3) kecemasan, (4) depresi, (5) fenomena delusi, (6) stres otot, (7) penggunaan obat berlebihan, (8) penyakit struktural atau metabolik. Diantara faktor-faktor yang disebutkan diatas, maka stres otot dan stres psikologis adalah faktor yang paling dominan. Pada banyak kasus, NKTT berhubungan dengan kontraksi otot-otot kepala yang sering disebut miofasial perikranial dan/atau otot-otot leher. Kelainan otot perikranial didasarkan pada meningkatnya ketegangan otot atau meningkatnya aktivitas *elektromyography* (EMG) (Segu et al, 1999; Solomon et al., 2001).

Intensitas NK berhubungan erat dengan stres psikologis. Test psikologis menunjukkan adanya peningkatan kecemasan dan depresi pada NKTT. (Andrasik et al, 2000; Drummond et al, 2000; Holroyd, 2002). Kecemasan atau depresi

terlibat dalam sensitisasi dari sirkuit transmisi nyeri. Sebagai contoh, depresi berhubungan dengan meningkatnya nyeri otot perikranial, menurunnya toleransi nyeri perifer dan meningkatnya kemungkinan bahwa penderita akan mengalami NKTT setelah dilakukan stres psikologis di laboratorium (Janke et al, 2002). Depresi atau kecemasan dapat meningkatkan NKTT dengan meningkatkan sensitisasi jalur transmisi nyeri dan terkait dengan tegangan otot yang meningkatkan input perifer (Holroyd, 2002).

Stres adalah faktor pemicu terbanyak NKTT yang dikatakan penderita, dan stimulus stres di laboratorium yang berlangsung lama membangkitkan NK pada penderita yang rentan (Hovanitz et al, 2002). Faktor genetik berpengaruh pada NKTTK. Hasil penelitian Russell menunjukkan bahwa resiko terjadinya NKTT meningkat secara signifikan sebesar 2,1 sampai 3,9 kali dibanding populasi umum (Russell et al., 1999).

Sebagian besar sarjana sepakat bahwa NKTT adalah kelainan yang bersifat heterogen dan multifaktorial dimana beberapa faktor memainkan peranan penting antara lain faktor perifer dari otot kepala dan leher, neurobiologi, psikologis dan genetik. Karena itu sulit mengharapkan adanya satu etiologi dan satu patofisiologi yang sederhana. Mereka berpendapat bahwa faktor-faktor tersebut diatas bisa jadi merupakan : (1) manifestasi dari strategi *coping*; (2) reaksi terhadap NK, (3) keadaan *comorbid* atau terjadi bersama (*coexistent*) sehubungan dengan NK (Russell et al., 1999; Materazzo et al, 2000, Goadsby, 2001; Lanzi et al., 2001; Rollnik et al, 2001; Rollnik et al, 2003; Gesztelyi, 2004). Dengan demikian masih belum jelas hubungan antara stres otot, stres psikologis, biokimiawi saraf

dan faktor genetik dengan sensitisasi sentral (SS) dari trigeminal nucleus caudalis (TNC) sebagai dasar terjadinya NKTTK.

## 1.2. KAJIAN MASALAH

### 1.2.1. EKSITASI PERIFER NEURON TNC

Stres miofasial perikranial yang berkepanjangan memicu aktivasi berulang fiber C aferen nervus trigeminus, dimana nosisepsi jaringan miofasial memainkan peranan penting dalam patofisiologi NKTTK (Miller et al., 1996; Lipchik et al. 2000; ). Beberapa penelitian melaporkan secara konsisten adanya peningkatan ketegangan miofasial sebagai sesuatu yang abnormal yang banyak ditemukan pada penderita NKTTK dan disepakati bahwa ketegangan kronis dari otot-otot kepala, leher dan bahu memiliki peranan kunci dalam memulai nyeri kepala NKTTK (Lipchik et al., 2000).

Pada penelitiannya, Miller membuktikan bahwa glutamat pada fiber C dapat membangkitkan potensial lambat yang berlangsung lama di neuron tanduk dorsalis tikus (Miller et al., 1996). Sekali fiber C perifer diaktivasi, mengakibatkan lepasnya NT eksitasi glutamat dari terminal sentral pada lamina superfisial TNC akibat aktivasi auto reseptor NMDA presinap. Lepasnya glutamat ini dapat di-inhibisi oleh reseptor NT inhibitori yang juga ada di neuron pre sinap, misalnya reseptor opioid  $\mu$ , *gamma amino butyric acid* (GABA), adenosin yang bekerja mengurangi lepasnya glutamat, namun pada aktivasi jangka panjang NT inhibitori tidak mampu meng-inhibisi lepasnya glutamat. Aktivasi berulang fiber C menghasilkan perubahan jangka panjang eksitabilitas

neuron TNC melalui 2 mekanisme berbeda, yang mana keduanya menyebabkan peningkatan kalsium intraseluler neuron post sinap (Miller et al., 1996; Olesen et al., 2000).

Aksi potensial membran post sinap karena lepasnya glutamat pre sinap, dapat mengaktifkan reseptor glutamat, *N-methyl-d-aspartate* (NMDA) post sinap (Storer et al., 1999). *Reseptor NMDA* (r-NMDA) adalah reseptor yang bersifat *ligand-gated ion channel* (LGIC) yang memiliki sifat berbeda dengan beberapa *ligand-gated receptor* (LGR) lainnya, misalnya reseptor  $\alpha$  *amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid* (AMPA) dan kainate. Reseptor ini amat tergantung pada voltase kuat, dan perubahan konduksinya tergantung pada ion yang memblokir salurannya, yaitu ion  $Mg^{2+}$  (Antonov et al., 1999). Hal ini disebabkan karena r-NMDA memiliki permeabilitas yang sangat tinggi terhadap  $Mg^{2+}$  yaitu 10 kali lebih besar dibandingkan  $Na^+$  (Nestler et al., 2001). Dalam keadaan fisiologis, konsentrasi  $Mg^{2+}$  ekstra neuron mampu menyumbat masuknya ion melalui saluran r-NMDA sehingga terjadi hiperpolarisasi membran. Blokade saluran NMDA oleh  $Mg^{2+}$  eksternal jauh lebih kuat daripada internal (Antonov et al., 1999).

Bila terjadi aksi potensial membran, maka afinitas  $Mg^{2+}$  pada tempat ikatannya di r-NMDA berkurang, sehingga blokade menjadi tidak lagi efektif, selain itu adanya potensial aksi ini melemparkan  $Mg^{2+}$  dari tempat ikatannya, sehingga sumbatannya terbuka dengan akibat selanjutnya  $Ca^{2+}$  dengan leluasa masuk ke dalam sel neuron. Untuk melepaskan  $Mg^{2+}$  dari tempat ikatannya pada reseptor NMDA diperlukan stimulasi berulang karena depolarisasi yang

dihasilkan oleh input tunggal tidak cukup kuat untuk melepaskan blokade  $Mg^{2+}$  terhadap r-NMDA (Nestler et al., 2001).

Potensial sinap lambat ini bertanggung jawab terhadap satu windup, yaitu suatu kemampuan unik fiber C yang ditandai oleh meningkatnya respon secara progresif yang dibangkitkan oleh adanya input berulang fiber C frekuensi rendah. Windup ini timbul sebagai akibat dari sumasi aliran sinaptik lambat yang memiliki sifat non linear. Sifat non linear dari peningkatan ini terjadi karena aktivitas r-NMDA setelah kehilangan blokade ion magnesium (Baranauskas et al., 1998).

Aksi potensial membran post sinap karena lepasnya glutamat pre sinap ini dapat mengaktifkan reseptor glutamat *metabotropic glutamate receptor* (mGluR) (Cutrer, 2001). Aktivasi semacam ini terjadi akibat reseptor metabotropik yang berpasangan dengan G Protein-q mengaktifkan *phospholipase C* (PLC), suatu enzim yang memecah *phosphatidylinositol* (PI) menjadi *inositol triphosphat* (IP3) dan *diacylglycerol* (DAG). IP3 merangsang pelepasan kalsium dari penyimpanan intraselluler (Baranauskas et al., 1998; Nestler et al., 2001).

### 1.2.2. PERANAN NITRIC OXIDE DALAM EKSITASI PERIFER NEURON TNC

Dari uraian diatas dapat dijelaskan bahwa dengan adanya pelepasan kalsium dari penyimpanan intraselluler menyebabkan kadar kalsium didalam neuron TNC menjadi semakin meningkat. Disisi lain peningkatan kadar  $Ca^{2+}$  intraselluler bersamaan dengan  $Ca^{2+}$ -binding protein calmodulin mengaktifkan *nitric oxide synthase* (NOS) (Hemmens et al., 1998; Forstermann et al, 1998),

sedang bersama DAG,  $Ca^{2+}$  mengaktifkan *protein kinase C* (PKC) (Nestler et al., 2001).

Aktivasi NOS menyebabkan pelepasan *nitric oxide* (NO) yang bekerja sebagai sinyal *retrograde* dari neuron post sinap ke pre sinap, mengaktifkan *guanylyl cyclase* (GC) dan menghasilkan *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP).. cGMP yang terjadi meningkatkan pelepasan glutamate pre sinap semakin meningkat (Zorumski et al., 1993). Meningkatnya NO memacu pengeluaran glutamat oleh neuron presinap yang pada gilirannya NO yang terbentuk post sinap karena stimulasi glutamat kembali meningkatkan pengeluaran glutamat oleh neuron pre sinap. Dengan demikian terjadilah lingkaran setan yang semakin meningkatkan eksitabilitas neuron post sinap (Nestler et al., 2001). PKC memfosforilasi protein yang terikat membran (*membrane-bound proteins*) termasuk residu serine dan threonine pada r-NMDA.

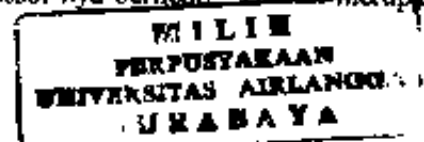
Fosforilasi mengubah sifat r-NMDA sehingga blokade  $Mg^{2+}$  pada r-NMDA menghilangkan sensitivitas neuron post sinap menjadi sangat meningkat akibat berkurangnya daya plastisitas neuron post sinap (Baranauskas et al., 1998; Nestler et al., 2001) Dengan demikian terjadilah lingkaran setan yang semakin meningkatkan eksitabilitas neuron post sinap (Nestler et al., 2001)

Penelitian pada binatang dengan nyeri persisten menunjukkan bahwa *inhibitor NOS* (inh-NOS) mengurangi sensitivitas *spinal dorsal horn* (SDH) yang di-induksi oleh input nyeri perifer berkelanjutan (Mao et al., 1997), dan hasil ini ditentang oleh penelitian Ashina pada manusia bahwa terapi NOS inhibitor,  $N^G$ -methyl arginine hydrochloride ( $L$ -NMMA) dapat mengurangi intensitas NK secara bermakna pada penderita NKJTK (Ashina et al., 1999-a).

### 1.2.3. PERANAN OTOT PERIKRANIAL DALAM EKSITASI PERIFER NEURON TNC

Dalam keadaan fisiologis impuls nyeri yang sampai ke otak dihambat oleh sistem modulasi inhibisi baik di tingkat TNC maupun bagian otak di atasnya. NK terjadi karena tidak adanya keseimbangan antara impuls nyeri yang masuk dan proses yang meng-inhibisi nyeri (Olesen, et al., 2000). Stimulus yang terjadi terus menerus dalam jangka lama mengubah sifat neuron menjadi sensitif artinya ada respons neuron yang lebih besar dari pada yang seharusnya. Stres fisik yang berkepanjangan, misalnya : stres fisik yang berlebihan, posisi kerja non fisiologis yang dilakukan dalam jangka waktu lama, kurang istirahat, kurang tidur dan lain-lain, menyebabkan meningkatnya input fiber C dan fiber A- $\delta$  miofasial yang mechanoceptif sensitif, menyebabkan meningkatnya sensitivitas neuron TNC maka timbullah NK yang dalam keadaan normal dapat dilawan oleh sistem antinosiseptif (Olesen et al., 2000).

NKTTK biasanya berkembang dari NKTTE. Input nyeri yang berlangsung lama dari perifer dapat menyebabkan sensitisasi sistem trigeminal. Mekanisme semacam ini telah ditemukan pada model binatang coba, dimana stimulus iritatif dari jaringan miofasial bagian dalam ternyata lebih efektif untuk meng-induksi *sensitisasi sentral* (SS) daripada stimulus kulit. Dengan demikian faktor miofasial nampaknya lebih berperan terhadap kronisitas nyeri. Bila sensitisasi sentral cukup kuat dan menyebar, maka intensitas nyeri kepala meningkat dan menjadi kronik sebagai akibat dari gangguan berkelanjutan pada persepsi nyeri, dan stimulus perifer yang masuk menyebabkan reaksi abnormal yang masih menetap lama setelah stimulus penyebab primer atau stressor-nya berhenti. Hal ini merupakan



lingkaran setan dimana intensitas nyeri yang meningkat memicu SS dan SS yang terjadi meningkatkan intensitas nyeri. (Olesen, et al., 2000; Hunt, 2000; Cutrer, 2001)

Jelas bahwa jaringan miofasial memiliki peranan penting bagi terjadinya sensitisasi. Penelitian lainnya menguatkan dugaan bahwa meningkatnya ketegangan otot penderita NKTTK disebabkan oleh sensitisasi neuron TNC/SDH yang di-induksi oleh jaringan miofasial perikranial yang berlangsung lama (Jensen et al., 1998). Telah ditunjukkan bahwa sensitisasi sentral pada SDH dapat meningkatkan stimulus neuron motoris pada tingkat supraspinal maupun segmental dengan akibat kontraksi otot, sedang otot yang ber-kontraksi terus menerus meningkatkan stimulus pada SDH/TNC, dengan demikian terjadi lagi lingkaran setan (Ashina- et al., 2000).

Dari uraian diatas jelas bahwa NO memiliki peranan dalam mekanisme terjadinya sensitisasi sentral TNC pada penderita NKTTK. Meningkatny NO merupakan lingkaran setan dalam mempengaruhi eksitabilitas neuron TNC (Nestler 2001).

#### **1.2.4. PERUBAHAN MODULASI FIBER TRANSMISI DESCENDING KE TNC PADA NKTTK YANG DIPICU STRES, DEPRESI DAN KECEMASAN**

. Stresor (pemicu stres) baik bersifat fisiologis (misalnya lapar, hipotermia, inflamasi) maupun psikologis (misalnya test akademik, kehilangan orang yang dicintai) dapat menyebabkan perubahan neurobiologi, antara lain : perubahan-perubahan transkripsi, translasi, neurotransmitter (NT), neuropeptide, neuroendokrine, neuromodulasi, reseptor, neuron signaling, plastisitas neuron dan



lain-lain. Semua perubahan-perubahan yang disebut diatas dapat diakibatkan oleh stres baik yang bersifat akut maupun kronik (Nestler, 2001).

Selain memicu perubahan-perubahan diatas, stres kronis bersama dengan faktor lain seperti genetik, dapat memicu terjadinya NKTTK (Russell et al., 1999; Lanzi et al, 2001; Hovanitz et al, 2002) disatu pihak, dan kecemasan (Mathew et al, 2001; Matta et al, 2003) serta depresi (Hovanitz et al, 2002; Matta et al, 2003) dilain pihak.

#### 1.2.5. PENURUNAN AKTIVITAS GABA TNC

Stres yang berkelanjutan (kronis), memicu perubahan GABA di kortek somato sensoris, kortek insular, amigdala dan hippocampus (Kash. et al, 1999; Kaneko et al, 2000; Stork et al, 2000; Berretta et al, 2001; Orchinik et al, 2001; Goddard et al, 2004).

Stres, baik akut maupun kronis dapat mengubah ekspresi *messenger Ribo Nucleic Acid* (mRNA) *glutamic acid decarboxylase* (GAD), suatu enzim yang mensintesis GABA dari asam glutamate. Stres akut mengubah ekspresi mRNA GAD67 sedang stres kronis mengubah ekspresi mRNA GAD65. Perbedaan pola ekspresi mRNA GAD65 dan GAD67 oleh stres akut *versus* kronis menunjukkan lama (durasi) stimulus yang mengontrol biosintesis GAD (Bowers et al, 1998).

Stres kronis pada tikus, dapat : (1) menurunkan ekspresi gene GAD-65 dan menurunkan kadar basal GABA kortek serebri (Kaneko et al, 2000; Stork et al, 2000); (2) menurunkan pelepasan GABA di kortek serebri (Kash et al, 1999; Kaneko et al, 2000); (3) menurunkan pelepasan GABA di amigdala dan hipokampus (Stork et al, 2000; Berretta et al. 2001); (4) menurunkan aktivitas

reseptor GABA-A di hipokampus (Berretta et al. 2001; Herman et al. 2001; Orchinik et al. 2001); (5) menurunkan aktivitas reseptor GABA-A pada *input* neuron yang masuk kedalam *para ventricular nucleus* (PVN) (Verkuyl et al. 2004).

Penurunan aktivitas reseptor GABA-A disebabkan oleh turunnya ekspresi gene GAD-65 (Berretta et al. 2001; Herman et al. 2001). Dengan menurunnya aktivitas reseptor GABA-A PVN hipotalamus, menyebabkan dis-inhibisi sistim HPA sehingga produksi hormon naik, dengan demikian otak mengalami paparan berlebihan (*overexposed*) terhadap glukokortikoid. Binatang yang GAD-nya dibuang, memperlihatkan perilaku kecemasan (Kash. et al. 1999) dan ketakutan (*fear*) spontan (Kaneko et al. 2000; Stork et al. 2000), sedang menurunkan fungsi GABA pada manusia mendasari timbulnya gangguan panik, kecemasan (Goddard et al. 2004) dan depresi (Verkuyl et al. 2004).

Melalui fiber proyeksi, penurunan fungsi GABA disuatu neuron dapat mempengaruhi penurunan fungsi yang sama pada neuron berikutnya (*connecting neuron*) (Berretta et al. 2001; Herman et al. 2001). Pada sirkuit inhibisi *descending* nyeri kepala, kortek somato sensoris, kortek insular dan amigdala melakukan inhibisi tidak langsung terhadap TNC melalui PAG dan RVM, selain melalui PAG dan RVM, kortek somato sensoris dapat melakukan inhibisi langsung TNC. Inhibisi GABA di TNC dilakukan melalui reseptor GABA-A dan GABA-B yang ada pada terminal presinap. Menurunnya fungsi GABA di TNC/MDH dapat menyebabkan meningkatnya eksitabilitas fiber C post sinap sehingga timbul sensitisasi sentral TNC/MDH (Sandkuhler et al. 2000).

### 1.2.6. PENINGKATAN AKTIVITAS GLUTAMATE TNC

Mekanisme glutamatergik dipercaya terlibat dalam fungsi otak karena induksi stres, terutama di hipokampus. Pada hipokampus tikus, stres kronis menyebabkan meningkatnya *uptake* dan pelepasan glutamate neuron presinap (Fontella et al, 2004). Stres akut dapat meningkatkan korticosterone dan *Adreno Cortico Trophic Hormon* (ACTH) plasma, serta menurunkan ekspresi kadar mRNA subunit reseptor GluR1 AMPA di *Ventral Tegmental Area* (VTA) (Makatsori et al, 2003). Sebaliknya stres kronis dapat meningkatkan ekspresi kadar mRNA subunit reseptor GluR1 (Makatsori et al, 2003), mGluR (Pan et al, 2004), sehingga aktivitas glutamate meningkat (Makatsori et al, 2003). Selain itu, stres kronis juga meningkatkan aktivitas sistem *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal* (HPA) hipotalamus (Coplan et al, 2001; Makatsori et al, 2003). Meningkatnya aktivitas glutamate dan sistem HPA dapat mendasari perilaku adiktif (Makatsori et al, 2003).

Neuron proyeksi dari hipokampus dan hipotalamus sampai ke TNC tidak secara langsung, tetapi lebih dahulu melewati PAG dan RVM (Sandkuhler et al, 2000). Pada NKTTK, diantara neurotransmitter lainnya, glutamate menempati posisi kunci bagi meningkatnya eksitabilitas fiber C postsinap (Burstein et al, 2000; Messlinger et al, 2000). Pada TNC, eksitasi glutamate bekerja melalui reseptor NMDA dan mGluR postsinap yang mengakibatkan peningkatan kadar Ca berlebihan sehingga memicu terjadinya eksitasi yang berkelanjutan (Cutrer, 2001). Peningkatan aktivasi berlebihan glutamate TNC dapat terjadi, baik karena rangsangan perifer dari miofasial perikranial (Bendtsen et al, 2000), maupun sentral (Sandkuhler et al. 2000). Meningkatnya glutamate berperan sangat penting

bagi terjadinya sensitisasi sentral TNC (Burstein et al. 2000; Messlinger et al, 2000; Bendtsen, 2000; Ashina et al, 2004).

### 1.2.7. PENURUNAN AKTIVITAS SEROTONIN TNC

Stres mengubah pelepasan dan *reuptake 5-hydroxytryptamine* (5-HT), kadar 5-HT ekstrasel, reseptor 5-HT pre- dan postsinap pada daerah yang erat terkait dengan kontrol *fear* dan kecemasan, yaitu *dorsal raphe nuclei* (DRN), *median raphe nuclei* (MRN), kortek frontalis, amigdala dan hipokampus (Chaudoff, 2000).

Stres kronis pada tikus, menyebabkan : (1) penurunan mRNA reseptor 5-HT<sub>1A</sub> didalam kortek serebri dan hipokampus (Vazquez, et al, 2000, Dremencov, et al, 2003); (2) penurunan *serotonin transporter* (5HT-T) pada CA3 hopokampus (McKittreck, et al. 2000); (3) penurunan pelepasan 5-HT dari striatum (Takahashi et al, 2000); (4) denervasi akson 5-HT di kortek frontalis (Liu et al, 2003); (5) penurunan ekspresi  $\alpha$ -tubulin (komponen mikrotubule) di hippocampus (Bianchi, et al, 2003); dan (6) penurunan kadar 5-HT di ventral striatal (Kosten, et al, 2004). Reseptor 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> adalah pengatur utama sistim serotonergic terhadap sistim HPA. Menurunnya aktivitas 5-HT menyebabkan peningkatan sekresi CRH, ACTH dan kortisol (Hanley et al. 2003; Dremencov, et al, 2003). Penurunan ekspresi gene reseptor 5-HT ini terjadi akibat peningkatan berkelanjutan kadar plasma ACTH and kortikosterone (Vazquez, et al, 2000)

Penelitian tentang perilaku depresi dan respon fisiologis terhadap stresor lingkungan, pada model binatang coba dengan depresi, telah menghasilkan penurunan kadar serotonin (Ossowska, et al, 2002). Tikus yang mengalami stres

menunjukkan perubahan gejala perilaku dan endokrin. Penurunan ini terkait dengan induksi glukokortikoid akibat stres (McKittrick, et al, 2000). Pada manusia, gangguan sistem serotoninerjik dan HPA mendasari terjadinya kelainan seperti depresi (Hanley et al, 2003; Grippo, et al, 2004), kecemasan, gangguan makan dan kelelahan kronis (Hanley et al, 2003).

Diantara *descending inhibitory fibers*, maka fiber yang berasal dari korteks insular dan hipotalamus yang menuju PAG dan RVM adalah fiber yang paling kuat melakukan inhibisi pada TNC (Messlinger et al, 2000; Cutrer, 2001). Inhibisi *descending* dari PAG diteruskan secara sinaptik (*synaptic relay*) ke TNC melalui NRM dan FR yang ada didalam RVM. RVM memiliki proyeksi kuat 5-HT secara langsung kedalam TNC. Stimulasi NRM menghasilkan efek antinosisseptif kuat (*powerful antinociception effect*) terhadap TNC (Sandkuhler et al, 2000; Nestler et al, 2001). Serotonin yang ada di TNC berasal dari pelepasan 5-HT fiber raphe *descending* batang otak. Efek anti-nosisseptif 5-HT di TNC diatur oleh aktivasi reseptor 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> dan 5-HT<sub>1C</sub>. Aktivasi reseptor 5-HT<sub>3</sub> dapat memodulasi anti-nosisepsi tidak langsung yaitu melalui pelepasan GABA. (Sandkuhler et al, 2000). Menurunnya aktivitas 5-HT TNC akibat penurunan fungsi sistem serotoninerjik memicu terjadinya sensitisasi sentral TNC (Bendtsen et al, 2000; Cutrer, 2001; Srikiatkachorn, 2001; Sarchielli et al, 2002; Rainero et al, 2002).

#### 1.2.8. PENURUNAN AKTIVITAS NORADRENALIN TNC

Amigdala banyak terlibat dalam pemrosesan pengalaman emosional, karena menerima *input* baik dari talamus, korteks prefrontal/frontalis (Pitkänen, 2000;

Nestler et al, 2001 ) dan hipocampus (Pitka'nen, 2000; Berretta et al, 2001; Braga et al., 2004).

Pada stres akut, ditemukan peningkatan aktivitas NA setelah dilepaskan dari perifer oleh glandula adrenal dan pelepasan sentral oleh locus ceruleus (Bremner et al, 1996) dan amigdala (Quirarte et al, 1998). Stres berulang (kronis) dapat : (1) menurunkan kadar mRNA  $\alpha$ -1AR di hipotalamus dan batang otak (Miyahara et al, 1999), (2) menurunkan aktivitas reseptor  $\alpha$ -1AR sehingga menurunkan pelepasan GABA amigdala (Braga et al., 2004), (3) menyebabkan desensitisasi reseptor, sehingga menimbulkan *downregulation* adrenergik (Chalothorn et al, 2002), (4) menurunkan ekspresi mRNA *tyrosine hydroxylase* (TH) di LC (locus coeruleus) (Featherby et al., 2004), (5) menurunkan inervasi NA di fiber, terminal saraf, cerebral cortex, batang otak dan locus coeruleus (Jasmin et al, 2003).

*Adrenergic downregulation* terjadi akibat peningkatan aktivitas NA dan kortisol yang terjadi sebelumnya sehingga merusak fungsi reseptor adrenergik (Chalothorn et al, 2002; Tanaka et al, 2000; Braga et al., 2004). NA adalah modulator yang memfasilitasi pelepasan GABA, dan modulasi NA terhadap GABA dilakukan terutama melalui reseptor  $\alpha$ -1AR. Dengan menurunnya aktivitas NA, maka aktivitas inhibisi GABA jadi berkurang atau dengan kata lain terjadi dis-inhibisi GABA (Kawaguchi et al, 1998; Braga et al., 2004). Amigdala menerima aferen NA dari LC (Pitka'nen, 2000), dan *nucleus of the solitary tract* (Williams et al, 2000), demikian juga LC mengirim signal ke hipotalamus untuk meningkatkan pelepasan CRF pada stres kronis (Xu et al, 2004). Pada manusia gangguan sistim adrenergik terkait dengan gangguan psikis (Chesnokova et al,

2002), PTSD (Geraciotti et al, 2001), depresi dan kecemasan (Lake et al, 2002; Saper et al, 2002).

Didalam Pons, LC adalah neuron yang paling responsif terhadap stimulus nyeri dan *stressful*. LC merupakan sumber utama NA yang secara langsung menginervasi TNC, selain itu, amigdala melakukan inervasi ke TNC juga melewati LC (Messlinger et al, 2000; Nestler et al, 2001). Stimulasi LC, menghasilkan anti nosiseptif kuat TNC yang diatur oleh  $\alpha$ -2-AR. Di TNC  $\alpha$ -1-AR dan  $\alpha$ -2-AR banyak ditemukan berpasangan dengan protein G (*G protein-coupled  $\alpha$ -AR*) yang menghambat *influx* ion kalsium dan membuka kanal kalium. Dengan menurunnya fungsi *noradrenergic descending fibers*, maka terjadi penurunan aktivitas  $\alpha$ -AR sehingga terjadi eksitasi neuron postsinap TNC (Messlinger et al, 2000; Sandkuhler et al, 2000; Nestler et al, 2001; Cutler, 2001).

### 1.2.9. PENURUNAN AKTIVITAS OPIOID TNC

Sistim opioid endogen adalah *major modulatory system* dalam sistim limbik (amigdala, kortek cingulate, kortek entorhinal, septum, hipokampus dan hipotalamus) yang mengatur adaptasi organisme terhadap stres (Drolet et al, 2001).

Stres akut disatu pihak, dapat meningkatkan aktivitas sistim HPA (Drolet et al, 2001; McNally et al, 2003). dan sistim *autonomic nervous system* (ANS) (Drolet et al, 2001) sehingga timbul respon fisiologis, emosional dan afektif, sedang dilain pihak juga meningkatkan aktivitas sistim opioid endogen (Drolet et al, 2001). CRF yang dihasilkan oleh sistim HPA memiliki efek yang berlawanan dengan opioid endogen terhadap mekanisme signaling intraselular neuron

(Valentino et al, 2001). Dengan demikian, peningkatan aktivitas sistem opioid endogen pada stres akut bertujuan untuk menurunkan aktivitas sistem HPA dan ANS (Drolet et al, 2001). Adanya regulasi bersama sistem CRF dan opioid penting dalam mekanisme adaptasi akut terhadap stress (Valentino et al, 2001).

Pada tikus, pemberian morfin secara intermittent dapat menimbulkan stres kronis (Houshyar et al, 2003). Stres kronis dapat merusak kemampuan sistem opioid endogen untuk melakukan mekanisme adaptasi seluler (Drolet et al, 2001). Tikus yang mengalami stres kronis, ditemukan penurunan aktivitas reseptor  $\delta$ -opioid (Pohorecky et al, 1999).

Reseptor opioid yang paling dominan di otak adalah reseptor  $\kappa$ , sedang di PAG adalah  $\mu$ . Pada binatang, PAG dikenal menghasilkan anti-nosiseptif kuat. Suntikan agonis reseptor  $\mu$  pada PAG, NRM dan LC menghasilkan efek anti nosiseptif (Pasternak, 1993). Pada manusia, analgesia dapat dikondisikan dan sebagian diatur oleh endogenous opioid system, dimana *learning processes* juga mempengaruhi proses inhibisi nyeri (Flor et al, 2002).

Aktivasi inhibisi nosisepsi oleh opioid terhadap TNC, terjadi pada beberapa tempat di otak, yaitu korteks serebri, talamus, hipotalamus, batang otak, PAG, LC, *dorsal raphe nucleus* (DRN) dan di TNC sendiri, baik yang dilakukan secara langsung maupun tidak langsung. (Sandkuhler et al, 2000, Nestler et al, 2001).

Aktivasi inhibisi opioid pada neuron *descending* dari PAG ke TNC, bisa terjadi secara langsung dan tidak langsung. Inhibisi tidak langsung terjadi melalui interneuron GABA (Sandkuhler et al, 2000). Pada terminal presinap fiber A- $\delta$  dan C terdapat reseptor opioid  $\mu$ ,  $\kappa$ , dan  $\delta$ . yang dapat menghambat pelepasan NT presinap. Aktivasi ini terjadi akibat rangsangan dan perifer maupun serat aferen



yang turun dari batang otak (Sandkuhler et al, 2000). Dengan menurunnya aktivitas sistem opioid baik yang berasal dari batang otak maupun TNC sendiri meningkatkan eksitabilitas dan sensitivitas sentral TNC (Messlinger et al. 2000, Sandkuhler et al. 2000; Nestler et al. 2001; Cutrer, 2001).

Bertolak dari pemikiran tersebut diatas penulis berkesimpulan bahwa tingginya kadar nitrit serum, tingginya intensitas nyeri kepala, tingginya stres psikologis, tingginya tingkat depresi dan tingginya tingkat kecemasan, memiliki peran penting dalam mekanisme terjadinya sensitivitas sentral TNC pada NKTTK, dan sejauh ini penelitian tersebut belum pernah dilakukan.

### 1.3. RUMUSAN MASALAH

Dengan menentukan penderita NKTTK sebagai model dari adanya mekanisme sensitivitas sentral TNC, maka rumusan masalah dapat diuraikan sebagai berikut :

1. Apakah ada perbedaan intensitas nyeri kepala kelompok kasus NKTTK dibandingkan dengan kontrol subyek normal.
2. Apakah ada perbedaan intensitas nyeri kepala kelompok kasus NKTTK dibandingkan dengan kontrol NKTTE.
3. Apakah ada perbedaan tingkat stres psikologis kelompok kasus NKTTK dibandingkan dengan kontrol subyek normal.
4. Apakah ada perbedaan tingkat stres psikologis kelompok kasus NKTTK dibandingkan dengan kontrol NKTTE.
5. Apakah ada perbedaan tingkat depresi kelompok kasus NKTTK dibandingkan dengan kontrol subyek normal.

6. Apakah ada perbedaan tingkat depresi kelompok kasus NKTTK dibandingkan dengan kontrol NKITE.
7. Apakah ada perbedaan tingkat kecemasan kelompok kasus NKTTK dibandingkan dengan kontrol subyek normal.
8. Apakah ada perbedaan tingkat kecemasan kelompok kasus NKTTK dibandingkan dengan kontrol NKITE.
9. Apakah ada perbedaan kadar nitrit serum kelompok kasus NKTTK dibandingkan dengan kontrol subyek normal.
10. Apakah ada perbedaan kadar nitrit serum kelompok kasus NKTTK dibandingkan dengan kontrol NKITE.

#### **1.4. TUJUAN PENELITIAN**

##### **1.4.1. TUJUAN UMUM.**

Tujuan Umum dari penelitian ini adalah untuk menguji teori mekanisme sensitisasi sentral TNC yang mendasari terjadinya NKTTK dengan cara mengukur kadar nitrit serum, intensitas nyeri kepala, tingkat stres, tingkat depresi dan tingkat kecemasan penderita kasus NKTTK sebagai parameter yang mempunyai peran terhadap terjadinya sensitisasi sentral TNC.

##### **1.4.2. TUJUAN KHUSUS.**

1. Membuktikan adanya perbedaan tingkat intensitas nyeri kepala kelompok kasus NKTTK dibandingkan dengan kontrol subyek normal.

2. Membuktikan adanya perbedaan tingkat intensitas nyeri kepala kelompok kasus NKTTK dibandingkan dengan kontrol NKTTE.
3. Membuktikan adanya perbedaan tingkat stres psikologis kelompok kasus NKTTK dibandingkan dengan kontrol subyek normal.
4. Membuktikan adanya perbedaan tingkat stres psikologis kelompok kasus NKTTK dibandingkan dengan kontrol NKTTE.
5. Membuktikan adanya perbedaan tingkat depresi kelompok kasus NKTTK dibandingkan dengan kontrol subyek normal.
6. Membuktikan adanya perbedaan tingkat depresi kelompok kasus NKTTK dibandingkan dengan kontrol NKTTE.
7. Membuktikan adanya perbedaan tingkat kecemasan kelompok kasus NKTTK dibandingkan dengan kontrol subyek normal.
8. Membuktikan adanya perbedaan tingkat kecemasan kelompok kasus NKTTK dibandingkan dengan kontrol NKTTE.
9. Membuktikan adanya perbedaan kadar nitrit serum kelompok kasus NKTTK dibandingkan dengan kontrol subyek normal.
10. Membuktikan adanya perbedaan kadar nitrit serum kelompok kasus NKTTK dibandingkan dengan kontrol NKTTE.

## **1.5. MANFAAT PENELITIAN**

### **1.5.1. MANFAAT AKADEMIK**

Penelitian ini memperkuat konsep sensitisasi sentral TNC sebagai dasar mekanisme terjadinya NKTTK

### **1.5.2. MANFAAT PRAKTIS**

1. Dapat digunakan sebagai indikator dalam mencegah berkembangnya NKTTE menjadi NKTTK.
2. Dapat digunakan sebagai dasar dalam memberi terapi secara lebih terarah terutama dalam menanggulangi terjadinya sensitisasi sentral pada kelompok NKTTK.



## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. BATASAN NYERI KEPALA

Walaupun sering dialami, ternyata tidak mudah memberikan batasan nyeri. Banyak batasan nyeri dikemukakan, namun disini diajukan 3 macam batasan yang banyak digunakan di dalam klinik, yaitu :

(1) *"Pain is unpleasant sensation perceived as arising from a specific region of body, commonly produced by processes which damage or are capable of damaging bodily tissues"* (Poerwadi, 2000).

(2) "Nyeri adalah pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan.

akibat kerusakan jaringan baik aktual maupun potensial yang digambarkan dalam bentuk kerusakan tersebut" (Perdossi, 2000)

(3). "Nyeri adalah apa yang dikatakan oleh penderita, apa yang digambarkan penderita dan bukan apa yang dianggap oleh orang lain sebagai seharusnya" (Tulaar, 1999)

Bertolak dari beberapa batasan diatas, maka ada beberapa unsur nyeri kepala sebagai berikut : (1) Sesuatu yang dirasakan (*perceived*) tidak enak; (2) Bersifat subyektif, bisa berupa pengalaman sensorik maupun emosional; (3) Tempatnya dikepala atau leher bagian atas; (4) Akibat proses yang merusak atau dapat merusak jaringan, baik aktual maupun potensial; (5) Yang dikatakan dan digambarkan sepenuhnya oleh penderita

## 2.2. GEJALA KLINIS DAN PEMERIKSAAN NEUROLOGIS NKTT

Berdasarkan jumlah serangan NK, IHS membagi NKTT menjadi 2 bentuk, yaitu bentuk nyeri kepala tipe tegang episodik (NKTTE) dan nyeri kepala tipe tegang kronik (NKTTK). Gejala dari keduanya tidak berbeda, yang membedakan adalah jumlah frekuensi NK yang dialami penderita, bila jumlahnya kurang dari 15 kali NK/bulan (< 180/tahun) dimasukkan kedalam kelompok NKTTE sedang bila lebih dari 15 kali dimasukkan kedalam NKTTK.

Gejala klinis NKTT menurut IHS adalah : NK yang kualitasnya bersifat seperti tertekan/terikat (*pressing-tightening*), tidak berdenyut (*non pulsating*), mulai dari ringan sampai sedang, letaknya bilateral, tidak bertambah berat bila melakukan aktivitas fisik rutin. Tidak ada mual, muntah, fotofobia dan fonofobia (gejala ini boleh ada, namun tidak boleh lebih dari satu macam) (Silberstein et al., 2001).

Jadi kecuali adanya kelainan otot perikranial, pemeriksaan neurologis pada penderita NKTT biasanya normal (Solomon et al., 2001). Meningkatnya ketegangan otot kepala sejalan dengan meningkatnya frekuensi NK (Olesen et al., 2000), dan pada NKTTE, 66% diantaranya memiliki faktor ketegangan otot perikranial (Jensen et al., 1998).

Pada palpasi ditemukan titik nyeri (*tender point*) atau nodul yang dapat membangkitkan nyeri lokal atau titik pemicu (*trigger point*), dimana tekanan yang terus menerus pada titik tersebut, membangkitkan nyeri jalar (*referred pain*). Ketegangan perikranial dapat ditemukan pada otot frontalis, temporalis, parietalis, oksipitalis, pterigoidius medialis dan lateralis, maseter, stremokleidomastoideus dan trapezius. Meningkatnya ketegangan terjadi pada seluruh kepala dan

menetap beberapa hari setelah redanya NK. Pada penderita NKTTK ditemukan adanya perubahan kualitas respon terhadap stimulus mekanis pada otot yang tegang. Ini menunjukkan bahwa transmisi impuls dibawa oleh aferent mekanis sensitif ambang rendah ke neuron urutan kedua yang sensitif (Bendtsen et al., 1996). Ketegangan otot dan NK terjadi bersamaan, dengan demikian sukar menentukan mana yang menjadi sebab dan mana yang akibat. Selain predisposisi, ketegangan otot juga merupakan faktor presipitasi serangan NK (Jensen et al., 1998).

Karena beberapa alasan, antara lain : (1) gejala NKTT tidak khas, (2) NK sekunder bisa menyerupai NKTT, (3) tidak adanya pemeriksaan laboratorium khusus yang dapat men-diagnosis NKTT, maka adanya penyakit struktural harus disingkirkan lebih dahulu untuk sampai kepada diagnosis NKTT (Solomon et al., 2001).

NKTT harus dibedakan dengan beberapa nyeri kepala sekunder lainnya seperti NK sinus, NK servikogenik, NK karena tekanan intra kranial meningkat, NK karena sindroma *temporo mandibular joint* (TMJ), fibromialgia. Kecurigaan adanya nyeri kepala sekunder (NKS) harus diperhatikan bila : (1) NK baru terjadi, (2) ada perubahan kualitas NK, (3) ada gejala lain yang mengiringi NK, (4) ada gejala neurologis positif (Solomon et al., 2001).

Pemeriksaan CT dapat membantu diagnosis NK sekunder, namun sangat kurang manfaatnya pada NK primer (Evans et al., 2001). Frishberg melakukan *review* kepustakaan dari 8 penelitian CT Scan pada 1825 penderita NK yang tidak spesifik dengan durasi yang bervariasi. Bila hasil ini dikombinasi dengan 4 penelitian lainnya tentang CT Scan pada 1566 penderita NK dengan pemeriksaan

neurologis normal, maka dari keseluruhan 3391 penderita didapatkan : tumor otak sebanyak 1%, *arteriovenous malformation (AVM)* 0,2%, hidrocefalus 0,3%, aneurisma 0,1% dan hematoma 0,2% (Frisberg, 1994). Weingarten melakukan ekstrapolasi data dari berbagai organisasi kesehatan dengan jumlah penderita NK sebanyak 100.800 orang. Prevalensi kelainan CT Scan pada penderita NK kronik dengan pemeriksaan neurologis normal adalah 0,01% (Weingarten et al., 1992).

Olesen menyebut NKT sebagai gangguan (*nuisance*) bukan penyakit, namun bila frekuensinya meningkat maka secara medis dan sosial merupakan gangguan. NKT biasanya NK lebih berat dengan gejala lebih banyak dan pada sebagian besar kasus, NKT berkembang dari NKTTE. Angka prevalensi NKT adalah sebesar 2% (Ramussen et al., 2000).

### 2.3. DIAGNOSIS BANDING NKT

Berdasarkan kriteria IHS, maka diagnosis nyeri kepala tipe tegang episodik dan kronik dapat dilihat pada lampiran-1. Menurut Silberstein, kecurigaan adanya NK sekunder bila ditemukan beberapa hal sebagai berikut :

1. NK yang terjadi pertama kali pada penderita diatas 50 tahun.
2. NK hebat tanpa adanya anamnesis NK sebelumnya.
3. Adanya tanda-tanda rangsangan meningen, yaitu : kaku kuduk, tanda Kernig dan/atau Brudzinski positif.
4. Ada tanda diplopi, edema papil atau perdarahan retina.
5. Ada tanda-tanda lateralisasi dan tanda neurologis lainnya.
6. Panas badan dan hipertensi berat
7. Muntah tanpa diketahui sebabnya.



8. NK kepala muncul bila melakukan aktivitas
  9. Adanya perubahan pola NK
  10. Adanya anamnesis trauma, gangguan vaskular, malignansi dan infeksi.
- (Silberstein et al., 2001)

#### 2.4. BERKEMBANGNYA KRONISITAS

Serangan akut NKTT biasanya terjadi pada orang yang memiliki sifat perfeksionistik. Serangan NK dapat dipandang sebagai perubahan dari mekanisme normal nosisepsi dan modulasi sentral nosisepsi dari jaringan miofasial atau meningkatnya input nosiseptif aferent. NK dapat terjadi oleh stres fisik atau karena posisi kerja yang tidak fisiologis yang berlangsung lama. Pada kasus semacam ini, meningkatnya nosisepsi dari otot yang teregang nampaknya menjadi penyebab utama serangan, sebagaimana halnya dengan kurang istirahat dan kurang tidur. Meningkatnya input fiber C dan fiber A- $\delta$  miofasial yang *mechanoceptif* sensitif dapat menyebabkan meningkatnya sensitivitas neuron TNC dan timbulah NK (Olesen, et al., 2000)

Dalam keadaan normal meningkatnya aktivitas nosiseptif semacam itu dapat dilawan oleh sistim *descending antinosisseptif*. NKTT terjadi karena menurunnya aktivitas sistim *descending antinosisseptif* yang kemungkinan disebabkan oleh stres, kecemasan dan gangguan emosional, melalui sistim limbik yang mengontrol otot dan memperoleh input dari aferent nosiseptif otot (Hunt, 2000).

Dalam perjalanan klinisnya sering serangan NKTTI menjadi NKTTK dengan NK terjadi hampir setiap hari. Penggunaan analgesik berlebihan

merupakan faktor berubahnya NKTTE menjadi NKTTK (Solomon et al., 2001). Input nyeri yang berlangsung lama dari perifer dapat menyebabkan sensitisasi sistim trigeminal. Mekanisme semacam ini telah ditemukan pada model binatang coba, stimulus iritatif dari jaringan miofasial dalam lebih efektif untuk menginduksi sensitisasi sentral daripada stimulus kulit. Dengan demikian faktor miofasial nampaknya lebih berperan terhadap kronisitas nyeri. Bila sensitisasi sentral cukup kuat dan menyebar, maka nyeri menjadi kronik sebagai akibat dari gangguan berkelanjutan pada persepsi nyeri. Hal ini merupakan lingkaran setan dan stimulus perifer yang masuk menyebabkan reaksi abnormal dan masih menetap lama setelah stimulus penyebab primer atau stressor-nya berhenti (Olesen et al., 2000).

Terjadinya kronisitas juga dipicu oleh apa yang disebut *late phase of central sensitization*. Aktivitas berlebihan nosiseptor, menyebabkan aktivasi dari reseptor NMDA, mGLU, neurokinin 1 (NK1) dan tropomyosin-related kinase B (TrkB) pada neuron tanduk belakang sebagai akibat dari lepasnya glutamate, *substance P* (SP), dan *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF). Aktivasi reseptor-reseptor ini pada gilirannya akan mengaktifkan protein kinase A (PKA), protein kinase C (PKC) dan *extracellular signal-regulated kinase* (ERK). Selanjutnya ERK masuk kedalam nukleus untuk melakukan fosforilasi dari *cAMP-response-element-binding protein* (CREB) pada posisi serine133. Stimulasi nyeri juga meningkatkan ekspresi *immediate-early genes* (IEG) yang mengkode c-fos dan *cyclooxygenase-2* (COX-2) dan *late-response genes* (LRG) yang mengkode NK1 dan TrkB di neuron tanduk dorsalis. Semua gen tersebut diatas mengandung *cAMP-response element* (CRE) pada regio promoternya, dan jalur

ERK-CREB bisa menginduksi gen yang mengandung CRE. Aktivasi dari faktor transkripsi ini pada akhirnya mengaktifkan IEG, LRG, COX-2, NK1 dan TrkB yang semuanya ini menyebabkan *late phase of central sensitization*. Perubahan transkripsi neuron modula spinalis diikuti oleh perubahan transkripsi neuron sensoris primer yang menambah hipersensitivitas neuron (Ji et al, 2003).

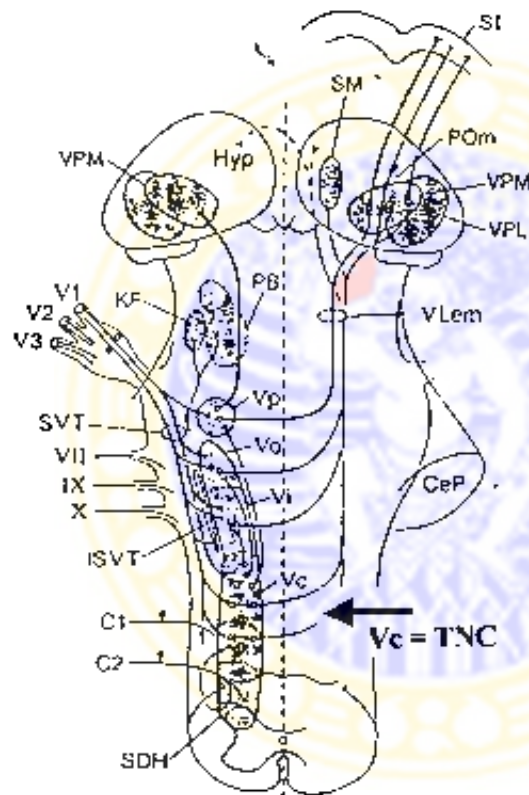
## 2.5. ANATOMI JALUR TRANSMISI ASCENDING NYERI KEPALA

Jaringan miofasial kepala di-inervasi oleh fiber A- $\delta$  (ber-diameter kecil, sedikit bermyelin, konduksi cepat) dan fiber C (ber-diameter kecil, tidak bermyelin, konduksi lambat), dimana kedua fiber ini memiliki respon terutama terhadap stimulus kuat yang berpotensi merusak. Dalam keadaan normal tanpa adanya stimulus atau injuri, nosiseptor ini memiliki ambang respon yang relatif tinggi terhadap stimulus mekanis dan termal (Mense et al., 1993; Meyer et al., 1994). Fiber C disebut nosiseptor mekanis-panas (*mechano-heat nociceptor*) yang bereaksi terhadap stimulus nyeri mekanis dan stimulus panas, dengan ambang respon termal dibawah ambang nyeri yaitu 45<sup>o</sup> C. namun karena memiliki juga respon terhadap zat kimia inflamasi, maka fiber ini disebut "*polymodal nociception*" (Merrill, 2000).

Dari banyak penelitian, dibuktikan bahwa yang menghantar impuls nyeri kepala adalah nervus trigeminus dan nervus spinalis C-1 dan C-2 dengan fiber A- $\delta$  dan fiber C sebagai jalur pengantar nyeri. Secara sederhana, impuls nyeri sampai ke kortek serebri dapat digambarkan sebagai berikut :

Dalam keadaan tertentu, reseptor *nosiseptif* (rasa nyeri akibat stimulus berbahaya yang kadarnya menyakitkan dan dihantarkan oleh fiber yang sehat ke

otak) miofasial kepala melalui fiber *afferent* urutan pertama (*first order*) mengirim impuls nyeri melalui ketiga cabang nervus trigeminus menuju ganglion trigeminus (GT). Dari GT, impuls masuk *trigeminal brainstem nuclear complex* (TBNC) setinggi Pons dan berakhir pada TNC. TNC ini sering pula disebut sebagai *medullary dorsal horn* (MDH) yang secara anatomis dan fisiologis analog dengan SDH.



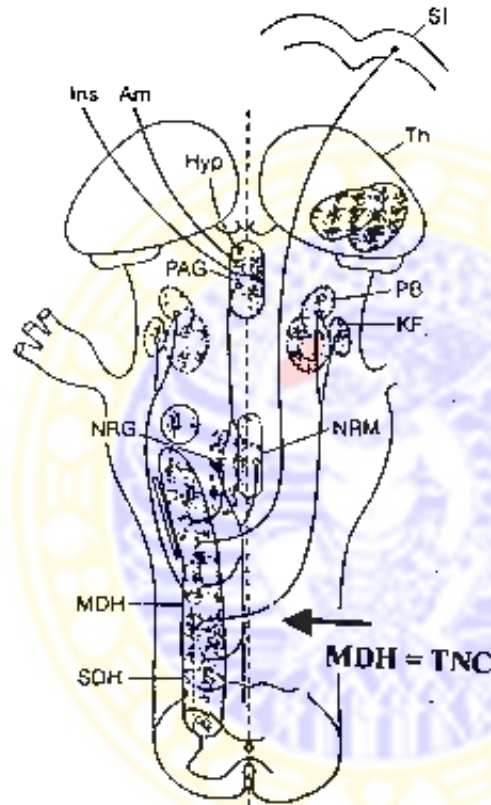
**Gambar-1 : Skema jalur ascending sistem trigeminal sentral**

TBNC terdiri atas *principle sensory nucleus* (Vp) dan *spinal trigeminal nucleus* (Vsp), sedang Vsp dibagi 3 bagian yaitu : *subnucleus oralis* (Vo), *subnucleus interpolaris* (Vi) dan *subnucleus caudalis* (Vc) atau TNC. Serat aferen dari nervus trigeminus (VI-3) mengadakan proyeksi keseluruhan nukleus TBNC, dimana serat bermyelin tebal terutama kearah Vp sedang sedang fiber A dan C terutama menuju Vc dan C1-2. Beberapa serat kecil TBNC juga berasal dari nervus VII, IX dan X. Neuron dari TBNC naik ipsilateral dan menuju talamus kontralateral membentuk *trigeminal lemniscus* (V Lem).

Dikutip dari Messlinger et al, 2000

TBNC terdiri atas *principle sensory nucleus* (Vp) dan *spinal trigeminal nucleus* (Vsp), sedang Vsp dibagi 3 bagian yaitu : *subnucleus oralis* (Vo), *subnucleus interpolaris* (Vi) dan *subnucleus caudalis* (Vc) atau TNC, seperti terlihat pada gambar-1. Sebagian besar nervus trigeminus berakhir pada Vp sedangkan fiber lainnya berjalan turun membentuk *spinal trigeminal tract* (STT)

dan memberi percabangan pada Vo, Vi dan Vc. Secara mikroskopis Vc terdiri dari beberapa lamina, yaitu : lamina I (lapisan marginal), lamina II (substansia gelatinosa) dan lamina III dan IV (bagian magno seluler). Vc adalah nukleus yang bertanggung jawab untuk memproses rasa nyeri dan temperatur, sedang Vp bertanggung jawab terhadap informasi taktil.



**Gambar-2 : Representasi skematis jalur descending ke sistem trigeminal sentral sehubungan dengan nosiseptif.**

PAG menerima input dari korteks insular (Ins), amygdala (Am) dan hipotalamus (Hyp) dan mengirim proyeksi ke nucleus raphe magnus (NRM) dan reticular formation sekitarnya termasuk nucleus reticularis gigantocellularis (NRG). Dari area ini jalur 5-HT menurun ke MDH dan SDH. Jalur descending lainnya adalah yang muncul bilateral dari nucleus parabrachialis (PB) dan Kolliker-Fuse dan ada proyeksi langsung dari korteks somatosensoris (SI) pada subnukleus interpolaris.

Dikutip dari Messlinger et al, 2000

Dari sini fiber memberikan cabang kebawah kepada segmen spinalis cervical atas (C1-2), yang melayani nosisepsi daerah kepala belakang dan leher. TNC mengadakan sinap dengan neuron aferen urutan kedua (*second order*) dan mengirim impuls nyeri naik secara kontra lateral menuju talamus (Burstein et al., 1998). Selain ke talamus, neuron TNC mengirim impuls lainnya ke beberapa daerah pada diensefalon dan brainstem, sub talamus, nukleus *parabrachialis* (PB) dan nukleus *Kolliker-Fuse* (KF). Jalur ini terlibat dalam pengaturan fungsi

autonomik, endokrin, afektif, perilaku (*behavior*) dan motoris (Messlinger et al, 2000)

Dari talamus aferen trigeminal urutan ketiga (*third order*) menuju kortek somatosensoris melalui traktus talamo-kortikalis. Disini impuls nyeri dibedakan lokalisasinya secara spasial, diproses menjadi kesadaran terhadap adanya stimulus dan secara rumit dipersepsi menjadi nyeri kepala (Cutler, 2001). Selain itu, aferen *ascending* (naik keatas) ini juga menuju ke kortek somatosensoris sekunder misalnya kortek frontalis, girus *cingulate* (Bromm et al., 1995).

## 2.6. ANATOMI JALUR INHIBISI DESENDING TERHADAP TNC

Dari penelitian-penelitian neurokimia dan neurofisiologi, telah ditunjukkan bahwa TNC menerima proyeksi monoaminergik, enkephalinergik, dan peptidergik dari daerah-daerah otak yang dikenal penting dalam sistem inhibisi nosisepsi, dimana interaksi yang terjadi bersifat sangat kompleks (Messlinger et al, 2000).

*Neuronal network* yang berasal dari kortek frontalis dan hipotalamus melalui *periaqueductal gray matter* (PAG) ke *rostral ventro medulla* (RVM) dan berakhir di TNC adalah sistem inhibisi paling kuat. Didalam RVM terdapat *nucleus raphe magnus* (NRM) dan daerah sekeliling *formatio retikularis*, yaitu *nucleus reticularis gigantocellularis* (NRG) yang mengadakan proyeksi ke bagian luar lamina TNC. Stimulasi listrik dan suntikan opioid kedalam PAG atau RVM menyebabkan penurunan aktivitas respon nyeri di lamina superfisial SDH-TNC (Messlinger et al. 2000; Nestler, 2001). PAG juga menerima proyeksi penting dari kortek insula dan amigdala, dimana suntikan opioid kedalam bagian basolateral amigdala tikus menyebabkan antinosisesptif TNC yang berjalan melalui sistem

PAG-RVM (Helmstetter et al, 1998). *Input* penting lainnya terhadap PAG adalah yang berasal dari hipotalamus, dimana stimulasi hipotalamus menyebabkan supresi respon nyeri TNC dan menghasilkan analgesia. TNC juga menerima inhibisi langsung dari kortek somatosensoris kontralateral (Messlinger et al, 2000).

Dari banyak penelitian dibuktikan bahwa, aferen nosisepsi berakhrir di lamina-I dan lamina-2 TNC. Lamina-1 adalah sumber utama neuron proyeksi keatas, dan sebagian besar neuron di lamina-2 adalah interneuron. Sebagian dari interneuron ini berisi NT eksitasi yang meneruskan input dari aferen utama ke ke lamina-1. Bagian lain dari lamina-2 berisi NT inhibisi seperti GABA dan enkephaline, yang bekerja melakukan inhibisi pada neuron proyeksi lamina-1. Baik neuron yang melakukan proyeksi ke talamus maupun interneuron, mengadakan kontak dengan akson terminal jalur descending RVM dan keadaan ini menyebabkan RVM dapat melakukan eksitasi melalui lamina-1 dan inhibisi melalui interneuron di lamina-2. Interneuron inhibisi lamina-2 menerima input eksitasi dari neuron descending sistem PAG-RVM yang berisi 5-*hydroxytryptamine* (5-HT) (Messlinger et al, 2000).

Didalam PAG dan RVM ada 3 kelompok fisiologis sel yang mengadakan proyeksi ke TNC/SDH, "*On Cell*", "*Off Cell*" dan "*Neutral Cell*". Stimulus nyeri meng-aktivasi *On Cell* dan meng-inhibisi *Off Cell*, sebaliknya penyuntikan opioid meng-aktivasi *Off Cell* dan inhibisi *On Cell*, sedang *Neutral Cell* bersifat netral. Dengan demikian aktivitas *Off Cell* berkaitan dengan supresi nosisepsi sedang *On Cell* meningkatkan respon terhadap rangsangan nyeri. Aktivitas *On Cell* dan *Off Cell* diatur oleh agonist reseptor 5-HT, demikian juga NT yang

terlibat dalam analgesia jalur descending opioid adalah serotonin dari NRM (Nestler, 2001)

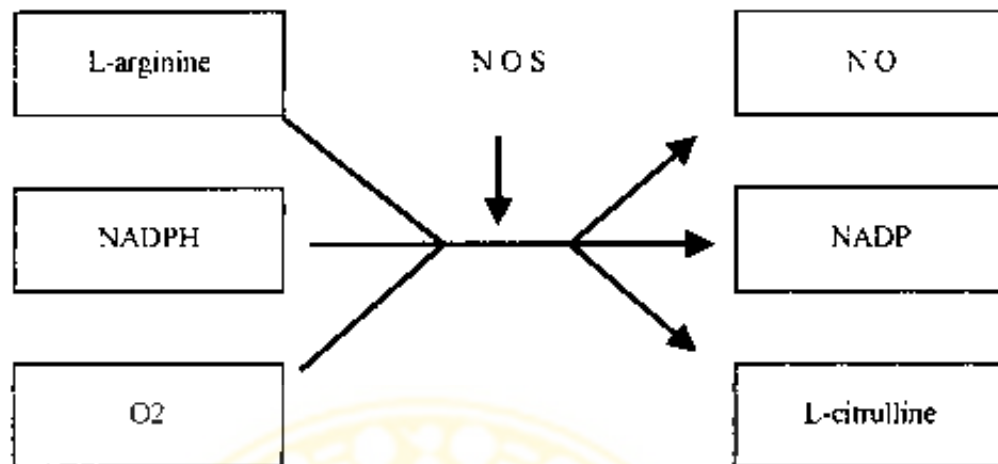
Off Cell banyak terlibat dalam sirkuit analgesik descending klasik dan glutamate berperan penting dalam menyampaikan informasi analgesik descending kedalam TNC/SDH. Didalam TNC/SDH, interneuron enkephalin nampaknya menghambat neuron traktus spinoalamikus dengan mengadakan kontak post sinap secara langsung. Bukti tidak langsung menunjukkan bahwa inhibisi oleh interneuron opioid terjadi juga di presinap. Selain enkephalin, dynorphin dapat juga melakukan inhibisi presinap TNC (Nestler et al., 2001).

Eksperimen binatang menunjukkan bahwa stimulus yang bersifat mengancam (*threatening*) yang diterima talamus dan kortek asosiasi diteruskan ke nukleus lateralis amigdala, selanjutnya ke nukleus sentral amigdala, dan dari sini menyebar ke beberapa tempat di otak seperti : (1) PAG, yang mengaktifkan jalur inhibisi nyeri descending hingga terjadi hipoalgesia; (2) hipotalamus bagian lateralis yang mengaktifkan sistim simpatis sehingga meningkatkan kewaspadaan; (3) PVN hipotalamus yang mengaktifkan sistim *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA), dengan pelepasan CRF, ACTH dan kortisol; (4) Noradrenergik (NA) locus ceruleus (LC), serotoninergik nukleus raphe dan dopaminergik *ventral tegmental area* (VTA) yang meningkatkan kewaspadaan. Gangguan sirkuit dapat menyebabkan kecemasan dan depresi (Nestler 2001).

## **2.7. PERAN NITRIC OXIDE (NO) DAN NITRIC OXIDE SYNTHASE (NOS)**

NO adalah molekul yang jangka hidupnya pendek (beberapa detik), berdifusi menembus membran dan bereaksi dengan bermacam-macam target.





Pengaturan yang tidak tepat n-NOS berdampak pada sejumlah kelainan neurologis. Trauma saraf akibat stroke atau neurotoksin tertentu menyebabkan lepasnya glutamat secara berlebihan (*glutamate excess*) yang menyebabkan neurotoksisitas melalui reseptor NMDA (Huang et al., 1998). Peranan NO dapat ditunjukkan secara jelas bila neuron yang dikultur dari tikus yang nNOS dihilangkan resistan terhadap toksisitas glutamate.

Sekali disintesis, NO berdifusi keluar sel dan bekerja secara lokal mempengaruhi sel-sel sekitarnya. Kerjanya terbatas secara lokal karena NO sangat tidak stabil dengan paruh waktu hidup (*half-life*) hanya beberapa detik (Cooper, 1997). NO berdifusi ke neuron pre sinap untuk meningkatkan pelepasan NT termasuk glutamat. Glutamat yang dilepaskan pada akhirnya meningkatkan kadar NO dan dengan demikian terjadilah lingkaran setan (Nestler et al., 2001).

Percobaan binatang diketahui bahwa NO terlibat dalam perkembangan sensitisasi sentral (Meller et al., 1993) dan neurotransmitter (NT) penting pada jalur nyeri yang ada didalam medula spinalis dan sensitisasi jalur ini disebabkan oleh aktivasi NOS (Haley et al, 1992). Temuan ini ditunjang oleh penelitian

binatang dengan nyeri persisten yang menunjukkan bahwa inhibitor NOS mengurangi sensitivitas SDH yang di-induksi oleh input nyeri perifer berkelanjutan (Mao et al., 1997), dan penelitian Ashina menunjukkan bahwa terapi  $L$ -NMMA dapat mengurangi intensitas NK secara bermakna pada penderita NKTTK (Ashina et al., 1999-b). Nitrit dan nitrat plasma dapat digunakan sebagai indeks dari NO plasma, dimana pengukuran kuantitatif dari keduanya didasarkan pada reaksi "Griess" (Totan et al., 2001).

## 2.8. MODULASI PSIKOLOGIS DARI NYERI

Secara umum disepakati bahwa faktor psikologis mempengaruhi pengalaman nyeri. Diagram dibawah ini menggambarkan interaksi antara faktor psikologis dan nyeri yang dikembangkan Drummond dkk sebagai berikut :



Sesuai dengan model ini keadaan emosional negatif seperti kecemasan dan depresi mempertinggi *distres* yang terkait dengan nyeri, yang pada gilirannya mempengaruhi intensitas nyeri dan memiliki pengaruh pada respon perilaku. Nyeri bekerja pada tingkat fisiologis (stimulasi nosiseptor, proses biokimia, sirkuit modulasi nyeri eksitasi dan inhibisi), tingkat perilaku (aktivitas verbal dan

fisik) dan tingkat subyektif (anggapan dan perasaan). Dan terbukti bahwa tingkat-tingkat ini tidak berdiri sendiri namun ada interaksi kuat antara satu faktor dengan lainnya. (Drummond et al, 2000).

## 2.9. STRES, DEPRESI DAN KECEMASAN SEBAGAI FAKTOR NKTT

Wittrock dan Meyer mengembangkan suatu model interaksi antara stres dan NK dan menambahkan peranan dari nyeri itu sendiri dalam pengalaman NK terutama bila sifatnya kronik dan sering kambuh. Dari penelitian tersebut disimpulkan bahwa penderita NKTT : (1) lebih sering terpapar stres; (2) lebih sering menilai sesuatu sebagai stres; (3) menunjukkan reaksi fisiologis meningkat terhadap stres; (4) memiliki sensitivitas meningkat terhadap nyeri dan/atau menurunnya ambang nyeri; (5) memiliki reaksi coping tidak tepat terhadap stres yang malah meningkatkan dampaknya (Andrasik et al, 2000).

Menurut teori psikologis, nyeri dapat dianggap sebagai solusi bagi suatu konflik tanpa sadar (*unconscious conflict*) dalam diri individu. Dengan menunjukkan keluhan nyeri, seseorang bisa merasa puas terhadap adanya impuls-impul dalam dirinya (Andrasik et al, 2000). Oelkers-Ax menyebut NK sebagai keluhan somatik berulang (Oelkers-Ax et al, 2002). Intensitas NK meningkat dengan adanya stres psikologis. Test psikologis menunjukkan adanya tingkat kecemasan dan depresi pada NKTT. Stres psikologis atau gangguan psikiatri tercatat pada 85% penderita NKTT, dimana prevalensi kecemasan ditemukan sebanyak 52.5% dan depresi 36.4% (Puca et al, 1999). Namun demikian proporsi kecemasan, depresi dan *somatoform* cukup bervariasi secara signifikan pada penelitian-penelitian lainnya (Andrasik et al, 2000).

Emosi atau *affect* adalah respon dari tubuh terhadap stimulus/stresor dari eksternal (lingkungan) dan internal (dalam tubuh) yang penting dalam mempertahankan homeostasis. Secara umum emosi dibagi 2 yaitu, emosi positif (rasa aman, puas, bahagia) dan emosi negatif (rasa takut, cemas, depresi) (Nestler, 2000). Beberapa lokasi otak yang memproses emosi adalah sistim limbik yang terdiri atas amigdala dan hipokampus, kortek prefrontal, kortek sensoris, kortek asosiasi, kortek insular, talamus dan hipotalamus, *bed nucleus stria terminalis* (BNST) dan *ventral striatum* (Messlinger et al, 2000; Nestler 2001).

Menurut gejalanya, kecemasan dibagi 5 kelompok, yaitu : (1) *Panic disorder*, (2) *Generalized Anxiety Disorder (GAD)*, (3) *Post Traumatic Stress Disorder (PTSD)*, (4) *Simple Phobia* dan (5) *Social Phobia*, sedang depresi dibagi dua, unipolar dan bipolar (Nestler 2001).

Pada banyak penderita, PTSD atau kecemasan bisa berkembang menjadi depresi berat, sedang dilain pihak penderita depresi berat juga mengalami kecemasan berat. Selain itu ketakutan, kecemasan dan depresi dapat terjadi pada seseorang dalam waktu bersamaan, hal ini karena adanya saling tumpang tindih (*overlapping*) antara sistim neuron yang mengatur ketakutan, kecemasan dan depresi. Yang menarik adalah, baik kecemasan maupun depresi dapat diobati secara efektif dengan obat-obatan golongan *Selective Serotonine Reuptake Inhibitor* (SSRI) dan *Mono Amine Oxidase Inhibitor* (MAOI) (Nestler 2001).

## 2.10. KETERKAITAN NEUROTRANSMITER PADA STRES, DEPRESI, KECEMASAN DAN NYERI KEPALA

Pada penderita kecemasan, abnormalitas GABA di kortek serebri bersifat menyeluruh, dan daerah yang secara tradisional dikaitkan dengan kecemasan karena stres adalah kortek frontalis (Malizia et al, 1998). Abnormalitas fungsi neuron GABA memberi kontribusi terhadap patogenesis gangguan panik pada manusia (Goddard et al, 2004). Dengan teknik pengukuran *proton magnetic resonance spectroscopic* (1H-MRS), pada penderita panik ditemukan kadar GABA kortek oksipital lebih rendah daripada normal, dan gangguan metabolisme GABA ini disebabkan oleh disfungsi enzim (Goddard et al, 2001; Goddard et al, 2004). sedang dengan teknik pemeriksaan *neuroreceptor imaging*, ditemukan menurunnya kadar *benzodiazepine receptor binding* atau afinitasnya pada kortek serebri dan hipokampus (Bremner et al, 2000; Bremner et al, 2000-A). Demikian pula pada penderita dengan gangguan depresi bipolar, ternyata kadar GABA kortek frontalis lebih rendah daripada subyek sehat (Wang et al, 2002).

Stres kronis menyebabkan penurunan ekspresi subunit reseptor GABA- $\alpha$ -5 dan GABA- $\alpha$ - $\delta$ , *input* neuron yang masuk ke PVN hipotalamus, yang sebelumnya terkait depresi pada manusia. Perubahan GABAergik ini juga bisa terjadi karena perubahan regulasi transkripsi subunit reseptor GABA spesifik neuron lainnya di PVN.

Sebagai respon terhadap stres, maka terjadi aktivasi proyeksi glutamatergik ke struktur limbik seperti amigdala dan struktur batang otak seperti *nucleus tractus solitarius* (NTS) (Mathew et al, 2001). Kecemasan dan depresi tertentu dapat mengganggu regulasi sistim HPA, dengan meningkatkan produksi dan

sekresi CRF. Bukti preklinik menunjukkan bahwa glutamate memainkan peranan penting dalam regulasi sistim HPA (Mathew et al, 2001).

Karena terapi kronis *antidepressant* memiliki dampak signifikan pada fungsi reseptor NMDA, maka antagonis reseptor NMDA dapat berfungsi sebagai *antidepressants* (Mathew et al, 2001). Antagonis glutamate dapat meningkatkan mood pada penderita dengan kelainan mood dan kecemasan. Modulator sistim HPA, yaitu antogonis glutamate dapat meningkatkan faktor neurotropik pada daerah otak yang mengatur afektif dan kecemasan (Mathew et al, 2001). Aktivitas glutamate pada fiber C postsinap TNC dapat meningkatkan sintesis NOS (Forstermann et al, 1998; Nestler et al., 2001), sedang inhibitor NOS dapat mengurangi intensitas NK secara bermakna pada penderita NKTTK (Ashina et al., 1999; Ashina, 2002).

Pada penderita depresi (*major depressive disorder*) dan kecemasan (*generalized anxiety disorder*) ditemukan adanya hiperkortisolemia dan penurunan kadar serotonin yang signifikan (Tafet, et al, 2001). Lebih dari 50% penderita NKTTK menggunakan obat anti nyeri kepala secara berlebihan dan tidak tepat (*overused and abused medication*). (Takase, 2004; Relja et al, 2004). Pada penderita NKTTK, ditemukan penurunan 5-HT platelet (Srikiatkachorn, 2001; Sarchielli et al, 2002) dan penurununan kadar 5-HT dan densitas reseptor 5-HT<sub>2A</sub> kortek serebri (Srikiatkachorn, 2001). Penurunan kadar 5-HT platelet ini lebih bermakna pada penderita NKTTK dengan penggunaan analgetik berlebihan (Srikiatkachorn, 2001; Sarchielli et al. 2002). Pemeriksaan genetik penderita NKTTK dengan demensi *harm avoidance* (HA), ditemukan banyaknya frekuensi berlebihan *short allele* dari genotip *5-HTT-gene-linked polymorphic*

*region* (5-HTTLPR). hal ini menunjukkan bahwa 5-HT terlibat dalam NKTTK dan 5-HTTLPR adalah salah satu faktor genetik yang menunjang (Park et al, 2004)

Semua signal masuk yang terkait stres mengalami integrasi didalam neuron parvoselular PVN, dimana aktivitas PVN ini dapat merangsang atau menghambat sekresi CRF dan AVP. Termasuk kedalam signal ini adalah signal inhibisi dari hipokampus dan signal eksitasi dari amygdala. Signal masuk NA dari batang otak, misalnya yang berasal dari locus ceruleus, dianggap berperan menyampaikan informasi yang terkait dengan stres kepada PVN (Chesnokova et al., 2002). Stres kronis dapat menurunkan modulasi adrenergik di berbagai bagian otak seperti hipotalamus (Miyahara et al, 1999), amigdala (Braga et al., 2004), LC (Featherby et al., 2004), batang otak dan kortek serebri (Jasmin et al, 2003). Pada manusia gangguan sistim adrenergik terkait dengan gangguan psikis (Chesnokova et al., 2002), PTSD (Geraciotti et al, 2001), depresi dan kecemasan (Lake et al, 2002; Saper et al, 2002).

Stres terkait erat dengan sistim opioid endogen yang melakukan modulasi pada sistim limbik yang mengatur respon perilaku dan sistim HPA yang mengatur respon endokrin (Drolet et al, 2001). Aktivitas sistim HPA yang berkelanjutan akibat stres kronis pada akhirnya menurunkan aktivitas sistim opioid endogen (Pohorecky et al. 1999).

## BAB 3

### KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

#### 3.1. EKSITASI NEURON TNC

Stres miofasial perikranial yang berkepanjangan dapat memicu aktivasi berulang fiber C aferen nervus trigeminus, dimana nosisepsi jaringan miofasial memainkan peranan penting dalam patofisiologi NKTTK (Miller et al., 1996). Ketegangan kronis dari otot-otot kepala, leher dan bahu memiliki peranan kunci dalam memulai nyeri kepala jenis ini (Bendtsen, 2000).

Sekali fiber C perifer diaktivasi, mengakibatkan lepasnya NT eksitasi glutamat dari terminal sentral pada lamina superfisial TNC akibat aktivasi auto r-NMDA presinap. Lepasnya glutamat ini dapat di-inhibisi oleh reseptor NT inhibitori yang juga ada di neuron pre sinap, misalnya reseptor opioid  $\mu$ , GABA (gama amino butyric acid), adenosin (A1) yang bekerja mengurangi lepasnya glutamat, namun pada aktivasi jangka panjang NT inhibitor ini tidak mampu meng-inhibisi lepasnya glutamat. Aktivasi berulang fiber C menghasilkan perubahan jangka panjang eksitabilitas neuron TNC melalui 2 mekanisme berbeda, yang mana keduanya menyebabkan peningkatan kalsium intraselluler neuron post sinap (Miller et al., 1996). Aksi potensial membran post sinap karena lepasnya glutamat pre sinap ini dapat mengaktifkan reseptor glutamat NMDA post sinap (Storer et al., 1999), yang dalam keadaan fisiologis disumbat oleh ion  $Mg^{2+}$  ekstra neuron sehingga mencegah masuknya ion kalsium melalui saluran NMDA, sehingga menjaga keadaan repolarisasi membran post sinap (Antonov et al., 1999)



Bila terjadi aksi potensial membran, maka afinitas  $Mg^{2+}$  pada tempat ikatannya di r-NMDA berkurang, sehingga blokade menjadi tidak lagi efektif, selain itu adanya potensial aksi ini akan melemparkan  $Mg^{2+}$  dari tempat ikatannya, sehingga sumbatannya terbuka dengan akibat selanjutnya  $Ca^{2+}$  dengan leluasa masuk kedalam sel neuron. Untuk melepaskan  $Mg^{2+}$  dari tempat ikatannya pada r-NMDA diperlukan adanya stimulasi berulang (Nestler et al., 2001). Potensial sinap lambat ini bertanggung jawab terhadap terjadinya *windup* (meningkatnya respon secara progresif yang dibangkitkan oleh adanya input berulang) fiber C akibat sumasi aliran sinaptik lambat non linear karena meningkatnya aktivitas r-NMDA setelah kehilangan blokade ion magnesium (Baranauskas et al., 1998).

Aksi potensial membran post sinap karena lepasnya glutamat pre sinap ini dapat mengaktifkan reseptor glutamat metabotropik, mGLUR (Cutrer, 2001). Aktivasi semacam ini terjadi akibat reseptor metabotropik yang berpasangan dengan *G Protein-q* mengaktifkan PLC yang memecah PI menjadi IP3 dan DAG. IP3 merangsang pelepasan kalsium dari penyimpanan intraseluler (Baranauskas et al., 1998; Nestler et al., 2001).

Dengan demikian kadar  $Ca^{2+}$  intraseluler semakin meningkat. Disisi lain peningkatan kadar  $Ca^{2+}$  intraseluler bersamaan dengan *Ca^{2+}*-binding protein *calmodulin* mengaktifkan NOS (Forstermann, 1998), sedang bersama DAG,  $Ca^{2+}$  mengaktifkan protein kinase C (PKC) (Nestler et al., 2001). Aktivasi NOS menyebabkan pelepasan NO yang bekerja sebagai signal *retrograde* dari neuron post sinap ke pre sinap, mengaktifkan guanylyl cyclase dan menghasilkan cyclic guanosine monophosphate (cGMP) cGMP yang terjadi meningkatkan pelepasan

glutamate presinap semakin meningkat (Zorumski et al., 1993). Meningkatnya NO memacu pengeluaran glutamat oleh neuron presinap yang pada gilirannya NO yang terbentuk post sinap karena stimulasi glutamat secara *retrograde* kembali meningkatkan pengeluaran glutamat oleh neuron pre sinap. Dengan demikian terjadilah lingkaran setan yang semakin meningkatkan eksitabilitas neuron post sinap (Hemmens et al., 1998; Nestler et al., 2001).

PKC mem-fosforilasi protein yang terikat membran (membrane-bound proteins) termasuk residu serine dan threonine pada reseptor NMDA. Fosforilasi mengubah sifat r-NMDA sehingga blokade  $Mg^{2+}$  pada r-NMDA menghilang dan sensitivitas neuron post sinap menjadi sangat meningkat akibat berkurangnya daya plastisitas neuron post sinap (Baranauskas et al., 1998; Nestler et al., 2001).

Semua proses diatas pada akhirnya menyebabkan sensitivitas neuron post sinap semakin meningkat, impuls nyeri ke otak semakin meningkat dan timbulah NKTTK (Cutrer, 2001).

### 3.2. PERUBAHAN MODULASI INHIBISI NEURON TNC

Stres fisik maupun stres psikologis yang kronis dapat menyebabkan perubahan NT otak (Nestler, 2000), dimana disatu pihak perubahan ini memicu terjadinya NKTTK (Russell et al., 1999; Lanzi et al, 2001; Hovanitz et al, 2002), sedang dilain pihak dapat memicu terjadinya kecemasan (Mathew et al, 2001; Matta et al, 2003) dan depresi (Hovanitz et al, 2002; Matta et al, 2003).

Stres kronis dapat :

1. Menurunkan aktivitas GABA-ergik (Kash. et al, 1999; Kaneko et al, 2000; Stork et al. 2000; Berretta et al, 2001; Orchinik et al, 2001; Goddard et al,

- 2004). menyebabkan dis-inhibisi sistim HPA, memicu kecemasan (Kash et al, 1999) dan ketakutan pada tikus (Kaneko et al, 2000, Stork et al, 2000), pada manusia mendasari timbulnya gangguan panik, kecemasan (Goddard et al, 2004) dan depresi (Verkuyf et al, 2004) dan menimbulkan sensitisasi sentral TNC/MDH (Sandkuhler et al, 2000).
2. Meningkatkan aktivitas glutaminergik (Makatsori et al, 2003; Fontella et al, 2004; Pan et al, 2004), meningkatkan aktivitas sistim HPA, memicu perilaku adiktif (Makatsori et al, 2003), memicu terjadinya sensitisasi sentral TNC (Bendtsen, 2000; Burstein et al, 2000; Messlinger et al, 2000; Ashina et al, 2004).
  3. Menurunkan aktivitas serotoninerjik (McKittrick, et al, 2000; Takahashi et al, 2000; Vazquez, et al, 2000; Bianchi, et al, 2003; Dremencov et al, 2003; Liu et al, 2003; Kosten, et al, 2004), meningkatkan sekresi CRH, ACTH dan kortisol (Dremencov, et al, 2003; Hanley et al, 2003), memicu depresi (Nestler et al, 2001; Ossowska, et al, 2002), memicu kecemasan (Chaouloff, 2000; Hanley et al, 2003), memicu depresi (Hanley et al, 2003; Grippo et al, 2004), memicu terjadinya sensitisasi sentral TNC (Bendtsen et al, 2000; Cutrer, 2001; Srikiatkachorn, 2001; Raincro et al, 2002; Sarchielli et al, 2002).
  4. Menurunkan aktivitas adrenergik (Miyahara et al, 1999, Chalothorn et al, 2002; Jasmin et al, 2003; Braga et al, 2004; Featherby et al, 2004), meningkatkan aktivitas CRF dan kortisol (Tanaka et al, 2000; Chalothorn et al, 2002; Braga et al, 2004, Xu et al, 2004), menyebabkan dis-inhibisi GABA (Kawaguchi et al, 1998; Braga et al, 2004), memicu gangguan psikis

(Pitka'nen, 2000; Berretta et al, 2001; Nestler et al, 2001; Chesnokova et al, 2002; Braga et al, 2004), depresi dan kecemasan (Lake et al, 2002; Saper et al, 2002), meningkatkan eksitasi neuron postsinap TNC (Messlinger et al, 2000; Sandkuhler et al, 2000; Cutrer, 2001; Nestler et al, 2001).

5. Menurunkan aktivitas sistim opioid endogen (Pohorecky et al, 1999; Drolet et al, 2001; Houshyar et al, 2003), memicu gangguan emosional dan afektif (Drolet et al, 2001; Valentino et al, 2001), mengaktifkan sistim HPA (Valentino et al, 2001), meningkatkan eksitabilitas dan sensitisasi sentral TNC (Messlinger et al, 2000, Sandkuhler et al, 2000; Cutrer, 2001; Nestler et al, 2001).

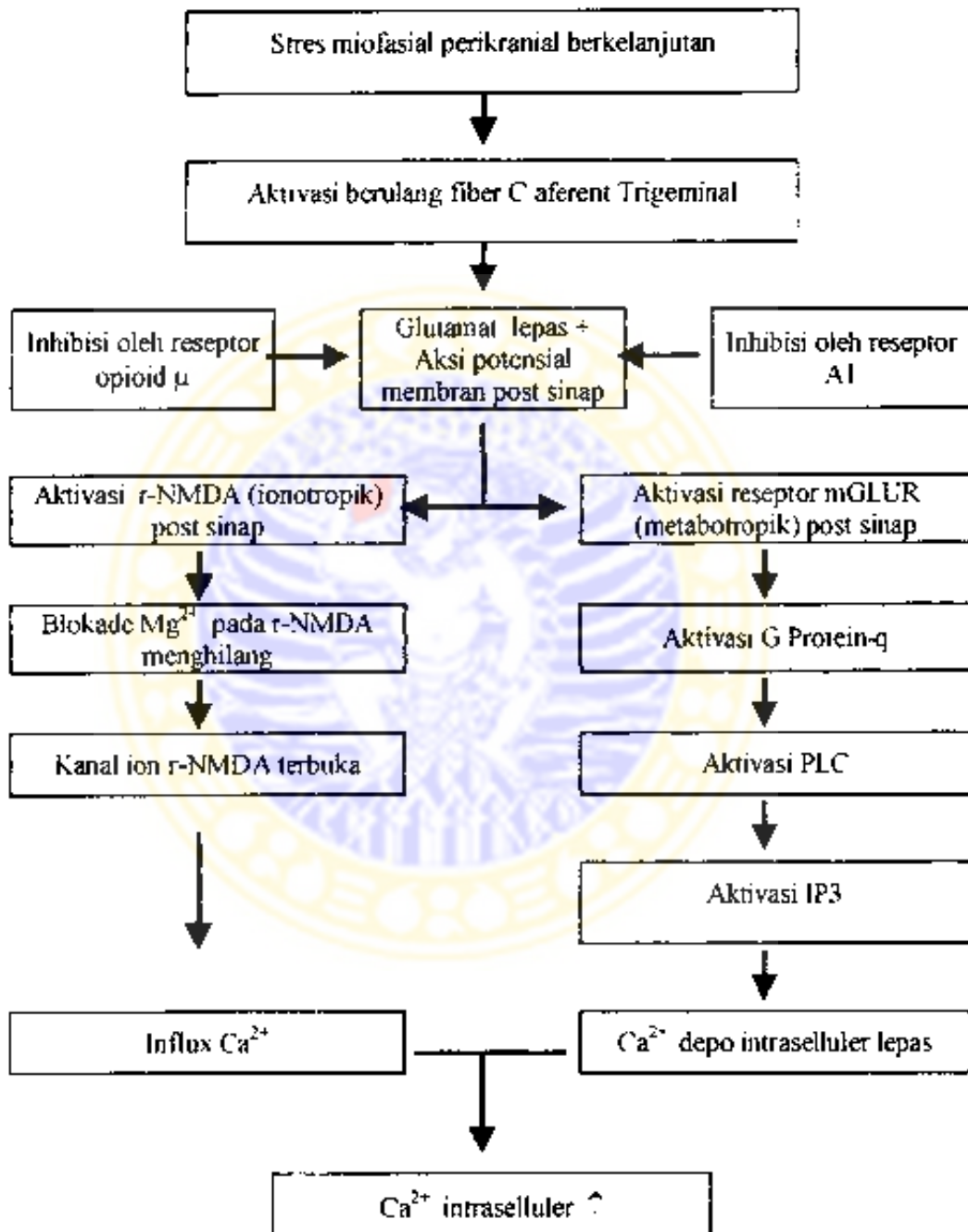
Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa bahwa stres kronis dapat : (1) menurunkan aktivitas GABA-ergik, serotoninergik, adrenergik, sistim opioid endogen, (2) menaikkan aktivitas glutaminergik, (3) meningkatkan aktivitas sistim HPA, (4) memicu terjadinya kecemasan, (5) memicu terjadinya depresi, (6) meningkatkan sensitisasi sentral TNC yang menyebabkan NKTTK.

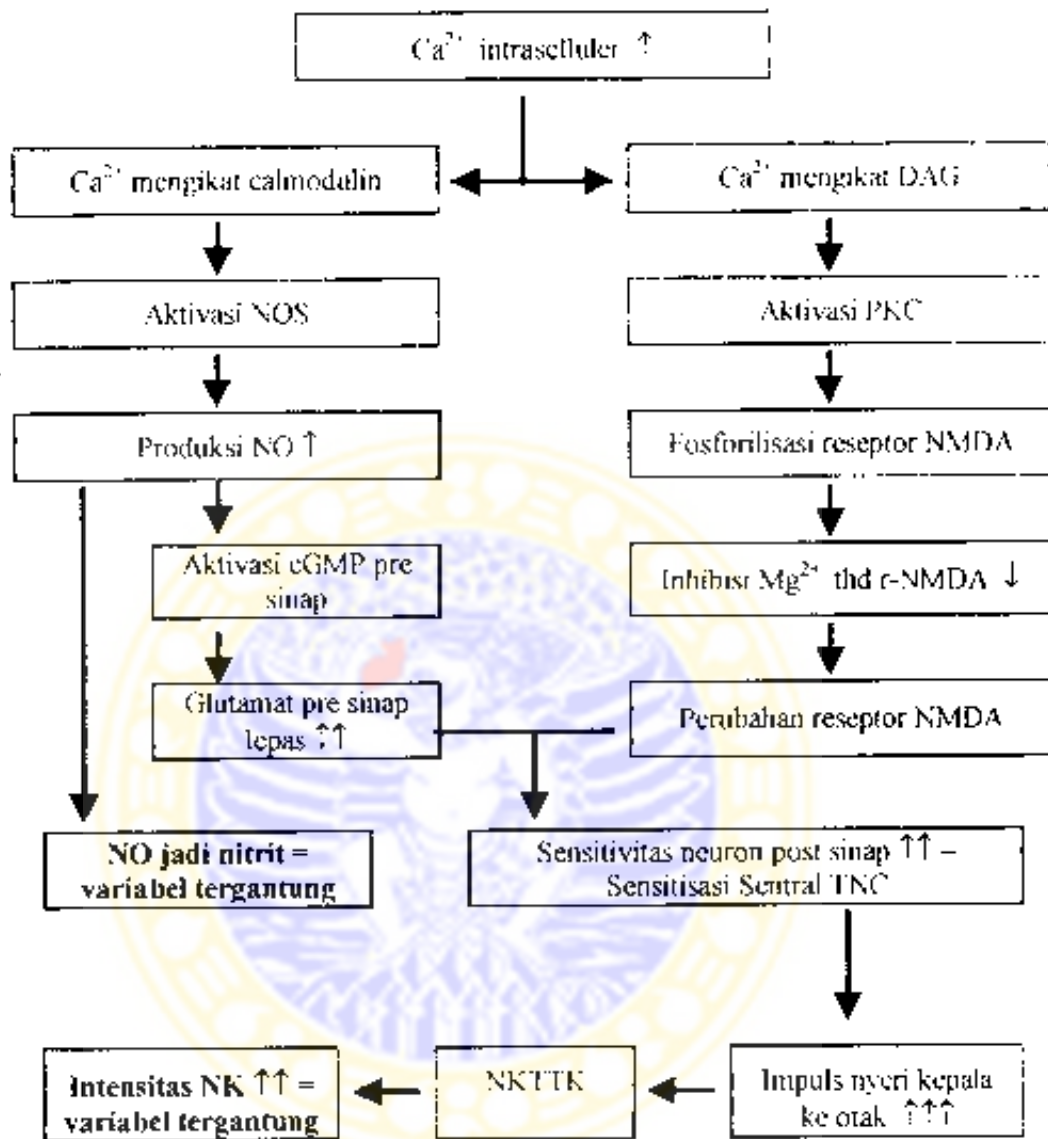
Dengan kata lain dapat dikatakan bahwa NKTTK terjadi karena adanya ketidak seimbangan antara eksitasi dan inhibisi yang terjadi ditingkat TNC, dimana terjadi kenaikan eksitasi karena pengaruh stres miofasial kronis dan penurunan inhibisi karena pengaruh stres psikologis, kecemasan dan depresi. Ironisnya meningkatnya intensitas nyeri kepala sebagai akibat adanya SS TNC pada NKTTK, pada gilirannya merupakan faktor bagi terjadinya stres psikologis berkelanjutan (Andrasik et al, 2000; Drummond et al, 2000; Holroyd et al, 2003), dengan demikian terjadilah semacam lingkaran setan.

Dengan demikian bisa disimpulkan bahwa : (1) tingginya kadar nitrit, (2) naiknya tingkat intensitas nyeri kepala, (3) naiknya tingkat stres psikologis, (4) naiknya tingkat depresi dan (5) naiknya tingkat kecemasan, memiliki peran penting dalam mekanisme terjadinya sensitisasi sentral TNC pada NKITK.

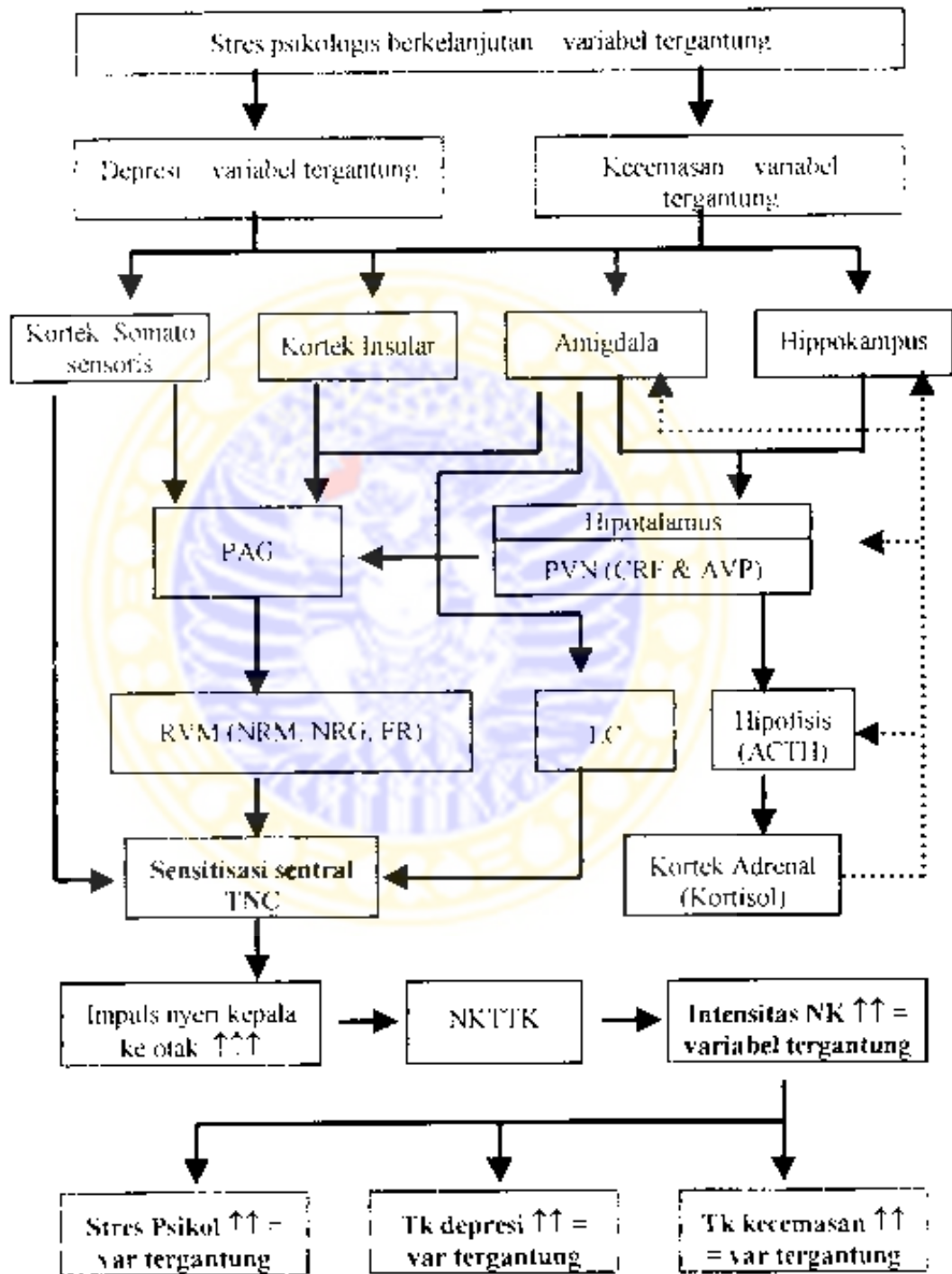


### 3.3. IKTISAR KERANGKA KONSEPTUAL (EKSITASI NEURON TNC)





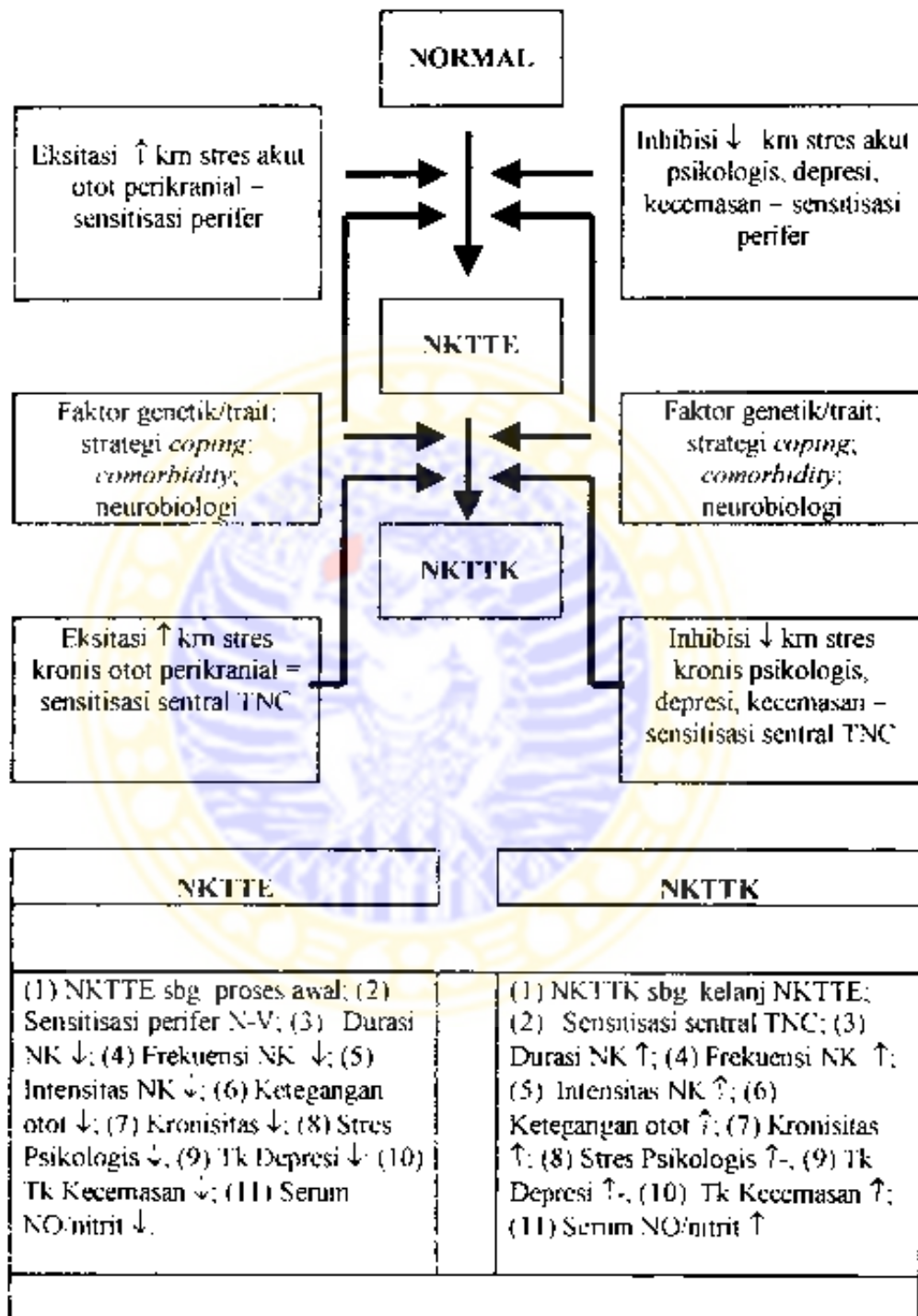
3.4. IKHTISAR KERANGKA KONSEPTUAL (INHIBISI NEURON TNC)



Keterangan : garis dengan panah kontinu = stimulasi, sedang garis dengan panah putus-putus = inhibisi



3.5. RINGKASAN ALUR PIKIR KERANGKA KONSEP DISERTASI



**PERUBAHAN SS-TNC berupa :**

Perubahan plastisitas neuron : (1) fenomena WINDUP; (2) *expansion of receptive field size*, (3) ambang nyeri TNC turun = hyperalgesia; (4) *recruitment of inputs from normally non-nociceptive fiber*; (5) respon terhadap stimulus *supra-threshold* (yang dalam keadaan normal tidak menyebabkan nyeri) = allodynia

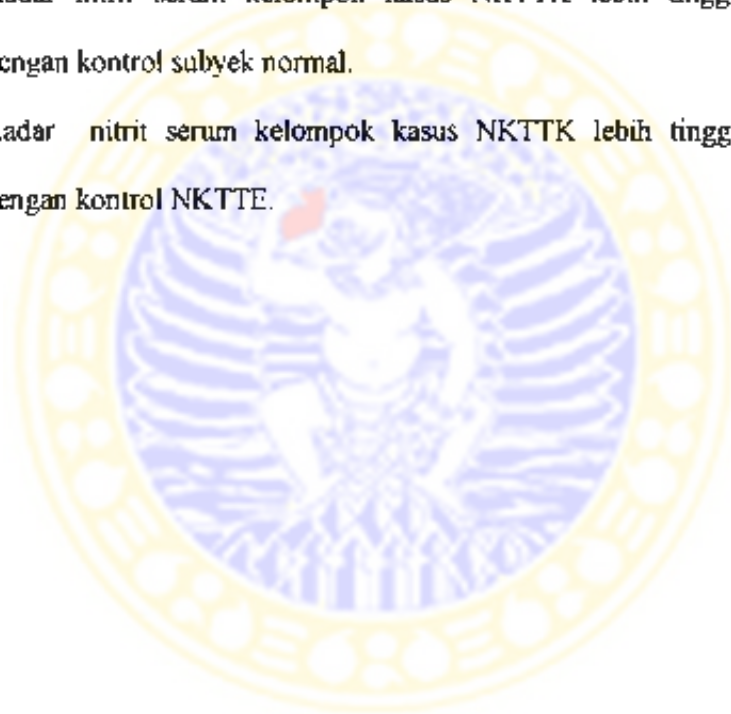
Perubahan neurobiologi neuron : (1) Aktivitas GABA turun, glutamate naik, serotonin turun, noradrenalin turun, opioid turun.

### **3.6. HIPOTESIS PENELITIAN**

Bertolak dari latar belakang masalah, kajian masalah, tinjauan pustaka dan kerangka konseptual, maka hipotesis penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut :

1. Intensitas nyeri kepala kelompok kasus NKTTK lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol subyek normal.
2. Intensitas nyeri kepala kelompok kasus NKTTK lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol NKTTE.
3. Tingkat stres psikologis kelompok kasus NKTTK lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol subyek normal.
4. Tingkat stres psikologis kelompok kasus NKTTK lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol NKTTE.
5. Tingkat depresi kelompok kasus NKTTK lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol subyek normal.

6. Tingkat depresi kelompok kasus NKTTK lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol NKTTE.
7. Tingkat kecemasan kelompok kasus NKTTK lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol subyek normal.
8. Tingkat kecemasan kelompok kasus NKTTK lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol NKTTE.
9. Kadar nitrit serum kelompok kasus NKTTK lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol subyek normal.
10. Kadar nitrit serum kelompok kasus NKTTK lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol NKTTE.



## **BAB 4**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1. JENIS PENELITIAN**

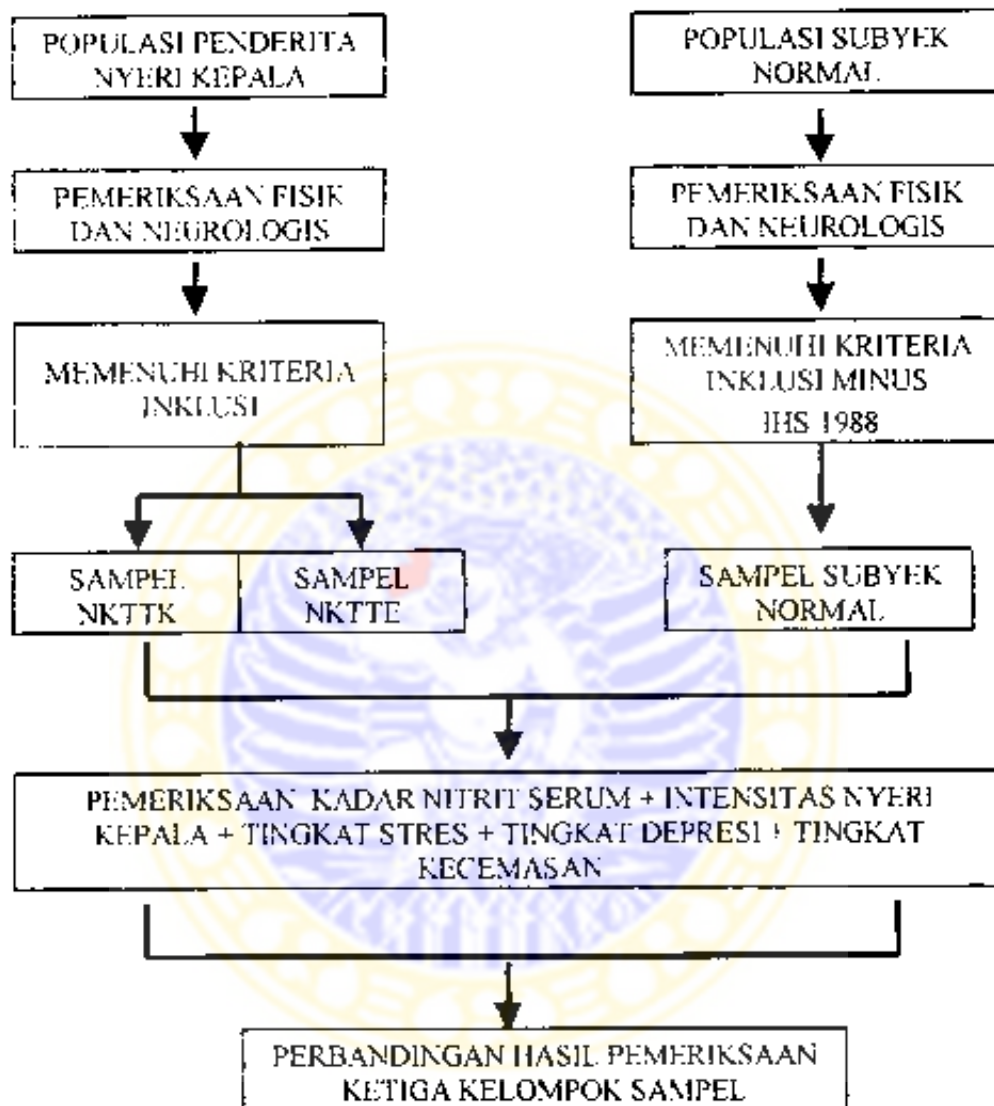
Jenis penelitian yang dilakukan bersifat observasional analitik dengan menggunakan subyek NKTTK sebagai subyek penelitian. Penelitian ini dimaksudkan untuk membuktikan adanya perbedaan kadar nitrit serum, intensitas nyeri kepala, tingkat stres psikologis, tingkat depresi dan tingkat kecemasan pada subyek NKTTK, NKTTE dan subyek normal

#### **4.2. RANCANGAN PENELITIAN**

Rancangan yang dipakai adalah : *cross sectional study*. Rancangan ini dipilih karena dianggap sesuai dengan masalah yang diteliti serta tujuan yang hendak dicapai. Kelompok yang dibandingkan adalah subyek NKTTK sebagai kelompok kasus, sedang kelompok kontrol ada 2 macam, yaitu kelompok kontrol NKTTE dan kelompok kontrol subyek normal.

Maksud dari pemakaian kedua kelompok kontrol tersebut yaitu : (1) kelompok kontrol subyek normal adalah mewakili keadaan subyek pada saat dalam keadaan normal sedang, (2) kontrol NKTTE adalah mewakili keadaan pada saat NKTT namun belum mencapai tahap NKTTK.

### 4.3. KERANGKA OPERASIONAL PENELITIAN



#### KETERANGAN :

- Pada penderita yang datang dengan keluhan nyeri kepala dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan neurologis (lampiran-2)
- Diagnosis NKTTK dan NKTTE didasarkan pada kriteria diagnosis IHS (lampiran-1)

- Sampel subyek normal adalah yang memenuhi kriteria inklusi minus diagnosis NKTT.
- Dari ketiga kelompok tersebut dilakukan pemeriksaan nitrit serum, tingkat intensitas nyeri kepala, tingkat stres psikologis, tingkat depresi dan tingkat kecemasan yang kemudian hasilnya dibandingkan.

#### **4.4. LOKASI DAN WAKTU PENELITIAN**

Penelitian dilakukan dengan mengambil kelompok kasus NKTTK dan kelompok kontrol NKTTE di Poliklinik Ilmu Penyakit Saraf RSUD Dr. Soetomo. Untuk memperbesar jumlah sampel, maka selain Poliklinik Ilmu Penyakit Saraf RSUD Dr. Soetomo, sampel juga diambil dari poliklinik Ilmu Penyakit Saraf Rumah Sakit Adi Husada Undaan Wetan Surabaya dan praktek pribadi.

Jangka waktu penelitian dilaksanakan selama 15 bulan sejak bulan Februari 2004 s/d April 2005..

#### **4.5. POPULASI DAN SAMPEL**

Populasi dan sampel yang dimaksud dalam penelitian ini adalah populasi penderita NKTTK dan NKTTE yang berobat jalan di : Poliklinik Ilmu Penyakit Saraf RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Poliklinik Ilmu Penyakit Saraf Rumah Sakit Adi Husada Undaan Wetan Surabaya dan praktek pribadi.

Populasi dan sampel kelompok kontrol subyek normal adalah populasi dan sampel dari subyek yang melakukan check up kesehatan di Laboratorium Mexis Ultra Medika Jl Nias 26 Surabaya, yaitu Tenaga Kerja Indonesia (TKI) yang mau

berangkat kerja ke Luar Negeri dan dinyatakan normal/sehat oleh dokter pemeriksa.

#### 4.6. BESAR SAMPEL

Besar sampel pada penelitian ini ditentukan dengan rumus berikut : (Pudjirahardjo et al, 1992)

$$N = \frac{[z_{\alpha} \sqrt{2p(1-p)} + z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1-p_2)^2}$$

**Keterangan :**

N = besar sampel

$z_{\alpha} = 1,96$ , yaitu nilai standard normal dengan  $\alpha = 5\%$

$z_{\beta} = 0,842$ , dengan  $\beta = 20\%$

p = adalah proporsi sampel =  $1/2 (p_1 + p_2)$

$p_1$  = besarnya kemungkinan kejadian kecemasan pada kelompok kasus = 0,40

$p_2$  = besarnya kemungkinan kejadian kecemasan pada pada kelompok kontrol = 0,10

sehingga besar sampel adalah = 28,29426873, yang dibulatkan menjadi 30

(Holroyd et al, 2002).

#### 4.7. VARIABEL PENELITIAN

Jenis variabel dalam penelitian dapat diklasifikasikan sebagai berikut :

1. Variabel bebas adalah subyek dengan gambaran klinik NKITK, NKITE dan subyek normal

2. Variabel tergantung adalah kadar nitrit serum, tingkat intensitas nyeri kepala, tingkat stres psikologis, tingkat depresi dan tingkat kecemasan.
3. Variabel kendali adalah ras dan jenis kelamin dari subyek penelitian
4. Variabel perancu adalah : glukose darah, jumlah leukosit, laju endap darah, hipertensi, diabetes mellitus dan pemakaian obat nitro gliserin.

#### 4.8. DEFINISI OPERASIONAL VARIABEL PENELITIAN

Definisi operasional variabel penelitian adalah sebagai berikut :

1. Diagnosis NKTTK dan NKTTE adalah gambaran klinik subyek nyeri kepala yang sesuai dengan kriteria klasifikasi IHS tahun 1988 (lampiran-1).
2. Kadar nitrit serum adalah pemeriksaan nitrit yang dilakukan secara kuantifikasi spectrophotometri dengan menggunakan reagen Griess. Metode ini mengukur kadar nitrit total sebagai akibat dari adanya konversi dari NO menjadi nitrit dan nitrat dan selanjutnya nitrat diubah menjadi nitrit (lampiran-4).
3. Intensitas nyeri kepala adalah keluhan tentang beratnya nyeri kepala yang diutarakan oleh subyek dan diukur dengan metode *visual analog scale* (VAS) (lampiran-5).
4. Tingkat stres psikologis diukur dengan daftar pertanyaan stres menurut Metode Holmes & Rahe (lampiran-6).
5. Tingkat depresi diukur dengan Skala Pengukuran Beck Depression Inventory (BDI) (lampiran-7)
6. Tingkat kecemasan diukur dengan dengan Skala Pengukuran Taylor Manifest Anxiety Scale (TMAS) (lampiran-8).



7. Jenis kelamin dan ras (suku Jawa) adalah variabel kendali.
8. Hipertensi apabila tekanan darah sistolik  $\geq$  160 mm Hg dan/atau tekanan darah diastolik  $\geq$  110 mm Hg
9. Riwayat diabetes mellitus positif bila gula darah acakpuasa  $\geq$  200 mg%.
10. Pemakaian obat Nitro gliserin bila subyek minum obat tersebut  $\leq$  1 minggu sebelum ditetapkan sebagai sampel penelitian.
11. Pemeriksaan laboratorium untuk : glukose darah, jumlah leukosit dan laju endap darah dilakukan sesuai metode standard.

#### 4.9. KRITERIA INKLUSI

Kreteria inklusi untuk kelompok kasus (NKTTK) dan kontrol-I (NKTTE) adalah mereka yang :

- Memenuhi kriteria klasifikasi IHS tahun 1988 (lampiran-1)
- Usia antara 18 – 50 tahun.
- Suku Bangsa Jawa
- Setuju mengisi dan menandatangani surat persetujuan (*informed consent*)

#### 4.10. KRITERIA EKSKLUSI

Untuk wanita subur tidak sedang mengalami menstruasi, telat bulan, kehamilan dan menyusui.

- Terdapat tanda dan keluhan sebagai berikut :

Post trauma kapitis. Stroke Meningitis dan Ensefalitis. Abses otak, Tumor otak dan Hidrosefalus Arteritis temporalis Trigeminal neuralgia Gangguan vertebra servikalis	Post lumbar punksi Hipertensi berat Gangguan refraksi mata tanpa koreksi Pilek/influenzae dan Sinusitis Otitis dan Mastoiditis Sakit gigi	Panas badan karena infeksi sistemik Peminum alkohol dan Pecandu narkoba. Karena berbagai hal tidak dapat menyelesaikan penelitian
---	--	---

Keterangan : Diskripsi Kriteria Eksklusi dapat dilihat di Lampiran-3

#### 4.11. PROSEDUR PENGAMBILAN DAN PENGUMPULAN DATA.

Penelitian ini dilakukan setelah mendapat ijin (Ethical Clearance) dari Panitia Kelaikan Etik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan RSUD Dr. Soetomo Surabaya (lampiran-9).

Semua subyek yang masuk dalam kriteria inklusi diberi penjelasan tentang tujuan, kegunaan dan resiko penelitian, kemudian diminta untuk mengikuti penelitian tanpa paksaan. Pada akhir penjelasan, subyek atau keluarga terdekat diminta membaca, bertanya tentang hal-hal yang belum dimengerti, dan bila sudah memahami dan menyetujui, selanjutnya diminta untuk menandatangani Surat Pernyataan Persetujuan Mengikuti Penelitian (Informed Consent) (lampiran-10).

Subyek yang telah menandatangani surat persetujuan, dicatat identitasnya dan karakteristiknya dalam formulir isian. Pengambilan data subyek penelitian, dilakukan oleh penulis dan dokter Program Pendidikan Dokter Spesialis-I (PPDS-1) yang dilatih untuk tugas penelitian tersebut, dengan langkah-langkah sebagai berikut :

- 1 Melakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan neurologis secara teliti.

2. **Prosedur pemilihan sampel untuk sampel kasus NKTTK, kontrol NKTTE dan dan subyek normal dilakukan sesuai kriteria inklusi**
3. **Sampel yang memenuhi sarat dicatat identitas dan semua data klinis yang diperlukan**
4. **Pengambilan darah tepi pada kelompok kasus NKTTK dan kontrol NKTTE dilakukan pada saat terjadinya serangan nyeri kepala, sedang pada kelompok kontrol subyek normal dilakukan pada saat ditetapkan sebagai subyek penelitian.**
5. **Pengambilan darah tepi dilakukan oleh petugas laboratorium yang ditunjuk.**
6. **Pemeriksaan gula darah, jumlah leukosit, laju endap darah segera dilakukan segera setelah pengambilan sampel darah.**
7. **Sampel untuk pemeriksaan nitrit disimpan dalam lemari es minus 20<sup>o</sup> C, pemeriksaan dilakukan setelah semua sampel terkumpul (pada akhir pengambilan data).**
8. **Pengukuran tingkat psikologis (stres, depresi dan kecemasan) dilakukan oleh Psikolog dari Seksi Psikologi Lab/SMF Ilmu Kesehatan Jiwa Fak Kedokteran Unair/RSUD Dr. Soetomo yang ditunjuk.**
9. **Semua hasil pencatatan dikumpulkan untuk selanjutnya dilakukan tabulasi data dan analisis statistik.**

#### **4.12. ANALISIS STATISTIK**

Setelah data dikumpulkan dan ditabulasi, maka dilakukan analisis statistik sebagai berikut :

1. Uji normalitas untuk mengetahui apakah sampel-sampel kelompok kasus NKTK, kontrol NKTTE dan kelompok subyek normal memiliki distribusi normal.
2. Anova (uji F) untuk membuktikan adanya perbedaan rata-rata (mean) dari parameter yang berdistribusi normal



## BAB 5 ANALISIS HASIL PENELITIAN

Table 5.1. Karakteristik sampel kelompok kasus NKTTK, kelompok kontrol NKTE dan kelompok kontrol subyek normal.

KELOMPOK	NKTTK	NKTE	NORMAL.
Jumlah	30	25	25
Wanita : pria	25 : 5	21 : 4	21 : 4
Rerata Umur	37,8	33,4	34,5
Rerata VAS	6,8	6	0
Rerata Stres	258,7	186,4	101,7
Rerata Depresi	20,1	15	8,6
Rerata Cemas	25,1	22,9	13
Rerata Nitrit	58	46,6	54,7

Tabel 5.2. Perbandingan Rerata Umur antara kelompok kasus NKTTK dan kelompok kontrol NKTTE.

KELOM POK	RERATA UMUR	P
NKTTK	37,8	0,137
NKTTE	33,4	

Rerata Umur kelompok kasus NKTTK (37,8 tahun) lebih tinggi dari kelompok kontrol NKTTE (33,4 tahun), namun perbedaannya tidak signifikan ( $p = 0,137$ )

Tabel 5.3. Perbandingan Rerata Umur antara kelompok kasus NKTTK dan kelompok kontrol Subyek Normal.

KELOM POK	RERATA UMUR	P
NKTTK	37,8	0,328
NORMAL	34,5	

Rerata Umur kelompok kasus NKTTK (37,8 tahun) lebih tinggi dari kelompok kontrol subyek normal (34,5 tahun), namun perbedaannya tidak signifikan ( $p = 0,328$ )

Tabel 5.4. Perbandingan Rerata Umur antara kelompok kasus NKTTE dan kelompok kontrol Subyek Normal.

KELOM POK	RERATA UMUR	P
NKTTE	33,4	0,883
NORMAL	34,5	

Rerata Umur kelompok kontrol NKTTE (33,4 tahun) lebih tinggi dari kelompok kontrol subyek normal (34,5 tahun), namun perbedaannya tidak signifikan ( $p = 0,883$ )

**Tabel 5.5. Perbandingan Rerata Vas antara kelompok kasus NKTTK dan kelompok kontrol NKTTE.**

KELOMPOK	RERATA VAS	P
NKTTK	6,8	0,014
NKTTE	6	

Rerata Vas kelompok kasus NKTTK (6,8) lebih tinggi dari kelompok kontrol NKTTE (6), dan perbedaannya signifikan ( $p = 0,014$ )

**Tabel 5.6. Perbandingan Rerata Stres antara kelompok kasus NKTTK dan kelompok kontrol NKTTE.**

KELOMPOK	RERATA STRES	P
NKTTK	258,7	0,019
NKTTE	186,4	

Rerata Stres kelompok kasus NKTTK (258,7) lebih tinggi dari kelompok kontrol NKTTE (186,4), dan perbedaannya signifikan ( $p = 0,019$ )

**Tabel 5.7.** Perbandingan Rerata Stres antara kelompok kasus NKTTK dan kelompok kontrol Subyek Normal.

KELOMPOK	RERATA STRES	P
NKTTK	258,7	0,000
NORMAL	101,7	

Rerata Stres kelompok kasus NKTTK (258,7) lebih tinggi dari kelompok kontrol Subyek Normal (101,7), dan perbedaannya signifikan ( $p = 0,000$ )

**Tabel 5.8.** Perbandingan Rerata Stres antara kelompok kasus NKTTE dan kelompok kontrol Subyek Normal.

KELOMPOK	RERATA STRES	P
NKTTE	186,4	0,007
NORMAL	101,7	

Rerata Stres kelompok kontrol NKTTE (186,4) lebih tinggi dari kelompok kontrol Subyek Normal (101,7), dan perbedaannya signifikan ( $p = 0,007$ )

**Tabel 5.9.** Perbandingan Rerata Depresi antara kelompok kasus NKTTK dan kelompok kontrol NKTTE.

KELOMPOK	RERATA DEPRESI	P
NKTTK	20,1	0,012
NKTTE	15	

Rerata Depresi kelompok kasus NKTTK (20,1) lebih tinggi dari kelompok kontrol NKTTE (15), dan perbedaannya signifikan ( $p = 0,012$ )



Tabel 5.10. Perbandingan Rerata Depresi antara kelompok kasus NKTTK dan kelompok kontrol Subyek Normal.

KELOMPOK	RERATA DEPRESI	P
NKTTK	20,1	0,000
NORMAL	8,6	

Rerata Depresi kelompok kasus NKTTK (20,1) lebih tinggi dari kelompok kontrol Subyek Normal (8,6), dan perbedaannya signifikan ( $p = 0,000$ )

Tabel 5.11. Perbandingan Rerata Depresi antara kelompok kasus NKTTTE dan kelompok kontrol Subyek Normal.

KELOMPOK	RERATA DEPRESI	P
NKTTTE	15	0,002
NORMAL	8,6	

Rerata Depresi kelompok kontrol NKTTTE (15) lebih tinggi dari kelompok kontrol Subyek Normal (8,6), dan perbedaannya signifikan ( $p = 0,002$ )

Tabel 5.12. Perbandingan Rerata Cemas antara kelompok kasus NKTTK dan kelompok kontrol NKTTTE.

KELOMPOK	RERATA CEMAS	P
NKTTK	25,1	0.403
NKTTTE	22,9	

Rerata Cemas kelompok kasus NKTTK (25,1) lebih tinggi dari kelompok kontrol NKTTTE (22,9), namun perbedaannya tidak signifikan ( $p = 0,403$ )

Tabel 5.13. Perbandingan Rerata Cemas antara kelompok kasus NKTTK dan kelompok kontrol Subyek Normal

KELOMPOK	RERATA CEMAS	P
NKTTK	25,1	0,000
NORMAL	13	

Rerata Cemas kelompok kasus NKTTK (25,1) lebih tinggi dari kelompok kontrol Subyek Normal (13), dan perbedaannya signifikan ( $p = 0,000$ )

Tabel 5.14. Perbandingan Rerata Cemas antara kelompok kasus NKTTK dan kelompok kontrol Subyek Normal.

KELOMPOK	RERATA CEMAS	P
NKTTK	22,9	0,000
NORMAL	13	

Rerata Cemas kelompok kontrol NKTTK (22,9) lebih tinggi dari kelompok kontrol Subyek Normal (13), dan perbedaannya signifikan ( $p = 0,000$ )

Tabel 5.15 Perbandingan Rerata Nitrit antara kelompok kasus NKTTK dan kelompok kontrol NKTTK.

KELOMPOK	RERATA NITRIT	P
NKTTK	58	0,541
NKTTK	46,6	

Rerata Nitrit kelompok kasus NKTTK (58) lebih tinggi dari kelompok kontrol NKTTK (46,6), namun perbedaannya tidak signifikan ( $p = 0,541$ )

Tabel 5.16. Perbandingan Rerata Nitrit antara kelompok kasus NKTTK dan kelompok kontrol Subyek Normal.

KELOMPOK	RERATA NITRIT	P
NKTTK	58	0,949
NORMAL	54,7	

Rerata Nitrit kelompok kasus NKTTK (58) lebih tinggi dari kelompok kontrol Subyek Normal (54,7), namun perbedaannya tidak signifikan ( $p = 0,949$ )

Tabel 5.17. Perbandingan Rerata Nitrit antara kelompok kasus NKTE dan kelompok kontrol Subyek Normal.

KELOMPOK	RERATA NITRIT	P
NKTE	46,6	0,752
NORMAL	54,7	

Rerata Nitrit kelompok kontrol NKTE (46,6) lebih rendah dari kelompok kontrol Subyek Normal (54,7), namun perbedaannya tidak signifikan ( $p = 0,752$ )

## BAB 6

### PEMBAHASAN

#### 6.1. METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat *observasional*, dilakukan dengan tujuan untuk menguji teori mekanisme sensitisasi sentral TNC yang mendasari patogenesis terjadinya NKTTK, dengan cara mengukur kadar nitrit serum, intensitas nyeri kepala, tingkat stres psikologis, tingkat depresi dan tingkat kecemasan kelompok kasus NKTTK sebagai parameter yang mempunyai peran terjadinya sensitisasi sentral TNC.

Dalam penelitian ini dipakai 2 kelompok kontrol, yaitu : kelompok kontrol subyek normal untuk mewakili keadaan kelompok kasus NKTTK pada waktu sedang dalam keadaan normal dan kelompok kontrol NKTTE untuk mewakili keadaan kelompok kasus NKTTK pada saat terjadinya NKTT namun belum sampai ketahap NKTTK. Pengambilan data pada kelompok kasus NKTTK dan kontrol NKTTE dilakukan pada saat terjadinya serangan nyeri kepala, sedang pada kelompok kontrol subyek normal, dilakukan pada saat sampel ditetapkan sebagai subyek penelitian.

Diagnosis NKTTK dan NKTTE didasarkan pada klasifikasi IHS tahun 1988 yang kemudian direvisi tahun 2004 (lampiran-1), sedang variabel tergantung dari penelitian ini adalah sebagai berikut : (1) kadar nitrit serum yang diperiksa secara *spectro-photometri* menggunakan reagen Griess, (2) intensitas nyeri kepala yang diukur dengan metode *visual analog scale* (VAS), (3) tingkat stres psikologis yang diukur dengan metode Holmes & Rahe, (4) tingkat depresi

diukur dengan Skala Beck Depression Inventory dan (5) tingkat kecemasan yang diukur dengan Skala Pengukuran Taylor Manifest Anxiety Scale (TMAS). Jenis kelamin dan ras (suku Jawa) adalah variabel yang dikendalikan. Untuk membuktikan adanya perbedaan rata-rata (mean) variabel dari ketiga sampel yang diteliti, dilakukan uji Anova (uji F) setelah diketahui bahwa ketiga sampel berdistribusi normal.

## 6.2. JENIS KELAMIN DAN UMUR

Pada sampel kelompok kasus NKTTK, ditemukan perbandingan antara wanita dan pria sama dengan 26 orang : 5 orang, atau 83% : 17%, yang mana hasil ini ditunjang oleh beberapa penelitian sebelumnya, dimana NKTTK lebih banyak ditemukan pada wanita dibanding pria (Wang et al, 2000; Chesterton et al, 2003). Perbandingan yang hampir sama ditemukan juga pada kelompok kontrol NKTTK dan subyek normal, yang mana hasil ini terjadi akibat pengambilan sampel secara matching. Penelitian tentang *chronic daily headache* (CDH), dimana NKTTK merupakan bagian terbesar (70%) dari CDH, ditemukan perbandingan antara wanita : pria = 5,6 : 1,8 (Wang et al, 2000). Walaupun hasilnya berbeda-beda, dari banyak penelitian disimpulkan bahwa angka kejadian NKTTK pada wanita lebih tinggi daripada pria (Wang et al, 2000; Chesterton et al, 2003). Meta-analisis dari beberapa penelitian berbasis populasi menunjukkan bahwa prevalensi antara wanita : pria = 1,3 : 1 (Rasmussen et al, 2000).

Banyak faktor yang mempengaruhi mengapa prevalensi NKTTK pada wanita lebih tinggi dari pria. Perbedaan persepsi dari gejala dan sensasi terhadap nyeri, perbedaan perilaku, perbedaan trait kepribadian & psikologis dan pengaruh

hormonal (Rasmussen et al, 2000). Suatu penelitian nyeri percobaan pada orang sehat menggunakan *pressure algometer* untuk mengukur *experimental pressure pain threshold* (PPT), menyimpulkan bahwa wanita memiliki ambang nyeri tekan lebih rendah daripada pria (Chesterton et al, 2003). Wanita dengan NKTTK menunjukkan toleransi terhadap nyeri secara signifikan lebih rendah daripada pria, dan rendahnya toleransi ini berkorelasi dengan frekuensi nyeri kepala (Bishop et al, 2001). Pada pemeriksaan *coping* dalam kaitannya dengan jenis kelamin, maka pada penderita NKTTK wanita ditemukan skala *coping* aktif lebih rendah, dan *coping* pesimistik lebih tinggi dari NKTTK pria (Rollnik et al, 2003). Kecemasan dan depresi secara signifikan lebih banyak pada penderita NKTTK wanita dibanding pria (Juang et al, 2000). Pada NKTTK wanita, ditemukan tingkat *perikranial muscle tenderness* yang secara signifikan lebih tinggi daripada pria, dimana hal ini berkaitan dengan komorbid kecemasan (Lipchik et al, 2000). Faktor hormonal juga berperan terhadap terjadinya nyeri kepala (Marcus, 2004). Penelitian NKTTK berbasis populasi di Denmark, menunjukkan bahwa 39% dari wanita melaporkan menstruasi sebagai faktor presipitasi NK, selama hamil 67% melaporkan bahwa NK kepala tidak berubah, 28% NK berkurang dan 5% meningkat (Rasmussen et al, 2000). Untuk menghindari faktor hormonal, maka pada penelitian ini, menstruasi, telat bulan, kehamilan dan menyusui dimasukkan dalam kriteria eksklusi. Hasil bahasan diatas mendukung hasil penelitian ini, dimana perbandingan NKTTK lebih banyak didapatkan pada wanita dibanding pria, atau dengan kata lain, wanita lebih mudah mengalami NKTTK daripada pria. Pada perhitungan statistik tidak ditemukan perbedaan umur yang signifikan antara

kelompok kasus NKTTK, kontrol NKTTE dan subyek normal, hal ini disebabkan oleh pengendalian variabel.

### 6.3. PENGUKURAN INTENSITAS NYERI KEPALA.

Pada penelitian ini, pengukuran intensitas nyeri kepala dilakukan dengan metode *Visual Analog Scale (VAS)* (lampiran-5). VAS adalah suatu metode pencatatan nyeri yang terdiri atas 10 skala nyeri mulai dari tidak nyeri sampai sangat nyeri. Karena metode ini sederhana, teruji validitas & reliabilitas, mudah dimengerti oleh penderita, maka pengukuran VAS banyak digunakan baik diklinik, maupun untuk tujuan penelitian (Meliala, 2001).

Dalam pencatatan nilai VAS yang diukur adalah intensitas nyeri kepala yang dirasakan oleh subyek sendiri, dengan kata lain, subyek bebas menentukan berapa nilai nyeri kepala yang dideritanya. Hal ini sesuai dengan batasan nyeri kepala, yang menyebutkan bahwa nyeri kepala adalah sesuatu perasaan subyektif, yaitu rasa tidak enak di kepala, berupa pengalaman sensorik maupun emosional, akibat proses yang merusak atau dapat merusak jaringan, baik aktual maupun potensial dan dikatakan dan digambarkan sepenuhnya oleh penderita (Tulaar, 1999; Perdossi, 2000; Poerwadi, 2000).

Pada penelitian ini ditemukan adanya : (1) peningkatan intensitas nyeri kepala kelompok kasus NKTTK lebih tinggi dari kontrol subyek normal; (2) peningkatan intensitas nyeri kepala kelompok kasus NKTTK lebih tinggi secara signifikan dari kontrol NKTTE; (3) peningkatan intensitas nyeri kepala kelompok kasus NKTTE lebih tinggi dari kontrol subyek normal. Nilai VAS kelompok kontrol subyek normal tidak dihitung secara statistik, karena subyek ini mewakili

sampel tanpa nyeri kepala (keadaan normal). Berikut adalah pembahasan hasil penelitian.

#### 6.4. INTENSITAS NYERI KEPALA, KETEGANGAN OTOT PERIKRANIAL DAN SENSITISASI SENTRAL TNC

Dengan palpasi tangan, ditemukan nyeri tekan otot perikranial (*tenderness*) pada penderita NKIT (Bendtsen et al, 2000). Secara konsisten telah diobservasi adanya nyeri otot perikranial sebagai respon terhadap rangsangan tekanan standard, terutama pada penderita NKTTK, bahkan pada waktu bebas NK (Lipchik et al, 2000). Dengan dikembangkannya alat baru yang disebut *electrical palpometer*, memungkinkan mengontrol intensitas tekanan selama palpasi, sehingga pengukuran *Total Tenderness Scoring System* (TTSS) yang terdiri atas *palpation pressure*, *pain threshold* dan *tolerance thresholds* dapat diamati secara lebih obyektif dan akurat (Bendtsen et al, 2000).

Pada NKTTK ditemukan *palpation pressure* yang meningkat, *pain threshold* dan *tolerance thresholds* menurun secara signifikan dibanding NKITE. Hal ini menunjukkan bahwa pada NKTTK ditemukan sensitivitas nyeri meningkat yang ditandai oleh meningkatnya intensitas nyeri otot perikranial, menurunnya ambang nyeri dan ambang toleransi dibanding NKITE. Selanjutnya dikatakan bahwa meningkatnya sensitivitas nyeri yang terjadi pada NKTTK disebabkan oleh sensitisasi sentral neuron TNC karena adanya *input* nosisepsi lama dari otot perikranial (Bendtsen et al, 2000). Meningkatnya input nosisepsi pada struktur supraspinal pada akhirnya menyebabkan supraspinal sensitization (Bendtsen, 2000).



Penelitian yang dilakukan Ashina dkk menunjukkan bahwa peningkatan *tenderness* pada NKITK bukan karena aktivasi nosisepsi perifer akibat pelepasan mediator inflamasi, sebab tidak ada perbedaan signifikan kadar mediator inflamasi seperti prostaglandin E2 (PGE2), adenosine 5'-triphosphate (ATP), bradykinin pada otot perikranial penderita NKITK dengan *tender point*, saat istirahat atau respon terhadap *static exercise* dibandingkan dengan kontrol sehat *non-tender point*, atau dengan kata lain, pada NKITK terjadi perubahan plastisitas neuron sentral sirkuit nyeri kepala (Ashina et al, 2003). Perubahan neuroplastisitas sentral ini mempengaruhi regulasi mekanisme perifer dan meningkatkan aktivitas otot perikranial (Bendtsen, 2000; Ashina et al, 2003). Sensitisasi sentral TNC ini tetap dapat berlangsung bahkan setelah faktor pencetus dinormalkan, dan menyebabkan konversi dari episodik ke kronik, sehingga meningkatkan intensitas dan frekuensi nyeri kepala (Bendtsen, 2000).

#### **6.5. INTENSITAS NYERI KEPALA, KETEGANGAN PSIKOLOGIS DAN SENSITISASI SENTRAL TNC**

Pada subjek NKIT, hubungan antara nyeri kepala dan ketegangan psikologis erat terkait satu dengan yang lain (Holroyd, 2002; Janke et al, 2002; Oelkers-Ax et al, 2002; Sarioglu et al, 2003; Janke et al, 2004). Dikatakan bahwa gangguan psikiatris mendasari (*underlying*) sekaligus sebagai *comorbid conditions* bagi NKITK (Sarioglu et al, 2003), dan meningkatnya intensitas nyeri kepala sejalan dengan meningkatnya gangguan psikiatris (Holroyd, 2002; Janke et al, 2002; Sarioglu et al, 2003; Janke et al, 2004)

Diantara gangguan psikiatris yang dianggap paling dominan sebagai komorbiditas relevan terhadap NKITK adalah kecemasan dan depresi (Holroyd,

2002; Janke et al, 2002; Oelkers-Ax et al, 2002). Dengan pemeriksaan *Medical Outcome Study-Short Form (SF-36)*, ternyata peningkatan intensitas dan frekuensi NK berkaitan dengan penurunan kualitas hidup, terutama yang terkait dengan dimensi fisik dan emosi (Wang et al, 2001). Demikian juga pada wanita dengan NKTTK, ditemukan intensitas nyeri kepala (VAS) lebih tinggi daripada pria dan tingginya nilai VAS ini berhubungan dengan tingkat depresi yang lebih tinggi, skala kualitas hidup lebih rendah (Rollnik et al, 2003). Penderita NKTEK, menunjukan kualitas hidup lebih rendah daripada NKTEE, *avoidance behavior* lebih tinggi dan  *coping* yang tidak menguntungkan (Rollnik et al, 2001). Hubungan faktor afektif dan faktor coping cukup erat pada NKTTK (Materazzo et al, 2000). Rendahnya *coping strategy* ini memiliki peran terhadap transformasi dari NKTEE menjadi NKTTK, baik menyangkut *severity* maupun *frequency* nyeri kepala (Rollnik et al, 2001).

#### **6.6. PEMBUKTIAN HIPOTESIS TINGKAT INTENSITAS NYERI KEPALA KELOMPOK KASUS NKTTK**

Dari pembahasan tentang intensitas nyeri kepala, ketegangan otot perikranial dan SS TNC, dapat disimpulkan bahwa nilai VAS kelompok kasus NKTTK yang lebih tinggi secara signifikan baik dengan kelompok kontrol subyek normal maupun kelompok kontrol NKTEE disebabkan karena terjadinya sensitisasi sentral TNC yang disebabkan oleh rangsangan otot perikranial yang berlangsung lama.

Dari pembahasan tentang intensitas nyeri kepala, ketegangan psikologis dan SS TNC, dapat disimpulkan bahwa nilai VAS kelompok kasus NKTTK dan kelompok kontrol NKTEE yang lebih tinggi secara signifikan dengan kelompok

kontrol subyek normal disebabkan karena gangguan psikiatris yang terjadi pada NKTJ mendasari sekaligus sebagai *comorbid conditions* bagi NKTTU. Sedang nilai VAS kelompok kasus NKTTK yang lebih tinggi secara signifikan dari kelompok kontrol NKJTE berhubungan dengan penurunan kualitas hidup, tingkat depresi yang lebih tinggi dan rendahnya *coping strategy* kelompok kasus NKTTK dibanding kontrol NKJTE. Dengan demikian hipotesis penelitian yang berbunyi "Intensitas nyeri kepala kelompok kasus NKTTK lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol subyek normal" dan "Intensitas nyeri kepala kelompok kasus NKTTK lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol NKJTE" dapat dibuktikan.

#### **6.7. PENGUKURAN TINGKAT STRES PSIKOLOGIS**

Pengukuran tingkat stres psikologis pada penelitian ini, dilakukan dengan metode Holmes & Rache, seperti terlihat pada lampiran-6. Metode Holmes & Rache adalah suatu metode yang mencatat beberapa macam stres, seperti stres keluarga, kesehatan, pekerjaan, sosial secara komprehensif.

Pada penelitian ini ditemukan bahwa, tingkat stres psikologis kelompok kasus NKTTK lebih tinggi secara signifikan baik dibandingkan dengan kelompok kontrol NKJTE maupun dengan kontrol subyek normal, sedang kelompok kontrol NKJTE lebih tinggi secara signifikan dari kontrol subyek normal. Berikut adalah pembahasan hasil penelitian.

## 6.8. STRES PSIKOLOGIS, NKTTK DAN SENSITISASI SENTRAL TNC

Stres fisiologis maupun psikologis dapat menyebabkan perubahan biomolekuler di otak (Nestler, 2000). Bersama dengan faktor genetik, stres kronis dapat memicu terjadinya NKTTK (Russell et al., 1999; Lanzi et al, 2001; Hovanitz et al, 2002), kecemasan (Mathew et al, 2001; Matta et al, 2003) dan depresi (Hovanitz et al, 2002; Matta et al, 2003).

Terkait dengan stres psikologis, penderita NKTT mengaku sering terpapar stres, mudah menilai sesuatu sebagai stres, memiliki respon fisiologis lebih tinggi terhadap stres dibanding kontrol (Puca et al, 1999; Andrasik et al, 2000). Keadaan ini disebabkan karena penderita NKTT memiliki sensitivitas meningkat terhadap nyeri dan/atau menurunnya ambang nyeri serta reaksi coping tidak tepat terhadap stres (Andrasik et al, 2000), dan tingginya nyeri kepala berkorelasi positif dengan tingginya stres (Venable et al, 2001). Stres psikologis tercatat sebanyak 85% pada penderita NKTT (Puca et al, 1999).

Pada binatang coba, stres fisiologis maupun psikologis kronis dapat menyebabkan perubahan aktivitas beberapa NT otak seperti : penurunan aktivitas GABA (Orchinik et al, 2001; Goddard et al, 2004), peningkatan aktivitas glutamate (Burstein et al, 2000; Ashina et al, 2004), penurunan aktivitas serotonin (Nestler et al, 2001; Ossowska, et al, 2002), penurunan aktivitas noradrenalin (Chalothorn et al, 2002; Braga et al., 2004), dan penurunan aktivitas opioid (Messlinger et al, 2000; Cutrer, 2001).

Pada manusia stres psikologis dapat menurunkan aktivitas GABA otak (Wang et al, 2002; Goddard et al, 2004), meningkatkan aktivitas glutamate (Mathew et al. 2001; Ashina, 2002), menurunkan aktivitas serotonin (Tafet, et al,

2001; Srikiatkachorn, 2001), dan menurunkan aktivitas noradrenalin (Lake et al, 2002, Saper et al, 2002).

Stres psikologis dapat memicu sensitisasi sentral TNC melalui penurunan aktivitas GABA (Sandkuhler et al, 2000), peningkatan aktivitas glutamate (Bendtsen, 2000; Burstein et al, 2000; Messlinger et al, 2000; Ashina et al, 2004), penurunan aktivitas serotonin (Bendtsen et al, 2000; Cutrer, 2001; Srikiatkachorn, 2001; Rainero et al, 2002; Sarchielli et al, 2002), penurunan aktivitas adrenergik (Messlinger et al, 2000; Sandkuhler et al, 2000; Cutrer, 2001; Nestler et al, 2001) dan penurunan aktivitas sistem opioid endogen (Messlinger et al, 2000; Sandkuhler et al, 2000; Cutrer, 2001; Nestler et al, 2001).

#### **6.9. PEMBUKTIAN HIPOTESIS TINGKAT STRES PSIKOLOGIS KELOMPOK KASUS NKTTK**

Dari pembahasan tentang stres psikologis, NKTTK dan SS TNC, dapat disimpulkan bahwa : (1) tingkat stres psikologis kelompok kasus NKTT (NKTTK dan NKTTTE) yang lebih tinggi secara signifikan dari kelompok kontrol subyek normal disebabkan karena penderita NKTT mudah menilai sesuatu sebagai stres, memiliki reaksi coping tidak tepat terhadap stres, dimana terjadi semacam lingkaran setan yaitu stres memicu nyeri kepala dan nyeri kepala yang terjadi mempertinggi stres psikologis; (2) tingkat stres psikologis kelompok kasus NKTTK yang lebih tinggi secara signifikan dari kelompok kontrol NKTTTE dan subyek normal dipicu oleh SS TNC akibat perubahan neurobiologi berupa : penurunan aktivitas GABA, peningkatan aktivitas glutamate, penurunan aktivitas serotonin, penurunan aktivitas noradrenalin dan penurunan aktivitas sistem opioid endogen. Dengan demikian hipotesis penelitian yang berbunyi "Tingkat stres

psikologis kelompok kasus NKTTK lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol subyek normal” dan “Tingkat stres psikologis kelompok kasus NKTTK lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol NKITE” dapat dibuktikan.

#### 6.10. PENGUKURAN TINGKAT DEPRESI

Pada penelitian ini, pengukuran tingkat depresi dilakukan dengan skala pengukuran Beck Depression Inventory (BDI), seperti terlihat pada lampiran-7. BDI adalah suatu metode yang dapat mendeteksi ada atau tidaknya kemurungan serta secara tepat menunjukkan berapa tingkatnya. BDI secara komprehensif mencatat gejala depresi seperti : sedih, gagal, menyalahkan diri sendiri, kehilangan perhatian, sulit tidur keinginan bunuh diri, dan lain-lain. BDI banyak digunakan sebagai skala pengukuran depresi karena cukup komprehensif (Holroyd et al, 2000; Cassidy et al, 2003).

Pada penelitian ini ditemukan bahwa, tingkat depresi kelompok kasus NKTTK lebih tinggi secara signifikan baik dibandingkan dengan kelompok kontrol NKITE maupun dengan kelompok kontrol subyek normal. Berikut adalah pembahasan hasil penelitian.

#### 6.11. DEPRESI DAN NKTTK

Adanya *co-existence* antara NKTT dan depresi didasarkan pada tingginya angka prevalensi NKTT dan depresi pada individu yang sama. Keadaan ini bisa disebabkan oleh adanya hubungan kausalitas dan atau adanya latar belakang yang sama antara keduanya. Penelitian prospektif epidemiologis menunjukkan adanya latar belakang genetik, biokimiawi dan lingkungan yang sama antara NKTT dan

depresi dan teori ini ditunjang oleh peranan sistim neurotransmiter yang sama pula (Geszteleyi, 2004).

Yang berikut adalah hasil beberapa penelitian yang terkait dengan depresi dan NKTTK. Untuk memeriksa faktor yang terkait dengan gangguan sosial, pekerjaan dan psikologis pada nyeri kepala primer, Cassidy dkk mendapatkan hasil bahwa penderita NKTTK memiliki skala BDI dan General Health Questionnaire Depression Score lebih tinggi dari NKTTE, yang kemudian disimpulkan bahwa NKTTK berkaitan dengan skala psikopatologi yang secara signifikan lebih tinggi dan gangguan kehidupan sosial walaupun arah hubungannya belum jelas (Cassidy et al, 2003). Tingginya tingkat depresi pada NKTTK dibandingkan NKTTE bisa pula akibat dari mekanisme coping yang tidak tepat pada penderita NKTTK, yang selanjutnya disimpulkan bahwa kurang tepatnya mekanisme coping memberi kontribusi terhadap transformasi dari NKTTE menjadi NKTTK (Rollnik et al, 2001). Penderita NKTTK memiliki tingkat depresi dan skala kemarahan lebih tinggi daripada kontrol sehat, dimana keduanya memiliki korelasi positif (Nicholson et al, 2003). Kemarahan dan coping adalah prediktor bagi nyeri kepala, sementara depresi dan coping menurunkan aktivitas hidup. Hasil menunjukkan adanya hubungan antara faktor afektif dan faktor coping pada NKTTK (Materazzo et al, 2000). Yucel dkk menemukan tingginya tingkat depresi dan aleksitemia pada NKTTK dibandingkan NKTTE (Yucel et al. 2002).

Dengan tujuan untuk memeriksa pengaruh depresi pada awitan nyeri kepala NKTT, Janke dkk melakukan stres percobaan. Hasilnya menunjukkan bahwa depresi meningkatkan *vulnerability* terjadinya NKTT setelah stres dengan

cara mengubah pemrosesan nyeri (*altering pain processing*) oleh meningkatnya nyeri otot perikranial (Janke et al, 2004). Hal ini menunjukkan bahwa depresi mempengaruhi patofisiologi NKTTK (Janke et al, 2004), melalui sensitisasi sentral SNC (Holroyd, 2002). Pada pemeriksaan *personality traits* ditemukan juga tingkat depresi penderita NKTTK yang diukur dengan *Plutchik-van Praag's Depression Inventory* ternyata juga lebih tinggi daripada kontrol (Cao et al, 2002). Dengan skala Hamilton, ditemukan juga bahwa tingkat depresi penderita NKTTK lebih tinggi secara signifikan dari subyek normal (Serrano-Duenas, 2000). Keadaan semacam ini juga ditemukan pada anak (Sarioglu et al, 2003; Manevich et al, 2004). Ditemukan korelasi positif antara frekuensi NK dengan tingkat depresi, yang menyimpulkan bahwa makin tinggi frekuensi NK maka tingkat depresi makin tinggi pula (Wang et al, 2001; Manevich et al, 2004) dan korelasi positif antara depresi dan intensitas nyeri kepala (Wang et al, 2001). Boz dkk mengatakan bahwa tingginya tingkat depresi menunjukkan keterlibatan serotonergik dalam patofisiologi NKTTK (Boz et al, 2004).

Penderita NKTTK memiliki kemungkinan 3 sampai 15 kali lebih besar untuk didiagnosis sebagai depresi dibandingkan dengan kontrol normal, dimana secara klinis hampir separuh penderita menunjukkan tingkat depresi yang signifikan (Holroyd et al, 2000). Adanya *coexistence* antara depresi dan NKTTK belum jelas apakah bersifat kausa/efek atau sebaliknya, namun yang jelas adanya depresi sangat berkaitan dengan NKTTK (Radat, 2000)



## 6.12. DEPRESI DAN SENSITISASI SENTRAL TNC

Dilaporkan bahwa tikus dengan stres kronis mengalami penurunan fungsional *input* GABA pre-sinap (reseptor GABA- $\alpha$ -5 dan GABA- $\alpha$ - $\delta$ ) yang masuk ke neuron parvoseluler hipotalamus, menyebabkan dis-inhibisi sistem HPA sehingga timbul paparan berlebihan glukokortikoid pada otak, yang pada manusia mempresipitasi terjadinya depresi (Verkuyl, et al, 2004). Selain itu transmisi GABA juga bisa berubah karena regulasi transkripsi subunit reseptor spesifik neuron PVN (Verkuyl et al, 2004), termasuk juga perubahan ekspresi mRNA *glutamic acid decarboxylase* (GAD) neurosirkuit sistem limbik (Herman et al, 2003).

Pada penderita depresi bipolar ditemukan penurunan GABA kortek prefrontal yang diperiksa dengan magnetic resonance spectroscopic (Wang et al, 2002). Inhibisi GABA di TNC dilakukan melalui reseptor GABA- $\alpha$  dan GABA- $\beta$  yang ada pada terminal presinap. Menurunnya fungsi GABA di TNC dapat menyebabkan meningkatnya eksitabilitas fiber C post sinap sehingga timbul sensitisasi sentral TNC/MDH (Sandkuhler et al, 2000).

Glutamate adalah NT eksitasi utama utama di otak dan NT utama di sirkuit neuron hipokampus. Beberapa data menunjukkan peranan transmisi glutamatergik pada patofisiologi depresi dan cara kerja obat antidepressant, karena setelah terapi antidepressant ditemukan perubahan adaptif dari kompleks reseptor *N-methyl-D-aspartic acid* (NMDA) (Harvey et al, 2002). Selain itu, antagonis reseptor NMDA menunjukkan kerja antidepressant pada beberapa model binatang depresi (Nestler, 2001; Wieroniska et al, 2001; Harvey et al, 2002). Tikus yang mengalami stres kronis menunjukkan abnormalitas perilaku depresi dan pada tikus

ini ditemukan penurunan kadar protein reseptor mGluR5 di CA3 hipokampus karena induksi stres glukokortikoid (Wierońska et al, 2001). Aktivasi reseptor mGluR5 melalui *phospholipase C* (PLC) dan protein Gq menghambat kanal kalsium dan natrium, sehingga menurunnya reseptor mGluR5 meningkatkan eksitasi glutamate di hipokampus (Nestler, 2001; Wierońska et al, 2001).

Pada nyeri lama, sel sel glia menghasilkan dan melepaskan sitokin, radikal bebas oksigen, *nitric oxide* dan zat neuroaktif lainnya yang merusak sel glia sehingga menurunkan *uptake* glutamate yang selanjutnya meningkatkan eksitabilitas neuron yang makin memperkuat signal nyeri ke otak (Hansson et al, 2004). Sarchielli dkk pada platelet penderita NKTTK, menemukan peningkatan kadar glutamate dan *nitric oxide* dibandingkan kontrol sehat. Meningkatnya kandungan glutamate dan *nitric oxide* platelet menunjukkan implikasi dari asam amino tersebut pada struktur spinal dan supraspinal yang menyebabkan sensitisasi sentral TNC pada penderita NKTTK (Sarchielli et al, 2002).

Interaksi antara stres, reseptor serotonin 5-HT-1A, dan sistim HPA mempengaruhi perkembangan depresi pada manusia (Grippo. et al, 2004). Secara fungsional hipokampus erat terkait dengan patofisiologi depresi karena adanya bukti yang menunjukkan bahwa banyak fungsi hipokampus diatur oleh sistim 5-HT, dengan demikian hipokampus menjadi target utama terapi antidepressant (Dremencov et al, 2003). Stres kronis pada tikus mengaktifkan sistim HPA dengan meningkatkan kadar kortisol (van Riel et al, 2003). Stres yang berkepanjangan menyebabkan kadar cortisol tinggi berkelanjutan pada akhirnya merusak hipokampus dengan akibat menurunkan kontrol inhibisi hipokampus terhadap sistim HPA sehingga kortisol makin meningkat (Nestler, 2001). Tikus

dengan stres kronis ini menunjukkan gejala depresi antara lain : anhedonia, siklus menstruasi memanjang (Grippe. et al, 2004), memiliki ginjal lebih berat sedang berat badannya lebih rendah dibanding kontrol (van Riel et al, 2003). Pada tikus ini ditemukan respon reseptor 5-HT-1a menurun secara signifikan dibanding kontrol (van Riel et al, 2003; Grippe. et al, 2004), dimana menurunnya respon reseptor 5-HT-1a tersebut terjadi karena supresi reseptor 5-HT-1a post transkripsi (van Riel et al, 2003).

Pemeriksaan *imaging* otak manusia, ditemukan atrofi hipokampus akibat stres (Czeh et al., 2001) dan depresi (Bremner et al, 2000). Stres berpengaruh terhadap plastisitas sinap hipokampus (Duman, 2002; Shakesby et al, 2002). Peningkatan kortisol kronis menyebabkan perubahan hipokampus, antara lain atrofi (Sapolsky, 2000), reorganisasi dendrite (Wellman, 2001), penurunan sintesis *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) dan gangguan memori (Schaaf et al., 2000).

Secara klinis, keterkaitan neurobiologi antara depresi dan NKTTK banyak dibuktikan melalui penggunaan obat anti depresi yang mampu memperbaiki keadaan depresi sekaligus NKTTK (Dremencov et al, 2003; Martin-Araguz et al, 2003; Ashina et al, 2004).

Amitriptyline adalah obat antidepresan trisiklik yang bekerja dengan cara menghambat *reuptake* 5-HT/NA, banyak digunakan untuk profilaksis NKTTK (Martin-Araguz et al, 2003; Ashina et al, 2004). Selain menurunkan nyeri kepala, amitriptyline juga dapat menurunkan ketegangan otot perikranial (Bendtsen et al. 2000 Jul). Dalam menurunkan nyeri kepala, ternyata amitriptyline lebih kuat daripada citalopram yang bekerja sebagai *selective serotonin reuptake inhibitor*.

Hal membuktikan bahwa dalam menurunkan intensitas nyeri kepala, amitriptyline tidak melulu hanya melalui inhibisi *reuptake* 5-HT, tetapi juga via mekanisme lainnya seperti inhibisi *reuptake* noradrenalin, antagonis reseptor NMDA, blokade reseptor muskarinik dan kanal ion (Ashina et al, 2004). Paroxetine, yang dikenal sebagai *selective 5-HT reuptake inhibitor*, juga dapat bekerja menghambat *uptake* NA (Gilmor et al, 2002). Obat anti depresi lainnya yang ternyata efektif untuk profilaksis NKTIK adalah venlafaxine, yang bekerja sebagai *selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor* baru (Adelman et al, 2000).

Fiber 5-HT kortek insular dan hipotalamus yang menuju PAG dan RVM adalah fiber yang paling kuat melakukan inhibisi pada TNC (Messlinger et al, 2000; Cutrer, 2001) dan menurunnya aktivitas 5-HT TNC akibat penurunan fungsi sistim serotoninergik memicu terjadinya sensitisasi sentral TNC (Bendtsen et al, 2000; Cutrer, 2001; Srikiatkachorn, 2001; Sarchielli et al, 2002; Rainero et al, 2002).

Disebutkan bahwa perubahan fungsional  $\beta_1$ -AR dan  $\alpha_2$ -AR erat terkait dengan depresi. Dengan pemeriksaan autoradiografi pada otak tikus, ditemukan bahwa pemberian kronis *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRI) meningkatkan regulasi reseptor adrenergik  $\beta_1$  (Brunello et al, 2003). Pelepasan NA dari neuron LC dibawah kontrol reseptor adrenergik  $\alpha_2$  presinap dan sejumlah penelitian menunjukkan penurunan respon reseptor ini pada depresi (Brunello et al, 2003). Pada binatang coba, pemberian kronis *noradrenergic reuptake inhibitor* menurunkan sensitivitas reseptor adrenergik  $\alpha_2$ , sehingga meningkatkan pelepasan NA (Invernizzi et al, 2001).

LC yang merupakan sumber utama NA, adalah neuron yang paling responsif terhadap stres dan stimulus nyeri (Messlinger et al, 2000; Nestler et al, 2001). LC memiliki proyeksi serat NA ke beberapa tempat di otak misalnya ke amigdala (Pitkänen, 2000), hipotalamus untuk meningkatkan pelepasan CRF pada stres kronis (Xu et al, 2004), demikian juga LC memiliki proyeksi langsung ke TNC (Messlinger et al, 2000; Nestler et al, 2001). Agonis adrenergik yang bekerja melalui  $\alpha$ -2-AR bersifat anti-nosiseptif yang menyerupai pelepasan NA spinal dari LC. Di TNC/SDH banyak ditemukan ekspresi *G protein-coupled  $\alpha$ -2-adrenoreceptor* yang menghambat influk ion kalsium dan membuka kanal kalium presinap (Sandkuhler et al, 2000). Menurunnya fungsi adrenoeseptor  $\alpha$ -2 memicu eksitasi neuron postsinap TNC (Messlinger et al, 2000; Sandkuhler et al, 2000; Nestler et al, 2001; Cutrer, 2001).

### **6.13. PEMBUKTIAN HIPOTESIS TINGKAT DEPRESI KELOMPOK KASUS NKTTK**

Dari pembahasan tentang depresi dan NKTTK, dapat disimpulkan bahwa : tingkat depresi kelompok kasus NKTTK, yang secara signifikan lebih tinggi baik dengan kelompok kontrol NKTTE maupun subyek normal, berkaitan dengan adanya sensitisasi sentral TNC pada NKTTK. Selain itu, skala psikopatologi dan mekanisme coping yang tidak tepat lebih tinggi ditemukan pada NKTTK daripada NKTTE.

Dari pembahasan tentang depresi dan sensitisasi sentral TNC, dapat disimpulkan bahwa : tingkat depresi kelompok kasus NKTTK, yang secara signifikan lebih tinggi baik dengan kelompok kontrol NKTTE maupun subyek normal, berkaitan dengan adanya sensitisasi sentral TNC pada NKTTK

sehubungan dengan perubahan modulasi serat desending nyeri kepala berupa : menurunnya sistim GABA, meningkatnya sistim glutamate, menurunnya sistim serotonin dan menurunnya sistim noradrenalin.

Dengan demikian hipotesis penelitian yang berbunyi "Tingkat depresi kelompok kasus NKTTK lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol subyek normal" dan "Tingkat depresi kelompok kasus NKTTK lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol NKITE." dapat dibuktikan.

#### **6.14. PENGUKURAN TINGKAT KECEMASAN**

Pada penelitian ini, pengukuran tingkat kecemasan dilakukan dengan memakai skala pengukuran Taylor Manifest Anxiety Scale (TMAS), seperti terlihat pada lampiran-8. TMAS adalah suatu metode yang mencatat perasaan seseorang yang mengalami kecemasan secara komprehensif.

Pada penelitian ini ditemukan bahwa : (1) tingkat kecemasan kelompok kasus NKTTK lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan kontrol subyek normal; (2) tingkat kecemasan kelompok kasus NKTTK tidak berbeda secara signifikan dibandingkan dengan kontrol NKITE.

Berikut adalah pembahasan hasil penelitian.

#### **6.15. KECEMASAN DAN NKTTK**

Selain NK, penderita NKIT juga menunjukkan gejala psikologis terutama kecemasan dan depresi. sehingga dikatakan bahwa kecemasan dan depresi *coexistence* dengan NKIT (Radat, 2000), demikian pula halnya dengan NKTTK. disimpulkan bahwa kecemasan merupakan comorbidity penting pada NKTTK

(Matta et al, 2003), dimana komorbiditas ini berkaitan dengan somatisasi (Oelkers-Ax et al, 2002). Walaupun berbeda tujuan dan pengukuran dengan penelitian ini, dengan maksud untuk menentukan komorbiditas nyeri kepala melalui pengukuran State-Trait Anxiety Inventory-Trait Form, Holroyd dkk menemukan tingkat kecemasan penderita NKTTK lebih tinggi secara signifikan dari subyek normal (Holroyd et al, 2002). Dengan pemeriksaan *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), ternyata peningkatan intensitas dan frekuensi nyeri kepala pada NKTTK berkorelasi positif dengan kenaikan tingkat kecemasan (Wang et al, 2001). Pada wanita dengan NKTTK, kecemasan dan *fear* berkorelasi secara signifikan dengan toleransi nyeri NKTTK dan frekuensi nyeri kepala berperan penting dalam mediasi hubungan antara ketakutan akan nyeri dan toleransi nyeri (Bishop et al, 2001). Pada NKTTK tingginya kecemasan berkorelasi positif dengan tingginya stresor (Venable et al, 2001). Gambaran personalitas penderita NKTTK menunjukkan tanda-tanda : tingkat kecemasan tinggi, agresif, sensitif, dan kekakuan afektif (Manevich et al, 2004).

Sejauh ini belum ada penelitian yang membandingkan tingkat kecemasan antara NKTTK dan NKTTK dalam kaitannya dengan sensitisasi sentral TNC. Yang banyak diteliti adalah prevalensi kecemasan pada kedua jenis NKTTK tersebut, dimana hasilnya berbeda-beda sesuai dengan metode penelitian yang digunakan. Pada *primary care settings* menunjukkan prevalensi kecemasan pada NKTTK lebih dari 40% dan prevalensinya lebih tinggi lagi pada *specialty settings* (Holroyd et al, 2002). Bila yang dihitung kecemasan tingkat sedang dan berat, maka prevalensi kecemasan pada NKTTK adalah sebesar 60%, sedang pada NKTTK sebesar 44% (Matta et al, 2003). Kronisitas atau meningkatnya frekuensi

nyeri kepala merubah pola nyeri kepala dari NKTTE menjadi NKTTK dan kecemasan memberi kontribusi terjadinya NKTTK (Wang et al, 2001, Holroyd et al, 2002), karena sensitisasi sentral yang terjadi, mendasari timbulnya peningkatan intensitas dan frekuensi nyeri kepala (Holroyd et al, 2002).

#### 6.16. KECEMASAN DAN SENSITISASI SENTRAL TNC

Kecemasan akibat stres fisiologis maupun psikologis dapat menyebabkan perubahan biomolekuler di otak (Nestler, 2000). Penelitian binatang menunjukkan bahwa menurunnya ekspresi gene dari enzim yang mensintesis GABA, yaitu GAD65, menurunkan kadar GABA kortek serebri atau pelepasan GABA kortek serebri yang diinduksi oleh stres dan meningkatkan perilaku takut atau *fear behaviors* (Kaneko. et al, 2000; Stork. et al, 2000) dan kecemasan (Kash. et al, 1999).

Menurunnya fungsi GABA pada manusia mendasari timbulnya gangguan panik dan kecemasan. Dengan pemeriksaan *proton magnetic resonance spectroscopy* (MRS) pada penderita panik, ditemukan penurunan signifikan kadar GABA kortek serebri dibanding kontrol (Goddard et al, 2004). Pada penderita PTSD kronis yang tidak diterapi, ditemukan peningkatan kadar plasma dehydroepiandrosterone (DHEA) dan derivatnya, dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS), suatu antagonis GABA(A) yang menghambat aktivitas reseptor GABA(A) (Spivak et al, 2000)

Melalui sistim GABA, obat golongan benzodiazepine ternyata efektif untuk terapi kecemasan (Gorman, 2003). Secara klinis, gabapentin, yang meningkatkan



sulphate (DHEAS), suatu antagonis GABA(A) yang menghambat aktivitas reseptor GABA(A) (Spivak et al, 2000).

Melalui sistim GABA, obat golongan benzodiazepine ternyata efektif untuk terapi kecemasan (Gorman, 2003). Secara klinis, gabapentin, yang meningkatkan aktivitas GABA (Dalochio et al, 2000; Nicholson et al, 2000; Franca et al, 2004) ternyata bermanfaat pada nyeri kepala primer (Franca et al, 2004).

Inhibisi GABA di TNC dilakukan melalui reseptor GABA-A dan GABA-B yang ada pada terminal presinap. Menurunnya fungsi GABA di TNC dapat menyebabkan meningkatnya eksitabilitas fiber C post sinap sehingga timbul sensitisasi sentral TNC/MDH (Sandkuhler et al, 2000).

Hipokampus erat terkait dengan kecemasan. Tikus yang mengalami stres kronis, pada hipokampusnya menunjukkan peningkatan *uptake* dan pelepasan glutamate neuron presinap (Fontella et al, 2004). Pada manusia, glutamate terlibat dalam etiologi kecemasan, sehingga obat anti stres dan anti cemas yang bekerja melalui reseptor metabotropik glutamate dapat menurunkan aktivitas glutamate (Gorman 2003).

Glutamate berperan penting dalam meningkatkan eksitabilitas fiber C postsinap (Burstein et al, 2000; Messlinger et al, 2000). Dalam sirkuit nyeri kepala, eksitasi glutamate pada neuron TNC melalui 2 cara : eksitasi dari nervus trigeminus karena rangsangan otot perikranial yang berkeanjutan (Ashina et al, 1999-A; Bendtsen et al, 2000; Cutrer, 2001) dan eksitasi dari struktur di atasnya termasuk hipokampus setelah lebih dahulu melewati PAG dan RVM (Nestler et al, 2001; Sandkuhler et al, 2000; ). Meningkatnya glutamate berperan sangat

penting bagi terjadinya sensitisasi sentral TNC (Burstein et al, 2000; Messlinger et al, 2000; Bendtsen, 2000; Ashina et al, 2004)

Pada manusia antagonis reseptor NMDA, disatu pihak dapat meningkatkan mood pada penderita kecemasan (Mathew et al, 2001) dan dilain pihak dapat mengurangi intensitas NK secara bermakna pada penderita NKTTK (Ashina et al., 1999-B; Ashina, 2002)

Pada tikus, stres kronis menurunkan aktivitas 5-HT daerah otak yang mengontrol kecemasan (Chaouloff, 2000), seperti kortek serebri (Vazquez, et al, 2000; Dremencov, et al, 2003; Liu et al, 2003), hipokampus (McKittrick, et al, 2000; Bianchi, et al, 2003; Dremencov, et al, 2003), striatum (Takahashi et al, 2000), dan ventral striatal (Kosten, et al, 2004). Menurunnya aktivitas 5-HT menyebabkan peningkatan sekresi CRH, ACTH dan kortisol (Hanley et al, 2003; Dremencov, et al, 2003), demikian sebaliknya peningkatan berkelanjutan kadar plasma ACTH dan kortikosterone dapat menyebabkan penurunan aktivitas 5-HT (Vazquez, et al, 2000).

Pada manusia, gangguan sistim serotoninergik dan HPA mendasari terjadinya kecemasan (Hanley et al, 2003). Penurunan aktivitas 5-HT TNC akibat penurunan fungsi serotoninergik dapat memicu terjadinya sensitisasi sentral TNC (Bendtsen et al, 2000; Cutrer, 2001; Srikiatkachom, 2001; Sarchielli et al, 2002; Rainero et al, 2002).

Disatu pihak pada penderita kecemasan (*generalized anxiety disorder*) ditemukan adanya hiperkortisolemia dan penurunan kadar serotonin yang signifikan (Tafet, et al, 2001) dan dilain pihak pada penderita NKTTK, ditemukan penurunan 5-HT platelet (Srikiatkachom, 2001; Sarchielli et al, 2002) dan

kecemasan dan depresi sering terjadi bersamaan, dan keduanya dapat diobati secara efektif dengan SSRI (Nestler 2001; Baldwin et al, 2005), sedang pemberian agonis reseptor 5-HT<sub>1B/D</sub> pada penderita NKTTK dapat menurunkan intensitas nyeri kepala pada NKTTK (Rainero et al, 2002; Hannerz et al, 2004).

Semua signal masuk yang terkait stres mengalami integrasi didalam neuron parvoselular PVN, dimana aktivitas PVN ini dapat merangsang atau menghambat sekresi CRF dan AVP. Termasuk kedalam signal ini adalah signal inhibisi dari hipokampus dan signal eksitasi dari amygdala. Signal masuk NA dari batang otak, misalnya yang berasal dari locus ceruleus, dianggap berperan menyampaikan informasi yang terkait dengan stres kepada PVN (Chusnokova et al., 2002).

Peningkatan aktivitas NA terjadi setelah stres akut (Quirarte et al, 1998), sedang stres kronis menyebabkan penurunan aktivitas NA (Chalothorn et al, 2002, Jasmin et al, 2003; Braga et al, 2004; Featherby et al., 2004). NA memfasilitasi pelepasan GABA, sehingga bila aktivitas NA berkurang, maka aktivitas inhibisi GABA jadi berkurang pula (Kawaguchi et al, 1998; Braga et al., 2004).

Pada manusia ditemukan disfungsi sistim adrenergik pada kecemasan (Geraciotti et al, 2001; Lake et al, 2002; Saper et al, 2002). Dengan tujuan untuk meneliti hubungan antara depresi, kecemasan dan komorbiditasnya terhadap fungsi noradrenergik yang diukur melalui respon growth hormon (GH) terhadap agonist adrenoreseptor  $\alpha$ -2 (clonidin), ternyata pada penderita kecemasan ditemukan penurunan respon GH dibandingkan kontrol sehat (Cameron et al, 2004) Penurunan respon GH terhadap clonidin ini juga dipumpai pada penderita dengan gangguan panik, GAD yang mencerminkan menurunnya fungsi

adrenoreseptor  $\alpha$ -2 (Cameron et al, 2004). Menurunnya fungsi adrenoreseptor  $\alpha$ -2 memicu eksitasi neuron postsinap TNC (Messlinger et al, 2000; Sandkuhler et al, 2000; Nestler et al, 2001; Cutrer, 2001). Bukti klinis menunjukkan bahwa : (1) tizanidine, suatu agonist  $\alpha$ <sub>2</sub>-AR dapat bekerja sebagai anti nosiseptif dan ternyata efektif sebagai profilaksis NKTTK (Lake et al, 2002; Saper et al, 2002), (2) amitriptyline, yang memblokade transporter NA, DA dan 5-HT secara non selektif (Nestler et al, 2001) ternyata juga efektif untuk prevensi NKTTK dan terapi depresi (Holroyd et al, 2003; Colombo et al, 2004; Gesztelyi, 2004). Ini menunjukkan bahwa neuron adrenergik memiliki andil dalam mekanisme NK (Lake et al, 2002; Saper et al, 2002). Adanya *coexistence* antara kecemasan dan NKTTK belum jelas apakah bersifat kausa/efek atau sebaliknya, namun yang jelas adanya kecemasan erat terkait dengan NKTTK (Radat, 2000). Kecemasan dan nyeri kepala bersifat *reciprocal* (timbang balik), kecemasan memicu sensitisasi sentral pada penderita NKTTK, sehingga meningkatkan intensitas nyeri kepala (Holroyd, 2002), sebaliknya nyeri kepala yang berkelanjutan memicu kecemasan (Drummond et al, 2000).

#### **6.17. PEMBUKTIAN HIPOTESIS TINGKAT KECEMASAN KELOMPOK KASUS NKTTK**

Dari pembahasan diatas, dapat disimpulkan bahwa : tingkat kecemasan kelompok kasus NKTTK, yang secara signifikan lebih tinggi dari subyek normal, berkaitan dengan adanya sensitisasi sentral TNC, selain itu juga berkaitan dengan komorbiditas antara kecemasan dan NKTTK serta adanya Trait (karakter pribadi)

kecemasan yang lebih tinggi pada kelompok kasus NKTTK dibandingkan dengan subyek normal.

Dengan demikian hipotesis penelitian yang berbunyi "Tingkat kecemasan kelompok kasus NKTTK lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol subyek normal" dapat dibuktikan. Dari pembahasan diatas dapat pula disimpulkan bahwa kecemasan dapat memicu terjadinya sensitisasi sentral TNC pada penderita NKTTK, namun demikian tingkat kecemasan yang terjadi tidak berbeda signifikan dengan NKTFE. Berikut adalah pembahasan hasil penelitian

#### 6.18. SISTIM MULTIFAKTORIAL

Banyak faktor yang ikut berperan dalam mekanisme terjadinya NKTT, seperti faktor ketegangan otot perikranial, neurobiologi, psikologis dan genetik, sehingga tidak mudah untuk memperoleh satu patofisiologi dan satu etiologi yang sederhana (Russell et al., 1999; Materazzo et al, 2000, Solomon et al., 2000; Lanzi et al., 2001; Rollnik et al, 2001; Rollnik et al. 2003; Gesztelyi, 2004). Demikian pula halnya dengan kecemasan, banyak faktor terlibat didalamnya, antara lain : faktor premorbid, lingkungan, neurobiologi dan genetik (Kandel et al, 2000, Nestler et al, 2001). Dengan demikian, baik NKTT maupun kecemasan dibentuk oleh berbagai faktor yang pola hubungan antar faktor-faktor tersebut belum sepenuhnya dimengerti.

Walaupun pada penelitian ini didapatkan tingkat tingkat kecemasan kelompok kasus NKTTK lebih tinggi dari kontrol NKTFE, namun perbedaannya tidak mencapai tingkat signifikansi. Dengan demikian disimpulkan, bahwa selain faktor neurobiologi, dalam hal ini sensitisasi sentral TNC, sebagai pendekatan

konsep dalam penelitian ini. masih ada faktor lain yang berperan dalam interaksi antara kecemasan dan nyeri kepala dalam NKTF.

Suatu penelitian kolaboratif NKTF skala besar yang melibatkan 10 senter berbeda di Italia, didapatkan bahwa persentase kecemasan, depresi dan somatoform lebih tinggi pada kasus NKTF dibanding kontrol normal, namun demikian prevalensi kecemasan adalah sama antara kasus NKTFK dan NKTFE, selanjutnya diterangkan bahwa faktor psikopatologi berperan didalamnya (Andrasik et al, 2000).

Berdasarkan *transactional model of stress* yang dikembangkan oleh Wittrock dan Myers, dikatakan bahwa nyeri kepala terjadi bila ada kegagalan dalam : (1) menaksir (*appraisal*) dan (2) mekanisme mengatasi/pembelaan (*coping*) yang tepat terhadap stres (Andrasik et al, 2000) dan ternyata teori ini ditunjang beberapa penelitian (Materazzo et al, 2000; Rollnik et al, 2001; Rollnik et al, 2003).

Penelitian Materazzo menunjukkan bahwa diantara faktor afektif, maka faktor depresi yang memiliki hubungan paling kuat dengan coping dalam aktivitas nyeri kepala pada NKTFK (Materazzo et al, 2000). Pada pemeriksaan strategi coping antara NKTFK dan NKTFE, maka penderita NKTFK memiliki kualitas hidup lebih jelek, depresi lebih tinggi dan perilaku penolakan lebih tinggi dari pada penderita NKTFE (Rollnik et al, 2001). Demikian pula halnya dengan pemeriksaan trait, ternyata depresi lebih tinggi pada NKTFK dari NKTFE sedang kecemasan tidak berbeda (Cassidy et al, 2003).

Hipokampus adalah suatu struktur sistem limbik yang mengatur sejumlah fungsi otak, diantaranya fungsi : (1) kognitif (*learning and memory*); (2) afektif

(kecemasan dan depresi), (3) neuroendokrin, (4) aktivitas epilepsi (Dremencov et al, 2003). Hipokampus berfungsi sebagai pengenalan kognitif (*cognitive recognition*) dan pengertian emosional (*emotional meaning*) stimulus lingkungan. Hipokampus melakukan perbandingan antara hasil yang diperkirakan (*predicted results*) dengan kenyataan yang diperoleh (*real output*). Kesalahan dalam mekanisme prediksi diterjemahkan sebagai frustrasi, sedang kegagalan dalam melakukan perbandingan mengakibatkan kecemasan dan stres (Foster et al, 2000; Lorincz et al, 2000). Kecemasan dan stres kronis mengakibatkan proses patologis dalam hipokampus yang mengakibatkan depresi dan gangguan perilaku (Mongeau et al, 1997).

Dari pembahasan diatas dapat disimpulkan bahwa tidak adanya perbedaan tingkat kecemasan pada kelompok kasus NKTTK dan kontrol NKTTE, nampaknya berkaitan dengan faktor psikopatologi, strategi coping dan trait sebagaimana diskusi diatas. Selain itu, ditinjau dari dimensi waktu, depresi nampaknya terjadi belakangan setelah kecemasan, sebagaimana NKTTK terjadi setelah NKTTE.

#### **6.19. PENGUKURAN KADAR NITRIT SERUM**

Pada penelitian ini, pengukuran kadar nitrit serum dilakukan secara spectrophotometri dengan menggunakan reagen Griess. Metode ini mengukur kadar nitrit sebagai indeks perubahan dari *nitric oxide* menjadi nitrat dan akhirnya menjadi nitrit (Hemmens et al., 1998; Totan et al., 2001) dan metode ini menjadi standard dalam pengukuran nitrit serum (Matata et al, 2001; Totan et al., 2001)

Pada penelitian ini ditemukan bahwa kadar nitrit serum untuk kelompok kasus NKTTK = 58  $\mu$  mol/L, kontrol NKTTK = 46.6  $\mu$  mol/L dan kontrol subyek normal = 54.7  $\mu$  mol/L, dimana ketiga kelompok sampel tersebut memiliki kadar nitrit serum dalam batas normal = 40 –60  $\mu$  mol/L (Totan et al., 2001). Dengan demikian tidak ada perbedaan yang signifikan diantara ketiga sampel penelitian. Berikut adalah pembahasan hasil penelitian.

## 6.20. BEBERAPA FAKTA TERKAIT DENGAN PENGUKURAN NITRIT

Pada binatang diketahui bahwa NO terlibat dalam sensitisasi sentral TNC (Meller et al., 1993) dan pemberian inhibitor NOS mengurangi sensitisasi yang di-induksi oleh input nyeri perifer berkelanjutan (Mao et al., 1997).

Perubahan-perubahan biokimiawi yang terkait dengan SS TNC seperti : penurunan serotonin, meningkatnya produksi NO, cGMP dan *cytosolic Ca(2+)* ditemukan pada platelet penderita NKTTK (Sarchielli et al, 2002). Terapi L-NMMA (inhibitor NOS) dapat mengurangi intensitas NK secara bermakna pada penderita NKTTK (Ashina et al., 1999-b; Ashina et al, 2000; Ashina, 2002).

Peranan NO dalam mekanisme SS TNC pada NKTTK, adalah proses ditingkat biomolekuler dengan mengambil tempat pada TNC yang ukurannya relatif kecil, sehingga perubahan yang terjadi tidak mampu mengadakan perubahan signifikan ditingkat sistemik, misalnya serum (Nestler et al, 2001). Sementara itu, nitrit yang terjadi di perifer karena konversi NO bersifat non spesifik, bisa karena hasil produksi iNOS, eNOS atau nNOS yang berasal dari jaringan yang berbeda-beda, sebagai akibat dari penyakit sistemik yang bermacam-macam. Sebagai contoh induksi glukose dapat meningkatkan produksi



iNOS, sebagaimana terjadi pada penderita diabetes mellitus (DM) (Noh et al, 2002). Kelainan endotel pembuluh darah juga dapat menyebabkan kenaikan NO (Kamata et al, 2001). Selain DM, kenaikan nitrit serum juga berkaitan kadar lemak, gangguan vaskuler (Maejima et al, (2001), penyakit degenerasi (Totan et al., 2001) dan multiple sclerosis progresif (Yuceyar et al, 2001).

Dengan demikian disimpulkan bahwa : (1) Kadar nitrit serum lebih banyak dipengaruhi oleh penyakit-penyakit sistemik dari sekedar kelainan SS TNC yang bersifat biomolekuler; (2) Kadar nitrit serum kelompok kasus NKTTK sebesar 58 m mol/L, masih dalam batas normal (40 –60 m mol/L), yang berarti bahwa peningkatan kadar nitrit akibat proses patologis di TNC tidak signifikan untuk mengubah kadar nitrit fisiologis di serum.

Kesimpulan diatas diperkuat oleh bukti empirik sebagai berikut :

1. Walaupun tidak signifikan, kadar nitrit serum kelompok kontrol subyek normal justru lebih tinggi dari kelompok kontrol NKTTK.
2. Walaupun terapi NOS inhibitor pada manusia dapat mengurangi intensitas NK secara bermakna pada penderita NKTTK (Ashina et al, 1999-b; Ashina et al, 2000; Ashina, 2002), namun hingga kini belum dapat dibuktikan bahwa kadar nitrit penderita NKTTK lebih tinggi secara signifikan dari subyek normal.
3. Hingga kini belum ada pemeriksaan serum khusus yang dapat mendiagnosis NKTT (Solomon et al., 2001).

## BAB 7

### PENUTUP

#### 7.1. KESIMPULAN HASIL PENELITIAN

Dari studi pustaka dan bukti empirik yang diperoleh dari penelitian ini sebagai berikut :

1. Intensitas nyeri kepala kelompok kasus NKTTK lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan kontrol NKTTK.
2. Intensitas nyeri kepala kelompok kasus NKTTK lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan kontrol subyek normal.
3. Tingkat stres psikologis kelompok kasus NKTTK lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan kontrol NKTTK.
4. Tingkat stres psikologis kelompok kasus NKTTK lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan kontrol subyek normal.
5. Tingkat depresi kelompok kasus NKTTK lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan kontrol NKTTK.
6. Tingkat depresi kelompok kasus NKTTK lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan kontrol subyek normal.
7. Tingkat kecemasan kelompok kasus NKTTK tidak berbeda secara signifikan dibandingkan dengan kontrol NKTTK.
8. Tingkat kecemasan kelompok kasus NKTTK lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan kontrol subyek normal.

9. Kadar nitrit serum kelompok kasus NKTK tidak berbeda secara signifikan dibandingkan dengan kontrol NKTTE.

10. Kadar nitrit serum kelompok kasus NKTK tidak berbeda secara signifikan dibandingkan dengan kontrol subyek normal.

maka paling tidak dapat disimpulkan bahwa selain intensitas nyeri kepala, maka faktor lain terutama stres psikologis dan depresi ikut andil dalam sensitisasi sentral TNC yang mendasari terjadinya NKTK

## 7.2. SARAN

Oleh karena itu, maka yang dapat disarankan berkenaan dengan hasil penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Intensitas nyeri kepala, stres psikologis dan depresi, dapat digunakan sebagai indikator tambahan dalam membedakan diagnosis NKTK dari NKTTE terutama pada kasus borderline.
2. Kecemasan dan kadar nitrit serum tidak dapat digunakan sebagai indikator tambahan dalam membedakan diagnosis NKTK dari NKTTE.
3. Dalam strategi penanganan, maka faktor psikologis harus menjadi bagian integral dalam terapi penderita, baik pada penderita NKTK maupun NKTTE supaya tidak berkembang menjadi NKTK.
4. Melihat kompleksitas latar belakang neurobiologi yang mendasari NKTK, maka perlu dikembangkan penelitian lanjutan, yang berorientasi pada : (a) rasionalisasi terapi NKTK, (b) pendekatan terapi prevensi NKTK; (c) pengujian obat tambahan paling efektif, selain terapi analgesik dan penanganan

psikologis; (d) model pengembangan bagi penelitian nyeri kepala primer yang lain seperti migrain dan nyeri kepala klauster.

Adapun keterbatasan penelitian ini tidak menyertakan diagnosis psikiatris dari kelompok kasus NKITK dan NKITE, yang mana hal ini lebih memperkuat korelasi antara kelainan psikiatris yang ada dengan kejadian nyeri kepala.



**DAFTAR PUSTAKA**

1. Adelman LC, Adelman JJ, Von Seggern R, Mannix LK. (2000 Jul-Aug). Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension-type headache: A retrospective study in a clinical setting. *Headache*. 40(7):572-80.
2. Andrasik F, Passchier J. (2000). Psychological Mechanism of Tension-Type Headache. In : Olesen J, Hansen PT, Welch KMA. *The Headache*. Lippincott Williams & Wilkins 599-603.
3. Antonov SM, Johnson JW. (1999). Permeant ion regulation of N-methyl-D-aspartate receptor channel block by  $Mg^{2+}$ . *NPAS* 95:14571-14576.
4. Ashina M, Bendtsen L, Sakai F, Olesen J. (1999-a). Muscle hardness in patients with chronic tension-type headache: relation to actual headache state. *Pain* 79:201-205.
5. Ashina M, Lassen LH, Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. (1999-b). Effect of inhibition of nitric oxide synthase on chronic tension-type headache: a randomized crossover trial. *Brain* 122:287-289
6. Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. (2000). Nitric oxide-induced headache in patients with chronic tension-type headache. *Brain* 123:1830-1837
7. Ashina M. (2002). Nitric oxide synthase inhibitors for the treatment of chronic tension-type headache. *Expert Opin Pharmacother*. 3:395-399
8. Ashina M, Stalknecht B, Pederson L, Schifter S, Galbo H, Olesen J. (2003). Tender points are not sites of ongoing inflammation -in vivo evidence in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia*. 23:109-16.

9. Ashina S, Bendtsen L, Jensen R. (2004). Analgesic effect of amitriptyline in chronic tension-type headache is not directly related to serotonin reuptake inhibition. *Pain*. 108(1-2):108-114.
10. Baldwin DS, Polkinghorn C. (2005). Evidence-based pharmacotherapy of Generalized Anxiety Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 8(2):293-302. Epub 2004 Dec 3.
11. Baranauskas G, Nistri A. (1998). Sensitization of pain pathways in the spinal cord: cellular mechanism. *Prog Neurobiol* 54:349-365.
12. Bendtsen L. (2000). Central sensitization in tension-type headache—possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*. 20(5):486-508.
13. Bendtsen L, Ashina M. (2000). Sensitization of Myofascial Pain Pathways in Tension-Type Headache. In : Olesen J, Hansen PT, Welch KMA. *The Headache*. Lippincott Williams & Wilkins 573-7.
14. Bendtsen L, Jensen R. (2000 Jul). Amitriptyline reduces myofascial tenderness in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia*. 20(6):603-10.
15. Berretta S, Munno DW, Benes FM. (2001). Amygdalar activation alters the hippocampal GABA system: “partial” modelling for postmortem changes in schizophrenia. *J Comp Neurol*. 431: 129–138
16. Bianchi M, Heidbreder C, Crespi F. (2003 Sep). Cytoskeletal changes in the hippocampus following restraint stress: role of serotonin and microtubules. *Synapse*. 49(3):188-94.

17. Bishop KL, Holm JE, Borowiak DM, Wilson BA. (2001 May). Perceptions of pain in women with headache: a laboratory investigation of the influence of pain-related anxiety and fear. *Headache*. 41(5):494-9.
18. Bowers G, Cullinan WE, Herman JP. (1998). Region-Specific Regulation of Glutamic Acid Decarboxylase (GAD) mRNA Expression in Central Stress Circuits. *The Journal of Neuroscience*, 18(15):5938–5947
19. Boz C, Sayar K, Velioglu S, Hocaoglu C, Alioglu Z, Yalman B, Ozmenoglu M. (2004). Temperament and character profile of patients with chronic tension-type headache. *Turk Psikiyatri Derg*. 15(2):105-11.
20. Braga MFM, Anderjaska VA, Manion ST, Hough CJ, Li H. (2004). Stress Impairs  $\alpha 1A$  Adrenoceptor-Mediated Noradrenergic Facilitation of GABAergic Transmission in the Basolateral Amygdala. *Neuropsychopharmacology* 29, 45–58.
21. Bremner JD, Innis RB, Southwick SM, Staib L, Zoghbi S, Charney DS (2000). Decreased benzodiazepine receptor binding in prefrontal cortex in combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 157: 1120–1126.
22. Bremner JD, Innis RB, White T, Fujita M, Sibersweig D, Goddard AW, Staib L, Stern E, Cappiello A, Woods S, Baldwin R, Charney DS. (2000-A). SPECT [I-123]iomazenil measurement of the benzodiazepine receptor in panic disorder. *Biol Psychiatry*. 47:96– 106.
23. Bremner, J.D., Narayan, M., Anderson, E.R., Staib, L.H., Miller, H.L., Charney, D.S. (2000-B). Hippocampal volume reduction in major depression. *Am. J. Psychiatry* 157, 115– 118.

24. Bromm B, Chen AN. (1995). Brain electrical source analysis of laser evoked potential in response to painful trigeminal nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 95:14-26
25. Brown GC. (1999). Nitric oxide and mitochondrial respiration. *Biochim. Biophys. Acta* 1411:351-369.
26. Brunello N, Blier P, Judd LL, Mendlewicze J, Nelson CJ, Souerye D, Zoharg J, Racagnia G. (2003). Noradrenaline in mood and anxiety disorders: basic and clinical studies. *International Clinical Psychopharmacology*. 18:191-202.
27. Burstein R, Woolf CJ. (2000). Central Sensitization and Headache. In : Olesen J, Hansen PT, Welch KMA. *The Headache*. Lippincott Williams & Wilkins 125-131.
28. Cameron OG, Abelson JL, Young EA. (2004). Anxious and depressive disorders and their comorbidity: effect on central nervous system noradrenergic function. *Biol Psychiatry*. 56(11):875-83.
29. Cao M, Zhang S, Wang K, Wang Y, Wang W. (2002 Jul-Aug). Personality traits in migraine and tension-type headaches: a five-factor model study. *Psychopathology*. 35(4):254-8.
30. Cassidy EM, Tomkins E, Hardiman O, O'Keane V. (2003 Jun). Factors associated with burden of primary headache in a specialty clinic. *Headache*. 43(6):638-44.
31. Chaouloff F. (2000 Jun). Serotonin, stress and corticoids. *J Psychopharmacol*. 14(2):139-51.



32. Chesnokova V, Melmed S. May (2002). Minireview: Neuro-Immuno-Endocrine Modulation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis by gp130 Signaling *Molecules. Endocrinology*; 143(S):1571-1574.
33. Chesterton LS, Barlas P, Foster NE, Baxter GD, Wright CC. (2003). Gender differences in pressure pain threshold in healthy humans. *Pain* 101:259-66.
34. Colombo B, Annovazzi PO, Comi G. (2004 Oct). Therapy of primary headaches: the role of antidepressants. *Neurol Sci*. 25 Suppl 3:S171-5.
35. Cooper. (1997). *The Cells: A molecular Aspects*. ASM Press 524-525.
36. Coplan JD, Mathew SJ, Smith EL, Trost RC, Scharf BA, Martinez J, Gorman JM, Monn JA, Schoepp DD, Rosenblum LA. (2001 Jul). Effects of LY354740, a Novel Glutamatergic Metabotropic Agonist, on Nonhuman Primate Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Noradrenergic Function. *CNS Spectr*. 6(7):607-17.
37. Cutrer FM. (2001). Pain-Sensitive Cranial Structures: Chemical Anatomy. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ. *Wolff's Headache and Other Head Pain*. OrthoMcNeil Seventh Ed 50-56.
38. Czeh, B., Michaelis, T., Watanabe, T., Frahm, J., de Biurrun, G., van Kampen, M., Bartolomucci, A., Fuchs, F. (2001). Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc. Natl. Acad. Sci U. S. A*. 98, 12796-12801.
39. Dallochio C, Buffo C, Mazzascello P, Chirolli S. (2000). Gabapentin vs Amytryptilin In Painful Diabetic Neuropathy: An open label Pilot Study. *J. Pain Symptom Management*. 20:280-85

40. Davidson JR. (2004 Jun). Generalized Anxiety and Panic: Common, Costly, and Challenging Disorders and their Pharmacologic Management. *CNS Spectr* 9(6 Suppl 13):1-7.
41. Diamond ML, Solomon GD. (1999). Tension-Type Headache. In: Diamond ML, Solomon GD, eds *Diamond and Dalessio's The Practicing Physician's Approach to Headache*. 6 TH Ed. Philadelphia: *WB Saunders Company* 125-129.
42. Dremencov E, Gur E, Lerer B, Newman ME. (2003 Aug). Effects of chronic antidepressants and electroconvulsive shock on serotonergic neurotransmission in the rat hippocampus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*;27(5):729-39.
43. Drolet G, Dumont EC, Gosselin I, Kinkead R, Laforest S, Trottier JF. (2001 May). Role of endogenous opioid system in the regulation of the stress response. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 25(4):729-41.
44. Drummond PD, Holroyd KA. (2000). Psychological Modulation of Pain. In : Olesen J, Hansen PT, Welch KMA. *The Headache*. Lippincott Williams & Wilkins 217-21.
45. Duman, R.S. (2002). Synaptic plasticity and mood disorders. *Mol Psychiatry* 7 (Suppl. 1), 29– 34.
46. Evans RW, Rozen TD, Adelman JU. (2001). Neuroimaging and Other Testing in Headache. In: *Wolff's Headache and Other Head Pain*, OrthoMcNeil 27-49.
47. Featherby T, Lawrence AJ. (2004). Chronic cold stress regulates ascending noradrenergic pathways. *Neuroscience* 127(4):949-60.

48. Flor H, Birbaumer N, Schulz R, Grusser SM, Mucha RF. (2002) Pavlovian conditioning of opioid and nonopioid pain inhibitory mechanisms in humans. *Eur J Pain*. 6(5):395-402
49. Fontella FU, Vendite DA, Tabajara AS, Porciuncula LO, da Silva Torres IL, Jardim FM, Martini L, Souza DO, Netto CA, Dalmaz C (2004 Sep). Repeated restraint stress alters hippocampal glutamate uptake and release in the rat. *Neurochem Res*. 29(9):1703-9.
50. Forstermann U, Boissel JP, Harmut K. (1998). Expressional control of the "constitutive" isoform of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III). *FASEB J* 12:773-790.
51. Foster, D.J. Morris, RG, Dayan p. (2000). A model of hippocampally dependent navigation, using the temporal difference learning rule. *Hippocampus* 10, 1–16.
52. Franca MC Jr, Costa AL, Maciel JA Jr. (2004 Nov). Gabapentin-responsive idiopathic stabbing headache. *Cephalalgia*. 24(11):993-6.
53. Frisberg BM. (1994). The utility of neuroimaging in the evaluation of headache in patients with normal neurologic examination. *Neurology* 44:1191-1197.
54. Geraciotti TD, Baker DG, Ekhtor NN, West SA, Hill KK, Bruce AB, Schmidt D, Kugler BR, Yehuda RNR, Keck PE, Kasckow JW. (2001). CSF Norepinephrine Concentrations in Posttraumatic Stress Disorder. *Am J Psychiatry* 158:1227–1230.
55. Gesztelyi G. Nov (2004). Primary headache and depression. *Orv Hetil*. 28:145(48):2419-24.

56. Gilmer ML, Owens MJ, Nemeroff CB. (2002) Inhibition of Norepinephrine Uptake in Patients With Major Depression Treated With Paroxetine. *Am J Psychiatry* 159:1702-1710
57. Goadsby (1993) In: Wijaya L: Pathophysiology of Tension-Type Headache. Simposium Nyeri Kepala Perdossi Cabang Surabaya 1999
58. Goadsby PJ (2001). Pathophysiology of Headache. In: *Wolff's Headache and Other Head Pain*. OrthoMcNeil 57-72.
59. Goddard AW, Mason GF, Almai A, Rothman DL, Behar KL, Petroff OAC, Charney DS, Krystal JH (2001). Reductions in occipital cortex GABA levels in panic disorder detected with 1H-magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 58:556- 561
60. Goddard AW, Mason GF, Appel M, Rothman DL, Gueorgueva R, Behar KL, Krystal JH. (2004) Dec. Impaired GABA neuronal response to acute benzodiazepine administration in panic disorder. *Am J Psychiatry*. 161(12).2186-95.
61. Gorman JM (2003). New molecular targets for antianxiety interventions. *J Clin Psychiatry*. 64 Suppl 3.28-35.
62. Grippo AJ, Sullivan NR, Damjanoska KJ, Crane JW, Carrasco GA, Shi J, Chen Z, Garcia F, Muma NA, Van de Kar LD. (2004) Chronic mild stress induces behavioral and physiological changes, and may alter serotonin 1A receptor function, in male and cycling female rats. *Psychopharmacology (Berl)*. [Epub ahead of print]

63. Haley JE, Dickenson AH, Schachter M. (1992). Electrophysiological evidence for a role of nitric oxide in prolonged chemical nociception in the rat. *Neuropharmacology* 31:251-258.
64. Hanley NR, Van de Kar LD. (2003). Serotonin and the neuroendocrine regulation of the hypothalamic–pituitary-adrenal axis in health and disease. *Vitam Horm.* 66:189-255.
65. Hannerz J, Jogestrand T. (2004 Feb). Relationship between chronic tension-type headache, cranial hemodynamics, and cerebrospinal pressure: study involving provocation with sumatriptan. *Headache.* 44(2):154-9.
66. Hansson E, Ronnback L. (2004 May). Altered neuronal-glia signaling in glutamatergic transmission as a unifying mechanism in chronic pain and mental fatigue. *Neurochem Res.* 29(5):989-96.
67. Harvey BH, Jonker LP, Brand L, Heenop M, Stein DJ. (2002). NMDA receptor involvement in imipramine withdrawal-associated effects on swim stress, GABA levels and NMDA receptor binding in rat hippocampus. *Life Sci.* 71(1):43-54.
68. Helmstetter FJ, Poore LH, Bellgowan PSF. (1998). Antinociception following opioid stimulation of the basolateral amygdala is expressed through the periaqueductal gray and rostral ventromedial medulla. *Brain Res* 79:104-118
69. Hemmens B, Mayer B. (1998). Enzymology of nitric oxide synthase. *Meth Mol Biol.* 100:1-32

70. Herman JP, Larson BR. (2001). Differential regulation of forebrain glutamic acid decarboxylase mRNA expression by aging and stress. *Brain Res.* Aug 31;912(1):60-6.
71. Herman JP, Renda A, Bodie B. (2003) Norepinephrine-gamma-aminobutyric acid (GABA) interaction in limbic stress circuits: effects of reboxetine on GABAergic neurons. *Biol Psychiatry.* 53(2):166-74.
72. Holroyd KA, Stensland M, Lipchik GL, Hill KR, O'Donnell FS, Cordingley G. (2000 Jan). Psychosocial correlates and impact of chronic tension-type headaches. *Headache.*;40(1):3-16.
73. Holroyd KA. (2002). Behavioral and psychologic aspects of the pathophysiology and management of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep.* Oct;6(5):401-7.
74. Holroyd KA, Labus JS, O'Donnell FJ, Cordingley GE. (2003 Oct). Treating chronic tension-type headache not responding to amitriptyline hydrochloride with paroxetine hydrochloride: a pilot evaluation. *Headache.* 43(9):999-1004.
75. Houshyar H, Gomez F, Manalo S, Bhargava A, Dallman MF. (2003 Nov). Intermittent morphine administration induces dependence and is a chronic stressor in rats. *Neuropsychopharmacology.* (11):1960-72.
76. Hovanitz CA, Filippides M, Lindsay D, Scheff J. (2002). Muscle tension and physiologic hyperarousal, performance, and state affectivity: assessing the independence of effects in frequent headache and depression. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 27:29-44.



77. Huang PL, Lo EH. (1998). Genetic analysis of NOS isoforms using nNOS and eNOS knockout animals. *Prog Brain Res* 118:13-25
78. Hunt GE. (2000). A cellular perspective of neural network. *Integrative Neuroscience*. Gordon (Ed), Harwood Acad Publ, The Netherland 65-73.
79. Invernizzi RW, Parini S, Sacchetti G, Fracasso C, Caccia S, Annoni K, et al. (2001). Chronic treatment with reboxetine by osmotic pumps facilitates its effect on extracellular noradrenaline and may desensitize alpha(2)-adrenoceptors in the prefrontal cortex. *Br J Pharmacol* 132:183-188.
80. Janke EA, Holroyd KA. (2002). Depression increases vulnerability to tension-type headaches following stress in a laboratory paradigm. *Ann Behav Med.* 24:S024
81. Janke EA, Holroyd KA, Romanek K. (2004). Depression increases onset of tension-type headaches following laboratory stress. *Pain*. 5438, Model 5, pp 1-9.
82. Jasmin L, Boudah A, Ohara PT. (2003 May). Long-term effects of decreased noradrenergic central nervous system innervation on pain behavior and opioid antinociception. *J Comp Neurol.* 460(1):38-55.
83. Jensen R, Bendtsen L, Olesen J. (1998). Muscular factors are importance in tension-type headache. *Headache* 38:10-17.
84. Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. (2003). Central Sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanism?. *TRENDS in Neuroscience* Vol 26 No. 12:696-705.

85. Juang KD, Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Su TP. (2000 Nov-Dec). Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes. *Headache*. 40(10):818-23.
86. Kamata K, Kame N, Inose A. (2001). Mechanisms underlying attenuated contractile response of aortic rings to noradrenaline in fructose-fed mice. *Eur J Pharmacol*. 428(2):241-9.
87. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TL. (2000). Principles of Neural Science. McGraw-Hill Publ. 1209-24.
88. Kaneko K, Obata K. (2000). An increase in excitatory synaptic transmission in the lateral amygdala of adult GAD65 knockout mice. *Abstr Soc Neurosci* 30:1392.
89. Kash SF, Tecott JH, Hodges C, Baekkeskov S. (1999). Increased anxiety and altered responses to anxiolytics in mice deficient in the 65-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 96:1698-1703.
90. Kawaguchi Y, Shindou T (1998). Noradrenergic excitation and inhibition of GABAergic cell types in rat frontal cortex. *J Neurosci* 18: 6963-6976.
91. Kosten TA, Zhang XY, Kehoe P. (2004 Aug). Infant rats with chronic neonatal isolation experience show decreased extracellular serotonin levels in ventral striatum at baseline and in response to cocaine. *Brain Res Dev Brain Res*. 152(1):19-24.
92. Lake AJ 3rd, Saper JR. (2002 Sep). Chronic headache: New advances in treatment strategies. *Neurology*. 59(5 Suppl 2):S8-13.
93. Lance JW. (1993). Tension Type Headache. In: Mechanism and management of headache 5<sup>th</sup> Ed. Oxford Butterworth Heinemann. 144-162.



94. Lanzi G, Zambrino CA, Ginevra OF, Arrigo SD, Vercelli P, Silvestri AD. (2001). Personality trait in childhood and adolescent headache. *Cephalgia* 21:53-60.
95. Lipchik GL, Holroyd KA, O'Donnell FO, et al. (2000). Exteroceptive suppression periods and pericranial muscle tenderness in chronic tension-type headache: effects of psychopathology, chronicity, and disability. *Cephalalgia*. 20:638–646.
96. Liu Y, Ishida Y, Shinoda K, Nakamura S. (2003 Mar). Effects of repeated stress on regeneration of serotonergic and noradrenergic axons in the cerebral cortex of adult rats. *Neurosci Lett*. 339(3):227-30.
97. Lorincz A, Buzsaki G. (2000). Two-phase computational model training long-term memories in the entorhinal– hippocampal region. *Ann. N. Y.* 153– 171.
98. Maejima K, Nakano S, Himeno M, Tsuda S, Makiishi H, Ito T, Nakagawa A, Kigoshi T, Ishibashi T, Nishio M, Uchida K. (2001). Increased basal levels of plasma nitric oxide in Type 2 diabetic subjects. Relationship to microvascular complications. *J Diabetes Complications*. 15(3):135-43
99. Makatsori A, Duncko R, Schwendt M, Moncek F, Johansson BB, Jezova D. (2003 Jul). Voluntary wheel running modulates glutamate receptor subunit gene expression and stress hormone release in Lewis rats. *Psychoneuroendocrinology*. 28(5):702-14.
100. Malizia AL, Cunningham VJ, Bell CJ, Liddle PF, Jones T, Nutt DJ. (1998). Decreased brain GABA (A)-benzodiazepine receptor binding in panic

- disorder: preliminary results from a quantitative PET study. *Arch Gen Psychiatry*.55:715-720
101. Manevich TM, Sokolova ED, Iakhno NN, Rogovina EG. (2004). Specifics of personality and mental status in children and adolescence with chronic tension-type headache. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 104(2):11-5.
102. Mao J, Price DD, Zhu J, Lu J, Mayer DJ. (1997). The inhibition of nitric oxide-activated poly (ADP-ribose) synthetase attenuates trans-synaptic alteration of spinal cord dorsal horn neurons and neuropathic pain in the rat. *Pain* 72:355-366.
103. Marcus DA. (2004). Estrogen and chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep*. 8(1):66-70.
104. Martin-Araguz A, Bustamante-Martinez C, de Pedro-Pijoan JM. (2003 Jul). Treatment of chronic tension type headache with mirtazapine and amitriptyline. *Rev Neurol*. 37(2):101-5.
105. Matata BM, Galinanes M. (2001). Effect of diabetes on nitric oxide metabolism during cardiac surgery. *Diabetes*. 50(11):2603-10
106. Materazzo F, Cathcart S, Pritchard D. (2000 Jul). Anger, depression, and coping interactions in headache activity and adjustment: a controlled study. *J Psychosom Res*. 49(1):69-75.
107. Mathew SJ, Coplan JD, Gorman JM. (2001). Neurobiological mechanisms of social anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 158(10):1558-67.
108. Mathew SJ, Coplan JD, Schoepp DD, Smith EL, Rosenblum LA, Gorman JM. (2001 Jul). Glutamate-hypothalamic-pituitary-adrenal axis interactions: implications for mood and anxiety disorders. *CNS Spectr*. 6(7):555-64.

109. Matta AP, Moreira Filho PF. (2003) Depressive symptoms and anxiety in patients with chronic and episodic tension-type headache. *Arg Neuropsiquiatr* 2003 Dec;61(4):991-4.
110. McKittrick CR, Magarinos AM, Blanchard DC, Blanchard RJ, McEwen BS, Sakai RR. (2000 May). Chronic social stress reduces dendritic arbors in CA3 of hippocampus and decreases binding to serotonin transporter sites. *Synapse*. 36(2):85-94.
111. McNally GP, Akil H. (2003 Oct). Selective down-regulation of hippocampal glucocorticoid receptors during opiate withdrawal. *Brain Res Mol Brain Res*. 118(1-2):152-5.
112. Meliala A. (2001). Pain Scoring. PIT Perdossi, Padang.
113. Meller ST, Gebhart GF (1993). Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. *Pain* 52:127-136.
114. Mense S. (1993). Nociception from skeletal muscle in relation to chronic muscle pain. *Pain* 54:241-289.
115. Merrill RL. (2000). Neurophysiology of orofacial pain. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 12:165-179.
116. Messlinger K, Burstein R. (2000). Anatomy of Central Nervous System Pathways Related to Head Pain. In : Olesen J, Hansen PT, Welch KMA. *The Headache*. Lippincott Williams & Wilkins 77-86.
117. Meyer RA, Campbell JN, Raja SN. (1994). Peripheral Neural Mechanism of Nociception. In: Wall PD, Melzack R. *Textbook of Pain* New York:Churchill Livingstone 13-44.

118. Miller BA, Woolf CJ. (1996). Glutamat-mediated slow synaptic current in neonatal rat deep dorsal horn neurons in vitro. *J Neurophysiol* 76:1465-1476.
119. Miyahara S, Komori T, Fujiwara R, Shizuya K, Yamamoto M, Ohmori M et al (1999). Effects of single and repeated stresses on the expression of mRNA for alpha1-adrenoceptors in the rat hypothalamus and midbrain. *Eur J Pharmacol* 379: 111-114.
120. Mongeau R, Bher P, De Montigny C. (1997). The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: their interactions and the effects of antidepressant treatment. *Brain Res. Rev.* 23, 145-195.
121. Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. (2001). *Molecular Neuropharmacology. A Foundation for Clinical Neuroscience.* The McGraw-Hill Companies, Inc
122. Nicholson B. (2000). Gabapentin Use in Neuropathic Pain Syndrome. *Acta Neurol Scand.* 101:359-71.
123. Nicholson RA, Gramling SE, Ong JC, Buenevar L. (2003 Jun). Differences in anger expression between individuals with and without headache after controlling for depression and anxiety. *Headache.*43(6):651-63.
124. Noh H, Ha H, Yu MR, Kang SW, Choi KH, Han DS, Lee HY. (2002). High Glucose Increases Inducible NO Production in Cultured Rat Mesangial Cells. possible role in fibronectin production. *Nephron.* 90(1):78-85.
125. Oelkers-Ax R, Resch F. (2002 Nov). Headache in children: also a problem for child and adolescent psychiatry? Pathogenesis, comorbidity, therapy. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 30(4):281-93.

126. Olesen J. (2000). Tension-Type Headache: Introduction. In : Olesen J, Hansen PT, Welch KMA. *The Headache*. Lippincott Williams & Wilkins 543-544.
127. Olesen J, Schoonen J. (2000). Synthesis of Tension-Type Headache Mechanism. In : Olesen J, Hansen PT, Welch KMA. *The Headache*. Lippincott Williams & Wilkins 615-618.
128. Orchinik M, Carroll SS, Li YH, McEwen BS, Weiland NG. (2001). Heterogeneity of hippocampal GABAA Receptors: Regulation by Corticosterone. *The Journal of Neuroscience*. 21(1):330-339.
129. Ossowska G, Lupina IE, Danileczuk Z, Majewska BK. (2002). Repeated Treatment with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors but not Anxiolytic Prevents The Stress-Induced Deficit of Fighting Behavior. *Pol. J. Pharmacol*. 54, 373-380.
130. Pan Y, Berman Y, Carr KD. (2004 Dec). Effects of the group I metabotropic glutamate receptor agonist, DHPG, and injection stress on striatal cell signaling in food-restricted and ad libitum fed rats. *BMC Neurosci*. 5(1):50.
131. Park JW, Kim JS, Lee HK, Kim YI, Lee KS. (2004 Nov-Dec). Serotonin transporter polymorphism and harm avoidance personality in chronic tension-type headache. *Headache*. 44(10):1005-9.
132. Partoarmojo I. (2000). Pattern and Prevalence of Patients with Pain in Neurological Out Patient Clinic of Dr. Soetomo Hospital from January through June (1999). *Dutch Foundation Postgraduate Medical Course* 49-60

133. Pasternak GW. (1993) Pharmacological mechanism of opioid analgesic. *Clin Neuropharmacol* 16:1-18.
134. Perdossi. (2000). Konsensus Nasional Nyeri Kepala, Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (Perdossi).
135. Pitkänen A (2000) Connectivity of the rat amygdaloid complex. In: Aggleton JP (ed.) *The Amygdala: A Functional Analysis*. Oxford University Press: Oxford, UK, pp 31 -99
136. Poerwadi T (2000). Pain: Sensation, Transmission and Measurement. Simposium Neuropathic Pain. In. Simposium Nyeri Perdossi tahun 2000.
137. Pohorecky LA, Skiandos A, Zhang X, Rice KC, Benjamin D. (1999). Effect of Chronic Social Stress on  $\mu$ -Opioid Receptor Function in the Rat. *JPET* 290:196-206, 1999
138. Pohorecky LA, Skiandos A, Zhang X, Rice KC, Benjamin D. (1999). Effect of Chronic Social Stress on  $\mu$ -Opioid Receptor Function in the Rat. *JPET* 290:196-206.
139. Pucca FS, Genco MP, Prudenzanol et al. (1999). The Italian Collaborative Group for the Study of Psychopathological Factors in Primary Headache. Psychiatric comorbidity and psychosocial stress in patients with tension type-headache from headache centers in Italy. *Cephalgia* 19:159-164.
140. Pudjirahardjo WJ, Poernomo H, Machfoed MH. (1992). *Metode Penelitian dan Statistik Terapan*. Lab Ilmu Peny Saraf FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

141. Quirarte GL, Galvez R, Roozendaal B, McGaugh JL (1998). Norepinephrine release in the amygdala in response to footshock and opioid peptidergic drugs. *Brain Res* 808: 134–140.
142. Radat F. (2000). Psychopathology and headache. *Rev Neurol (Paris)*. 156 Suppl 4:4S62-7.
143. Raincro I, Valfré W, Savi L, Ferrero M, Del Rizzo P, Limone P, Isaia GC, Gianotti L, Pollo A, Verde R, Benedetti F, Pinessi L. (2002 Sep). Decreased sensitivity of 5-HT<sub>1D</sub> receptors in chronic tension-type headache. *Headache*. 42(8):709-14.
144. Ramussen BK, Lipton RB (2000). Epidemiology of Tension-Type Headache. In: Olesen J, Hansen PT, Welch KMA. *The Headache*. Lippincott Williams & Wilkins 545-550.
145. Rasmussen BK, Lipton RB. (2000). Epidemiology of Tension-Type Headache. In : Olesen J, Hansen PT, Welch KMA. *The Headache*. Lippincott Williams & Wilkins 545-9.
146. Relja G, Granato A, Maria Antonello R, Zorzon M. (2004 Feb). Headache induced by chronic substance use: analysis of medication overused and minimum dose required to induce headache. *Headache*. 44(2):148-53.
147. Rollnik JD, Karst M, Fink M, Dengler R. (2001 Mar). Coping strategies in episodic and chronic tension-type headache. *Headache*. 41(3):297-302.
148. Rollnik JD, Karst M, Piepenbrock S, Gehrke A, Dengler R, Fink M. (2003). Gender differences in coping with tension-type headaches. *Eur Neurol*. 50(2):73-7.

149. Russell MB, Ostergaard S, Bendtsen L, Olesen J. (1999) Familial occurrence of chronic tension-type headache. *Cephalalgia* May,19(4):207-10
150. Sandkuhler J, Jensen TS. (2000) Inhibition of Nociception. In . Olesen J, Hansen PT, Welch KMA. *The Headache*. Lippincott Williams & Wilkins 117-24
151. Saper JR, Lake AE 3rd, Cantrell DT, Winner PK, White JR. (2002 Jun). Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine: a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study. *Headache*. 42(6):470-82.
152. Sapolsky. R.M. (2000) Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders *Arch Gen Psychiatry* 57, 925 - 935.
153. Sarchielli P, Alberti A, Floridi A, Gallai V. (2002 Jun ). L-Arginine/nitric oxide pathway in chronic tension-type headache: relation with serotonin content and secretion and glutamate content. *J Neurol Sci*. 15;198(1-2):9-15
154. Sarioglu B, Erhan E, Serdaroglu G, Doering BG, Eremis S, TutuncuoGlu S. (2003). Tension-type headache in children: a clinical evaluation. *Pediatr Int*. 45:186-189.
155. Schaaf, M.J., De Kloet, E.R., Vreugdenhil, E. (2000). Corticosterone effects on BDNF expression in the hippocampus. Implications for memory formation *Stress* 3, 204-208



156. Schmidt HH, et al. (1995). *Biochemica* 2:22-23.
157. Schwartz BS, Steward WF, Simon D. (1998). Epidemiology of tension-type headache. *JAMA* 279:381-383.
158. Segu M, Sandrini G, Lanfranchi S, Collesano V. (1999 Jun). Pathogenesis of tension headache: role of temporomandibular disorders. A research protocol. *Minerva Stomatol.* 48(6 Suppl 1):3-9.
159. Serrano-Duenas M. (2000 May). Chronic tension-type headache and depression. *Rev Neurol.* 30(9):822-6.
160. Shakesby, A.C., Anwyl, R., Rowan, M.J. (2002). Overcoming the effects of stress on synaptic plasticity in the intact hippocampus: rapid actions of serotonergic and antidepressant agents. *J. Neurosci.* 22, 3638–3644.
161. Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ. (2001). Overview, Diagnosis and Classification of Headache. . In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ. *Wolff's Headache and Other Head Pain.* OrthoMcNeil Seventh Ed 7-49.
162. Solomon S, Newman LC. (2001). Episodic Tension-Type Headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ. *Wolff's Headache and Other Head Pain.* OrthoMcNeil Seventh Ed 238-246.
163. Spivak B, Maayan R, Kotler M, Mester R, Gil-Ad I, Shtaf B, Weizman A. (2000). Elevated circulatory level of GABA(A)-antagonistic neurosteroids in patients with combat-related post-traumatic stress disorder. *Psychol Med.* 30(5):1227-31.
164. Srikiatkachorn A. (2001 Dec). Pathophysiology of chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep.* 5(6):537-44.

165. Storer RJ, Goadsby PJ. (1999). Trigeminovascular nociceptive transmission involves N-methyl-D-aspartate and non-N-methyl-D-aspartate glutamate receptors. *Neuroscience* 90(4):1371-6.
166. Stork O, Ji FY, Kaneko K, Stork S, Yoshinobu Y, Moriya T, Shibata S, Obata K (2000). Postnatal development of a GABA deficit and disturbance of neural functions in mice lacking GAD65. *Brain Res.* 865:45–58.
167. Tafet GE, Vargas VPI, Ablafia DP, Calandria JM, Roffman SS, Chioveta A, Shinitzky M. 2001. Correlation between cortisol level and serotonin uptake in patients with chronic stress and depression. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience.* 1 (4), 388-393.
- 168 Takahashi H, Takada Y, Nagai N, Urano T, Takada A. (2000 Jul). Previous exposure to footshock stress attenuates nicotine-induced serotonin release in rat striatum during the subsequent stress. *Brain Res Bull.* 52(4):285-90.
169. Takase Y. (2004 Nov). Chronic daily headache and medication-induced headache. *Rinsho Shinkeigaku.* 44(11):815-7.
170. Tanaka M, Yoshida M, Emoto H, Ishii H (2000). Noradrenaline systems in the hypothalamus, amygdala and locus coeruleus are involved in the provocation of anxiety: basic studies. *Eur J Pharmacol* 405: 397-406.
171. Totan Y, Cekik O, Borazan M, Uz E, Sogut S, Akyol O. (2001). Plasma malondialdehyde and nitric oxide levels in age related macular degeneration *Br J Ophthalmol* 85:1426-1428.
172. Tulaar ABM (1999). In: Poerwadi T. Pain: Sensation, Transmission and Measurement. *Simposium Neuropathic Pain, Perdossi 2000.*

173. Valentino RJ, Van Bockstaele E. (2001 Dec). Opposing regulation of the locus coeruleus by corticotropin-releasing factor and opioids. Potential for reciprocal interactions between stress and opioid sensitivity. *Psychopharmacology (Berl)*. 158(4):331-42. Epub 2001 Mar 14.
174. van Riel E, Meijer OC, Steenbergen PJ, Joels M. (2003). Chronic unpredictable stress causes attenuation of serotonin responses in cornu ammonis 1 pyramidal neurons. *Neuroscience*. 120(3):649-58.
175. Vazquez DM, Lopez JF, Van Hoers H, Watson SJ, Levine S. (2000 Feb). Maternal deprivation regulates serotonin 1A and 2A receptors in the infant rat. *Brain Res*. 855(1):76-82.
176. Venable VL, Carlson CR, Wilson J. (2001 Jan). The role of anger and depression in recurrent headache. *Headache*. 41(1):21-30.
177. Verkuyl JM, Hemby SE, Joels M. (2004) Sep. Chronic stress attenuates GABAergic inhibition and alters gene expression of parvocellular neurons in rat hypothalamus. *Eur J Neurosci*.;20(6):1665-73.
178. Wang PW, Dieckmann N, Sailasuta N, Adalsteinsson E, Spielman D, Ketter TA. (2002) 3-T 1H-magnetic resonance spectroscopic measurements of prefrontal cortical gamma-aminobutyric acid (GABA) levels in bipolar disorder patients and healthy volunteers, in Abstracts of the 57th Annual Convention of the Society for Biological Psychiatry, Jacksonville, Fla, SOBP. . p 197S
179. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD. (2001 Jan). Quality of life differs among headache diagnoses: analysis of SF-36 survey in 901 headache patients. *Pain* ;89(2-3):285-92.

- 180 Wang Y, Newton DC, Marsden PA. (1999). Neuronal NOS: gene structure, mRNA diversity, and functional relevance. *Crit Rev Neurobiol* 13:21-43.
181. Wang SJ, Fuh JJ, Lu SR, Liu CY, Hsu LC, Wang PN, Liu HC. (2000 Jan). Chronic daily headache in Chinese elderly: prevalence, risk factors, and biannual follow-up *Neurology*. 54(2):314-9.
182. Weingarten S, Kleinman M, Elpenn L. (1992). The effectiveness of cerebral imaging in the diagnosis of chronic headache. A reappraisal. *Arch Intern Med* 152:2457-2462.
- 183 Wellman, C.L. (2001). Dendritic reorganization in pyramidal neurons in medial prefrontal cortex after chronic corticosterone administration. *J Neurobiol*. 49, 245– 253.
184. Wierońska JM, Brański P, Szewczyk B, Pałucha A, Papp M, Gruca P, Moryl E, Pilc A. (2001). Change in the Expression of Metabotropic Glutamate Receptor 5 (mGluR5) in the Rat Hippocampus in a Animal Model of Depression. *Pharmacol* 53, 659–662.
185. Xu GP, Van Bockstaele E, Reyes B, Bethea T, Valentino RJ. (2004 Sep). Chronic morphine sensitizes the brain norepinephrine system to corticotropin-releasing factor and stress. *J Neurosci*.; 24(38):8193-7.
186. Yucel B, Kora K, Ozyalcin S, Alcalar N, Ozdemir O, Yucel A. (2002). Depression, automatic thoughts, alexithymia, and assertiveness in patients with tension-type headache. *Headache*. 42(3):194-9.
- 187 Yuceyar N, Scedil TA, Kiran D, Gbreve SA, Duyu A. (2001). Serum and cerebrospinal fluid nitrite and nitrate level in relapsing and secondary progressive multiple sclerosis patients. *Chin Neural Neurosurg* 103-206-211.

188. Zorumski CF, Izumi Y (1993). Nitric oxide and hippocampal synaptic plasticity. *Biochem Pharmacol* 46:777-785.



## **DAFTAR LAMPIRAN-1 DIAGNOSIS NKT EPISODIK DAN KRONIK**

Berdasarkan kriteria IHS, maka diagnosis nyeri kepala tipe tegang episodik dan kronik dapat dilihat pada kriteria dibawah ini.

### **Kriteria diagnosis NKTTE**

- A. Paling sedikit ada 10 NK sebelumnya yang memenuhi kriteria B-D dibawah, jumlah hari dengan NK <180/tahun (<15/bulan).
- B. NK berlangsung dari 30 menit sampai 7 hari.
- C. Paling sedikit ada 2 karakter nyeri sebagai berikut :
  1. Kualitas nyeri seperti perasaan tertekan/terikat (tidak berdenyut).
  2. Intensitasnya ringan atau sedang (bisa menghambat, namun tidak membatasi aktivitas)
  3. Lokasinya bilateral.
  4. Nyeri tidak bertambah misalnya waktu naik tangga atau aktivitas fisik rutin yang serupa
- D. Keduanya dari yang berikut :
  1. Tidak ada mual atau muntah (anorexia boleh terjadi).
  2. Tidak ada photophobia dan phonophobia (boleh ada salah satu, tetapi tidak keduanya).
- E. Paling sedikit ada 1 dari yang berikut :
  1. Dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan neurologis tidak menunjukkan adanya kelainan simptomatik.

2. Dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan neurologis menunjukkan adanya kelainan tersebut tetapi dapat dihilangkan dengan investigasi yang tepat
3. Kelainan tersebut ada tetapi NKTT tidak terjadi untuk pertama kalinya dalam kaitan erat secara temporer dengan kelainan tersebut.

#### **Kriteria diagnosis NKTTK**

- A. Frekuensi NK rata-rata adalah 15 hari/bulan atau lebih (180 hari/tahun) selama 6 bulan atau lebih yang memenuhi kriteria B-D dibawah.
- B. Paling sedikit ada 2 karakter nyeri sebagai berikut :
  1. Kualitas nyeri seperti perasaan tertekan/terikat (tidak berdenyut).
  2. Intensitasnya ringan atau sedang (bisa menghambat, namun tidak membatasi aktivitas)
  3. Lokasinya bilateral.
  4. Nyeri tidak bertambah misalnya waktu naik tangga atau aktivitas fisik rutin yang serupa.
- C. Keduanya dari yang berikut :
  1. Tidak ada vomiting.
  2. Tidak boleh lebih dari 1 yang berikut : nausea, photophobia atau phonophobia
- D. Seperti E pada NKTTK.

**LAMPIRAN-2****LEMBAR STATUS SUBYEK PENELITIAN**

Tanggal dan tempat pemeriksaan : .....

Jenis Subyek :  NKTYK  NKJTE  NORMAL

**IDENTITAS SUBYEK PENELITIAN**

Nama : .....

Nomer Kode Subyek : .....

Umur (18 - 50 th) : .....

Jenis Kelamin : .....

Suku Bangsa (Jawa) : .....

Alamat telpn : .....

Pekerjan : .....

Pendidikan terakhir : .....

**ANAMNESIS NYERI KEPALA**

- Telah berapa lama menderita nyeri kepala : .....
- Berapa kali kepala dalam satu hari : .....
- Berapa kah kepala dalam satu bulan : .....
- Berapa lama nyeri kepala berlangsung setiap serangan : .....



- Bagaimana rasanya nyeri kepala, apa kepala seperti ditekan, diikat, bebal, sakit, diremas, kepala terasa penuh, seperti pakai topi, pakai ikat kepala, seperti menanggung beban berat di kepala, diiris, berdenyut, atau lainnya : ..
- Bagaimana nyeri kepala menurut anda, ringan, sedang atau berat : .....
- Apakah nyeri kepala ini membatasi aktivitas anda sehari-hari : .....
- Apakah dengan nyeri kepala ini anda masih bisa kerja dirumah atau pergi kerja : .....
- Apakah nyeri kepala bertambah berat bila melakukan aktivitas tertentu : .....
- Disebelah mana nyeri kepala dirasakan, Di kepala bagian depan, samping, tengah, belakang, tengkut, leher belakang : .....
- Apakah nyeri kepala dirasakan sesisi atau kedua sisi kepala : .....
- Apakah nyeri kepala dirasakan bersama dengan perasan enek, mual, muntah : .....
- Apakah nyeri kepala dirasakan bersama dengan rasa takut cahaya, suara : .....
- Apakah nyeri kepala semacam ini pernah dirasakan sebelumnya dan kapan : .....

- Apakah sebelum nyeri kepala mengalami kerja berat, berpergian jauh, capek, kurang tidur, atau lainnya .....  
.....
- Apakah ada faktor perasaan yang mengganggu anda seperti gelisah, susah, takut, cemas, hati tertekan, rasa bersalah, rasa berdosa, putus as atau yang lain .....  
.....
- Apakah sebelumnya telah minum obat nyeri kepala, apa macam obatnya dan apa ada manfaatnya terhadap nyeri kepala yang diderita : .....  
.....

#### **ANAMNESIS TAMBAHAN NYERI KEPALA**

- Apakah pernah mengalami kecelakan pada kepala sebelumnya dan kapan terjadinya : .....  
.....
- Apakah pernah mengalami kelemahan atau lumpuh separuh badan, bila ada kapan terjadinya.....  
.....
- Apakah pernah mengalami panas badan tinggi, kejang, kelemahan anggota gerak dan kesadaran menurun : .....  
.....
- Apakah pernah mengalami panas badan tinggi, kejang, kelemahan anggota gerak dan kesadaran menurun : .....  
.....
- Apakah pernah mengalami rasa nyeri seperti diiris pada wajah sesisi : .....  
.....
- Apakah pernah mengalami diambil cairan serebrospinal tulang belakang : .....  
.....

- Apakah pernah mengalami gangguan penglihatan pada saat membaca  
.....
- Apakah pernah mengalami pilek, batuk, keluar ingus berbau disertai nyeri  
daerah wajah : .....
- Apakah pernah mengalami nyeri daerah telinga disertai keluarnya cairan  
berbau .....
- Apakah pernah mengalami sakit gigi dan nyeri pada daerah sendi rahang :  
.....
- Apakah pernah mengalami alergi dan keracunan :  
.....
- Apakah pernah mengalami gangguan jiwa seperti bicara sendiri atau lainnya :  
.....
- Apakah pernah mengalami kecanduan alkohol dan narkoba : .....

#### STATUS INTERNE SINGKAT

BB : .....	Tensi : .....
TB : .....	Jantung : .....
Temp : .....	Paru : .....
Nadi : .....	Hati : .....
Resp : .....	Limfe : .....

#### STATUS NEUROLOGIS

- Kesadaran (GCS) : .....
- Pembicaraan (disarthri, afasia, scanning) : .....

- Kepala (Hidrosefalus, torticollis, asimetri, masking, fullmoon) : .....
- Rangsangan selaput Otak (Kaku kuduk, Jaque, Kernig, Brudzinski) : .....
- Saraf Otak (Saraf I s/d XII) : .....
- Sistem Motoris (Kekuatan, Palpasi, Gerakan Involunter, Koordinasi, Gait) : .....
- Sistem Sensoris (Eksteroseptik, Proprioseptik, Enteroseptik) : .....
- Fungsi Lahir : .....
- Reflek (Fisiologis, Patologis) : .....
- Susunan Saraf Otonom (Miksi, Defekasi, Salivasi) : .....

#### **PEMERIKSAN OTOT PERIKRANIAL.**

- Pada palpasi ditemukan *tender point* dan nyeri lokal didaerah (otot frontalis, temporalis, pterygoideus medialis dan lateralis, maseter, sternokleidomastoideus dan trapezius) .....

- Penekanan *trigger point* menyebabkan nyeri jalur kedacrah (otot frontalis, temporalis, pterygoideus medialis dan lateralis, maseter, sternokleidomastoides dan trapezius) : .....

Hasil Pemeriksaan Visual Analog Scale (VAS)



### LAMPIRAN-3

#### DISKRIPSI KRETERIA EKSLUSI

##### POST TRAUMA KAPITIS

- Adanya trauma kapitis yang ditandai oleh satu dari berikut : hilangnya kesadaran, amnesia yang berlangsung lebih dari 10 menit
- Minimal menunjukkan 2 kelainan berikut : pemeriksaan neurologi klinik, x photo kepala, neuroimaging, *evoked potential*, liquor serebrospinalis, fungsi vestibuler, pemeriksaan neuropsikologis
- Nyeri kepala terjadi < 14 hari setelah sadar atau setelah trauma
- Nyeri kepala hilang 8 minggu setelah sadar atau setelah trauma

##### STROKE

- Adanya gejala neurologis fokal dalam 48 jam
- Dengan diagnosis yang tepat terdapat gangguan vaskuler
- Nyeri kepala jenis tegang terkait dengan gejala stroke

##### MENINGITIS DAN ENSEFALITIS

- Ada gejala meningitis yaitu : NK berat bersifat umum yang intensitas dicapai dalam beberapa menit. muntah, fotofobia, panas badan, rangsangan meningen positif, kejang umum, gangguan kognitif dan penurunan kesadaran,
- Ada gejala ensefalitis yaitu : NK berat bersifat umum yang intensitas dicapai dalam beberapa menit, muntah, fotofobia, panas badan, kejang umum, gangguan kognitif, gejala lateralisasi dan penurunan kesadaran,

- Dengan pemeriksaan laboratorium tepat, adanya infeksi susunan saraf pusat dapat dikonfirmasi
- NK timbul sebagai gejala baru yang waktunya bersamaan dengan infeksi dan bersifat temporer

### **ABSES OTAK, TUMOR OTAK DAN HIDROSEFALUS**

- Ada gejala abses otak yaitu : NK, muntah, gejala neurologis fokal, penurunan kesadaran, panas badan, adanya tanda-tanda tekanan intra kranial meningkat.
- Adanya gejala tumor otak yang menyerupai abses otak tetapi tanpa gejala infeksi
- Adanya gejala hidrosefalus yang merupakan kelanjutan dari gejala infeksi maupun tumor otak. Hidrosefalus dapat diketahui melalui pemeriksaan radiologis dan pengukuran lingkaran kepala

### **ARTERITIS TEMPORALIS**

- Terjadi setelah umur 50 tahun
- NK bisa bersifat uni temporal atau bitemporal disertai nyeri tenggorokan dan leher
- NK bersifat berdentam dan tajam
- Bisa disertai oleh hilangnya pandangan sementara
- Klaudikasio rahang patognomonis

### **TRIGEMINAL NEURALGIA**

- Nyeri fasial atau frontal yang bersifat paroksismal berlangsung beberapa detik samapi kurang dari 2 menit
- Paling sedikit ada 4 dari yang berikut : 1) distribusi nyeri sepanjang satu atau lebih dari cabang nervus trigeminus; 2) nyeri bersifat tiba-tiba, *intense*, tajam, *stabling, burning*; 3) intensitas berat; 4) dipresipitasi oleh aktivitas tertentu seperti : makan, bicara, membasuh muka, membersihkan gigi; 5) di antara serangan pasien normal
- Tidak ada defisit neurologis
- Pada individu tertentu serangan bersifat *stereotype*

#### **GANGGUAN VERTEBRA SERVIKALIS**

- Lokasi nyeri pada daerah servikal atau oksipital yang dapat menjalar ke daerah frontal, orbital, vertek dan telinga
- Nyeri dapat diprovokasi dengan gerakan khusus leher
- Paling sedikit ada satu dari berikut : adanya resistensi pada gerakan leher pasif, adanya perubahan kontur dan tonus otot leher
- Adanya postur abnormal pada pemeriksaan radiologis

#### **POST LUMBAL PUNKSI**

- Adanya anamnesis lumbal punksi 24 jam sebelumnya

#### **HIPERTENSI BERAT**

- NK berhubungan dengan retinipati grade 3-4
- Tekanan darah diastolik persisten diatas 120 mg Hg



- Faktor kausatif seperti toksin, obat-obatan dan pheochromocytoma dapat disingkirkan dengan pemeriksaan yang tepat
- NK bersifat temporer dan berhubungan dengan kenaikan tekanan darah dan hilang 2 hari setelah tekanan darah diturunkan

#### **GANGGUAN REFRAKSI MATA TANPA KOREKSI**

- NK ringan dibagian frontal dan pada bagian mata
- NK hilang waktu bangun tidur dan kemudian menjadi berat pada saat melakukan aktivitas mata
- Nyeri kepala hilang bila gangguan refraksi dikoreksi

#### **PILEK/INFLUENZAE DAN SINUSITIS**

- Adanya sekret nasal baik purulent maupun tidak purulen
- NK ditemukan bersamaan dengan sinusitis
- Lokasi NK : 1) pada sinusitis frontalis NK berlokasi di sinus dan dapat menyebar ke vertek maupun belakang mata; 2) pada sinusitis maksilaris, NK berlokasi pada area antralis dan dapat menyebar ke gigi atas dan dahi; 3) pada sinusitis ethmoiditis, NK berlokasi diantara mata dan dapat menyebar ke tempora
- NK hilang bila sinusitis diobati

#### **OTITIS DAN MASTOIDITIS**

- Secara klinis dan laboratoris terbukti adanya kelainan telinga
- NK berlokasi di telinga dan daerah sekitarnya

- NK hilang dalam 1 bulan setelah terapi berhasil

### **SAKIT GIGI**

- Dengan pemeriksaan fisik didapatkan kelainan pada gigi
- Nyeri lokal pada gigi, yang bersifat terus menerus
- NK akibat penjaran dari nyeri lokal disertai spasme otot sekitar gigi
- NK hilang setelah terapi gigi berhasil

### **PANAS BADAN KARENA INFEKSI SISTEMIK**

- NK adalah gejala baru dan waktunya bersamaan dengan panas badan
- Dengan pemeriksaan klinis dan laboratoris dapat dibuktikan adanya infeksi sistemik
- NK hilang setelah infeksi diobati

### **PEMINUM ALKOHOL DAN PECANDU NARKOBA**

- Adanya anamnesis alkoholisme dan kecanduan narkoba sebelumnya

### **TIDAK MENYELESAIKAN PENELITIAN**

- Karena berbagai alasan tidak dapat menyelesaikan penelitian

## LAMPIRAN-4

### PEMERIKSAAN NITRIC OXIDE

Nitric Oxide (NO) dapat diperiksa secara spectrophotometri dengan cara mengukur akumulasi dari produk degradasinya yang stabil yaitu nitrate dan nitrite. Perbandingan dua produk didalam cairan biologis, media kultur dan lain-lain bisa amat bervariasi. Dengan demikian untuk mendapatkan hasil pengukuran yang akurat, maka perlu memeriksa jumlah total dan solusi yang paling tepat adalah memeriksa konversi enzimatik nitrate menjadi nitrite oleh enzim nitrate reductase (NaR) diikuti dengan kuantifikasi nitrite menggunakan reagen Griess.

### PRINSIP PEMERIKSAAN

Didalam larutan cair NO mengalami degradasi secara cepat menjadi nitrate dan nitrite. Kuantifikasi spectrophotometri dari nitrite dengan menggunakan reagent Griess dilakukan secara langsung namun kuantifikasi ini tidak memeriksa nitrate. Kit pemeriksaan ini menggunakan NADH-dependent enzyme nitrate reductase (NaR) untuk mengukur konversi dari nitrate menjadi nitrite sebelum memeriksa nitrite dengan reagent Griess. Dengan demikian produksi total NO dapat ditentukan secara akurat.

Kit pemeriksaan ini dapat mengukur titer NO sekecil 1 pmol/ $\mu$ L yang diproduksi dicairkan secara akurat. Untuk pemeriksaan ini hanya perlu sedikit sampel (5-80  $\mu$ L) tergantung pada jumlah NO didalam sampel. Reaksi lengkap dapat dibaca pada 540 nm.

### MATERI REAGEN YANG TERSEDIA

1. .....ATE REDUCTASE (NB98A) : tersedia 1 unit dari .....holized enzyme. Segera sebelum digunakan campurkan enzim dengan 500  $\mu$ L buffer dan di-inkubasi di es dengan sekali-kali digoyang. Enzim sisanya dapat disimpan pada temperatur  $4^{\circ}\text{C}$  selama 1 minggu atau  $-20^{\circ}\text{C}$  selama 1 tahun.
2. BUFFER (NB98B) : tersedia 50 mM MOPS/1 mM EDTA, pH 7,0 sebanyak 25 ml.
3. NADH (NB98c) : 2 mg NADH ( $\gamma$ -Nicotinamide adenine dinucleotide, reduced form). Untuk memperoleh 2 mM larutan kerja, tambahkan 1,28 mL air deionized kedalam vial sebelum digunakan dan simpanlah pada temperatur kamar.
4. COLOR REAGENT #1 (NB98d) : Sulfanilamide (p-Aminobenzenesulfonamide) dilarutkan didalam 7 mL 3N HCl.
5. COLOR REAGENT #2 (NB98e) : N-(1-Naphthyl) ethylenediamide dihydrochloride dilarutkan didalam 7 mL H<sub>2</sub>O deionized.
6. NITRATE STANDARD (NB98f) : 1,5 mL 500 pmol /  $\mu$ L KNO<sub>3</sub> (equivalen dengan 500  $\mu$ L NO)
7. MICROITER PLATE (NB98g) : satu 96 well low protein binding plate dengan sumuran yang memiliki dasar datar.
8. MICROITER PLATE (NB98h) : satu printed templete untuk duplikasi
9. REAGENT RESERVOIR (NB98i) : terdiri atas 3 plastik untuk dispensing dan pipet reagent (Schmidt III. et al; 1995)

## PROSEDUR

1. Siapkan pemeriksaan standard sebagaimana tertera pada petunjuk pemeriksaan.
2. Tentukan jumlah sumuran (wells) dan sampel yang akan digunakan pada microplate.
3. Tambahkan sampel kedalam sumuran duplikasi 5  $\mu\text{L}$  sampai 85  $\mu\text{L}$  tergantung pada NO di sampel.
4. Tambahkan buffer secukupnya kedalam setiap sampel sehingga mencapai volume 85  $\mu\text{L}$  (misalnya 80  $\mu\text{L}$  untuk 5  $\mu\text{L}$  sampel)
5. Tambahkan 5  $\mu\text{L}$  Nitrate Reductase yang sebelumnya dilarutkan pada 0,01' unit/5  $\mu\text{L}$  dan dicampur ditempat adukan.
6. Tambahkan 10  $\mu\text{L}$  2 mM NADH kesetiap sumuran dan plate digoyang selama 20 menit pada temperatur kamar.
7. Tambahkan 50  $\mu\text{L}$  Color Reagent #1 dan goyang secepatnya.
8. Tambahkan 50  $\mu\text{L}$  Color Reagent #2. Goyang selama 5 menit pada temperatur kamar.
9. Baca nilai absorben pada 540 nm pada Microtiter plate reader.
10. Plot urve standard dan perkirakan konsentrasi sampel dari kurve tersebut.

## PERSIAPAN STANDARD

1. Disediakan 500  $\mu\text{L}$ . Nitrate standard
2. Ambil 1 ml. dari A, tambahkan 250 0 $\mu\text{l}$ . H<sub>2</sub>O deionized dan campur = 400 $\mu\text{M}$ .

3. Ambil 0,7 mL dari B, tambahkan 0,7 mL H<sub>2</sub>O deionized dan campur = 200 $\mu$ M.
4. Ambil 1 mL dari C, tambahkan 1 mL H<sub>2</sub>O deionized dan campur = 100 $\mu$ M.
5. Ambil 1 mL dari D, tambahkan 1 mL H<sub>2</sub>O deionized dan campur = 50 $\mu$ M.
6. Ambil 1 mL dari E, tambahkan 1,5 mL H<sub>2</sub>O deionized dan campur = 20 $\mu$ M.
7. Ambil 0,5 mL dari F, tambahkan 0,5 mL H<sub>2</sub>O deionized dan campur = 10 $\mu$ M.

Tambahkan standard kesetiap sumuran menurut skema 1

**Skema 1**

Standard	Final Std ( $\mu$ M)	Buffer ( $\mu$ L/wells)	Std solution ( $\mu$ L/wells)	NaR ( $\mu$ L/wells)	NADH ( $\mu$ L/wells)
S0	0	85	0	5	10
S1	0,5	80	5 $\mu$ L dari G	5	10
S2	1	80	5 $\mu$ L dari F	5	10
S3	2,5	80	5 $\mu$ L dari E	5	10
S4	5	80	5 $\mu$ L dari D	5	10
S5	10	80	5 $\mu$ L dari C	5	10
S6	20	80	5 $\mu$ L dari B	5	10
S7	25	80	5 $\mu$ L dari A	5	10

**Skema 2****PROTOKOL SAMPEL MICROTITER**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A		S0	U1	U1	Ug	Ug	U17	U17	U25	U25	U33	U33
B	S1	S1	U2	U2	U10	U10	U18	U18	U26	U26	U34	U34
C	S2	S2	U3	U3	U11	U11	U19	U19	U27	U27	U35	U35
D	S3	S3	U4	U4	U12	U12	U20	U20	U28	U28	U36	U36
E	S4	S4	U5	U5	U13	U13	U21	U21	U29	U29	U37	U37
F	S5	S5	U6	U6	U14	U14	U22	U22	U30	U30	U38	U38
G	S6	S6	U7	U7	U15	U15	U23	U23	U31	U31	U39	U39
H	S7	S7	U8	U8	U16	U16	U24	U24	U32	U32	U40	U40

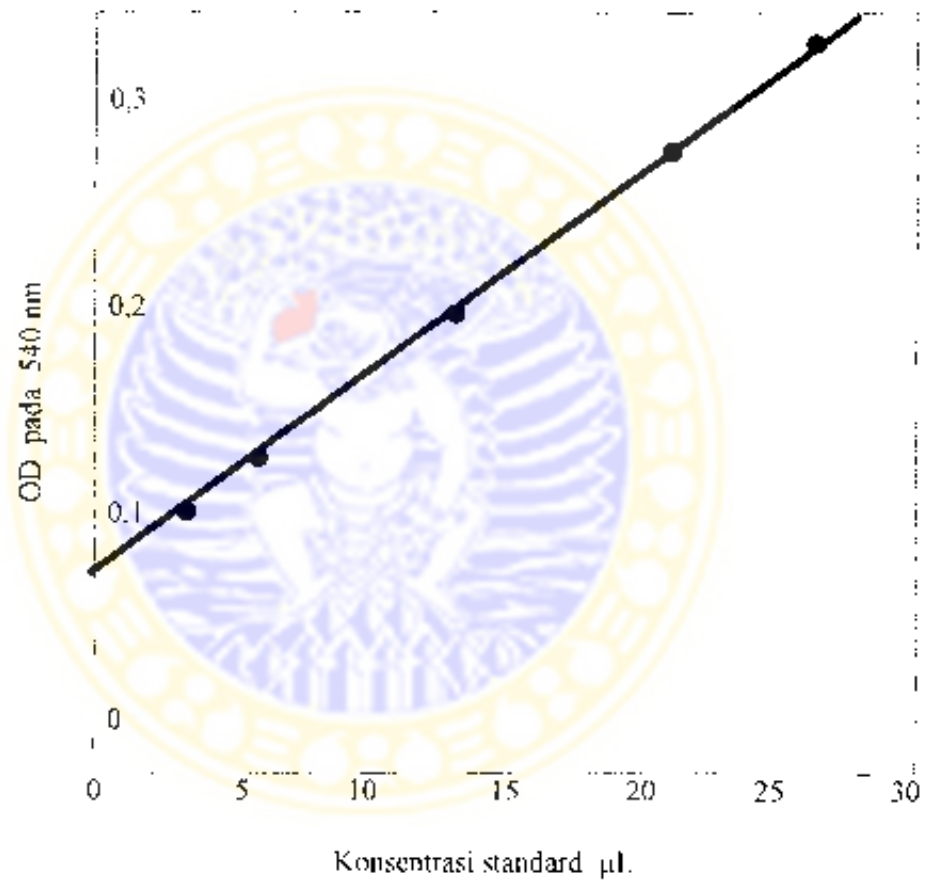
S0 kosong, tambahkan buffer ditempat standard atau sampel

**KALKULASI**

1. Bagi nilai rata-rata OD dari sumur kosong (S0) dari semua pasangan lain dari sumuran.
2. Rata-rata nilai OD untuk setiap pasangan dari duplikasi sumuran
3. Plot kurva standard dengan menggunakan nilai rata-rata OD untuk setiap nilai standard versus konsentrasi standard.

4. Tentukan konsentrasi dari setiap yang tidak diketahui dengan interpolasi dari kurva standard
5. Kurva standard ditunjukkan pada halaman berikutnya.

#### KURVA STANDARD TIPIS

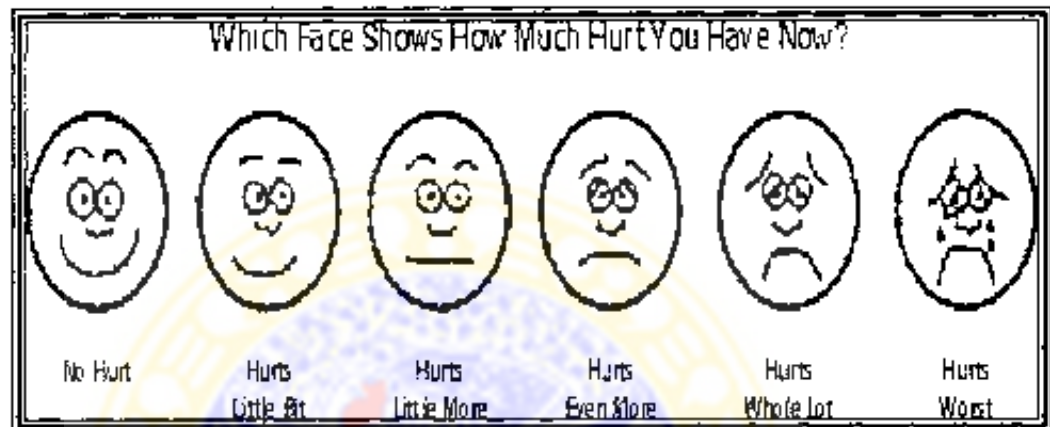




## LAMPIRAN-5

## VISUAL ANALOG SCALE (VAS)

(menurut persepsi subyek penelitian)



0-----2-----4-----6-----8-----10

Skala mengukur rasa nyeri kepala menurut persepsi subyek penelitian dengan skala sebagai berikut :

- 0 - 1 . tidak nyeri
- 1 - 3 . nyeri ringan
- 4 - 6 . nyeri sedang
- 7 - 10 . sangat nyeri

## LAMPIRAN-6

### DAFTAR PERTANYAAN STRES (HOLMES & RAHE)

Keterangan : Diantara pernyataan dibawah ini lingkari nomer-nomer yang anda alami.

KEMATIAN ISTRI/SUAMI

PERCERAJAN

PISAH RANJANG

KEMATIAN KELUARGA DEKAT

PERKAWINAN

RUJUK DALAM PERKAWINAN

GANGGUAN KESEHATAN KELUARGA

KEHAMILAN

TAMBAH ANGGOTA KELUARGA BARU

KONFLIK SUAMI ISTRI

ANAK LAKI/PEREMPUAN MENINGGALKAN RUMAH

KONFLIK DG IPAR-MERTUA-MENANTU

ISTRI MULAI/BERHENTI BEKERJA

PERUBAHAN DALAM PERTEMUAN KELUARGA

DIPENJARA

PERASAAN TERSINGGUNG

KESULITAN SEKSUAL

KEMATIAN TEMAN DEKAT

PRESTASI SANGAT MEMUASKAN

MULAI/BERHENTI SEKOLAH

PERUBAHAN DALAM KONDISI KEHIDUPAN (+/-)

PERUBAHAN DALAM KEBIASAAN

PINDAH SEKOLAH BARU

PINDAH TEMPAT TINGGAL

PERUBAHAN DLM REKREASI

PERUBAHAN DLM KEGIATAN IBADAH

PERUBAHAN KEGIATAN SOSIAL

PERUBAHAN KEBIASAAN TIDUR

PERUBAHAN KEBIASAAN MAKAN

BERLIBUR

MERAYAKAN NATAL/IDUL FITRI

PELANGGARAN LALIN RINGAN

KEHILANGAN JABATAN/PHK

PENSIUN

PENYESUAIAN DALAM USAHA

PERGANTIAN JENIS PEKERJAAN

PERUBAHAN DLM TANGGUNG JAWAB PEKERJAAN

KESULITAN DENGAN ATASAN

PERUBAHAN DALAM KONDISI KERJA

PERUBAHAN KEUANGAN (+/-)

PINJAMAN DG AGUNAN DIATAS 100 JUTA

MELUNASI PINJAMAN

PINJAMAN DG AGUNAN DIBAWAH 100 JUTA

---

Pernyataan ini berlaku dalam 1 tahun terakhir

Derajat stres : Tinggi > 300    Sedang : 200 – 300    Rendah < 200

-----



**LAMPIRAN-7****SKALA PENGUKURAN BECK DEPRESSION INVENTORY (BDI)**

NAMA :

USIA :

PENDIDIKAN :

**PEDOMAN PENGISIAN**

Berikut ini merupakan salah satu dari alat pengukur yang dapat mendeteksi ada atau tidaknya kemurungan serta secara tepat menunjukkan berapa tingkatnya.

Bacalah setiap soal dengan seksama dan lingkarilah nomor disebelah jawaban yang paling mencerminkan apa yang anda rasakan selama beberapa hari ini.

Pastikanlah bahwa anda menjawab setiap pernyataan. Jika lebih dari satu jawaban yang cocok untuk anda, maka lingkarilah nomor yang lebih tinggi. Jika ragu-ragu, tentukanlah mana yang anda rasa paling baik. Tidak ada jawaban yang salah atau benar dari semua pernyataan ini. Terlepas dari apapun hasilnya, hal ini dapat menjadi langkah pertama menuju perbaikan emosional.

- 
- A.    ( )    Saya tidak merasa sedih
- ( )    Saya merasa sendu atau sedih
- ( )    Saya merasa sendu atau sedih sepanjang waktu dan saya tidak dapat menghilangkannya.
- ( )    Saya merasa begitu sedih atau tidak bahagia, sehingga keadaan ini sangat menyiksa.

- ( ) Saya begitu sedih atau tidak bahagia sehingga saya merasa tidak tahan lagi.
- B. ( ) Saya tidak merasa pesimistis menghadapi masa depan
- ( ) Saya merasa berkecil hati menghadapi masa depan
- ( ) Saya merasa tidak mempunyai harapan apapun
- ( ) Saya merasa bahwa saya tidak akan pernah bisa memecahkan masalah-masalah saya
- ( ) Saya merasa bahwa tidak ada harapan di masa depan, dan segala sesuatunya tidak dapat diperbaiki.
- C. ( ) Saya tidak merasa sebagai orang yang gagal
- ( ) Saya merasa lebih banyak gagal dibanding kebanyakan orang
- ( ) Saya merasa baru sedikit mencapai sesuatu yang berharga atau berarti
- ( ) Kala Saya meninjau kembali hidup saya, yang dapat saya lihat hanyalah banyaknya kegagalan.
- ( ) Saya merasa sebagai orang yang gagal sama sekali.
- D. ( ) Saya tidak merasa puas secara khusus
- ( ) Saya merasa bosan untuk sebagian besar waktu
- ( ) Saya tidak menikmati segala sesuatu sama seperti biasanya
- ( ) Saya tidak lagi mendapat kepuasan dari hal apapun
- ( ) Saya merasa tidak puas dengan apa saja
- E. ( ) Saya tidak merasa bersalah secara khusus
- ( ) Saya merasa mista atau tidak berharga untuk sebagian besar waktu
- ( ) Saya benar-benar merasa bersalah

- ( ) Saya sekarang merasa nista atau tidak berharga sepanjang waktu
- ( ) Saya merasa sepertinya saya sangat nista atau tidak berharga
- F. ( ) Saya tidak merasa bahwa saya sedang dihukum
- ( ) Saya merasa bahwa sesuatu yang buruk mungkin akan terjadi pada diri saya
- ( ) Saya merasa, saya sedang dihukum atau akan dihukum.
- ( ) Saya merasa, saya pantas dihukum
- ( ) Saya ingin dihukum
- G. ( ) Saya tidak merasa kecewa terhadap diri saya sendiri
- ( ) Saya merasa kecewa terhadap diri saya sendiri
- ( ) Saya tidak menyukai diri saya sendiri
- ( ) Saya merasa muak terhadap diri saya sendiri
- ( ) Saya membenci diri saya sendiri
- H. ( ) Saya membenci diri saya sendiri
- ( ) Saya mencela diri saya sendiri karena kelemahan-kelemahan atau kesalahan-kesalahan saya.
- ( ) Saya menyalahkan diri saya sendiri atas kesalahan-kesalahan saya
- ( ) Saya menyalahkan diri saya sendiri atas segala keburukan yang telah terjadi.
- I. ( ) Saya tidak mempunyai pikiran apapun untuk menyakiti diri saya sendiri
- ( ) Saya mempunyai pikiran untuk menyakiti diri saya sendiri, tetapi saya tidak akan melakukannya
- ( ) Rasanya lebih baik saya mati saja

- Saya merasa, keluarga saya akan lebih baik jika saya mati
- Saya mempunyai rencana yang pasti untuk bunuh diri
- Jika dapat, saya akan bunuh diri
- J.  Saya tidak menangis lebih sering daripada biasanya
- Saya sekarang lebih sering menangis dibanding biasanya
- Saya menangis sepanjang waktu, saya tak dapat menghentikannya
- Saya biasanya dapat menangis, tetapi sekarang sama sekali tidak dapat meskipun saya ingin menangis
- K.  Saya sekarang lebih jengkel dibandingkan biasanya
- Saya lebih mudah kesal atau jengkel dibanding biasanya
- Saya merasa jengkel sepanjang waktu
- Saya sama sekali tidak menjadi jengkel terhadap hal-hal yang biasanya menjengkelkan saya
- L.  Saya tidak kehilangan perhatian terhadap orang lain
- Sekarang saya kurang tertarik terhadap orang lain dibandingkan biasanya
- Saya telah kehilangan sebagian besar perhatian saya terhadap orang lain, dan hanya sedikit tertarik terhadap mereka
- Saya telah kehilangan seluruh perhatian saya terhadap orang lain dan sama sekali tidak peduli terhadap mereka.
- M.  Saya dapat membuat keputusan sebaik biasanya
- Saya mencoba menunda-nunda dalam mengambil keputusan
- Saya mengalami banyak kesulitan dalam mengambil keputusan
- Saya sama sekali tidak dapat mengambil keputusan lagi



- N
- ( ) Saya tidak merasa penampilan saya lebih jelek dibanding dulu
  - ( ) Saya cemas, saya kelihatan tua atau tidak menarik
  - ( ) Saya merasa ada perubahan-perubahan tetap/permanen dalam penampilan saya dan itu membuat saya tampak tidak menarik
  - ( ) Saya merasa bahwa penampilan saya jelek atau tampak menunjukkan
- O
- ( ) Saya dapat bekerja sebaik sebelumnya
  - ( ) Memerlukan usaha tambahan untuk memulai suatu pekerjaan
  - ( ) Saya tidak bekerja sebaik-baiknya
  - ( ) Saya harus mendorong diri saya dengan sangat keras untuk melakukan sesuatu
  - ( ) Saya sama sekali tidak dapat mengerjakan pekerjaan apapun
- P
- ( ) Saya bisa tidur sebaik biasanya
  - ( ) Saya bangun pagi dengan rasa lebih lelah daripada biasanya
  - ( ) Saya bangun 1-2 jam lebih awal daripada biasanya, dan menyadari akan sulit tidur kembali.
  - ( ) Saya bangun pagi-pagi sekali setiap hari dan tidak dapat tidur lebih dari 5 jam.
- Q
- ( ) Saya tidak merasa lebih lelah daripada biasanya
  - ( ) Saya lebih mudah menjadi lelah dibandingkan biasanya
  - ( ) Saya menjadi lelah jika mengerjakan apapun
  - ( ) Saya terlalu lelah untuk mengerjakan apapun
- R
- ( ) Selera makan saya tidak lebih buruk daripada biasanya
  - ( ) Selera makan saya tidak sebaik sebagaimana biasanya

- ( ) Selera makan saya jauh lebih buruk sekarang
- ( ) Saya sama sekali tidak mempunyai selera makan lagi
- S. ( ) Kalaupun ada, saya tidak banyak kehilangan berat badan
- ( ) Saya telah kehilangan berat badan lebih dari 2,5 kg.
- ( ) Saya telah kehilangan berat badan lebih dari 5 kg.
- ( ) Saya telah kehilangan berat badan lebih dari 7,5 kg.
- T. ( ) Saya tidak mengkhawatirkan kesehatan saya lebih daripada biasanya
- ( ) Saya khawatir akan rasa sakit atau sakit perut atau sembelit (sulit buang air besar)
- ( ) Saya begitu khawatir akan kesehatan badan saya sehingga sulit untuk memikirkan hal-hal lain.
- ( ) Seluruh perhatian saya tersisa untuk apa yang saya rasakan
- U. ( ) Saya tidak merasakan adanya perubahan apapun dalam minat saya terhadap seks akhir-akhir ini.
- ( ) Saya kurang tertarik terhadap seks dibanding biasanya.
- ( ) Minat saya terhadap seks jauh berkurang sekarang
- ( ) Saya sama sekali telah kehilangan minat terhadap seks

**Catatan :** Periksa lagi, barangkali masih ada bagian yang belum anda isi secara lengkap. Terima Kasih.

**LAMPIRAN-8****SKALA PENGUKURAN TAYLOR MANIFEST ANXIETY SCALE  
(TMAS)**

NAMA :

USIA :

PENDIDIKAN :

**PETUNJUK :**

Bacalah setiap soal dengan seksama dan berilah tanda silang (X) pada kolom YA apabila anda merasa pertanyaan tersebut sesuai dengan keadaan anda. bila anda merasa tidak sesuai dengan kondisi anda, berikan tanda silang (X) pada kolom TIDAK.

Pastikan bahwa anda menjawab setiap pertanyaan. Tidak ada jawaban yang salah atau benar dari semua pernyataan ini.

Terima kasih atas partisipasi anda dan selamat mengerjakan.

	YA	TIDAK
Saya tidak cepat lelah	( )	( )
Saya sering sakit	( )	( )
Saya tidak lebih gugup bila dibandingkan dengan orang lain	( )	( )
Saya jarang sakit kepala	( )	( )
Saya jarang merasa tegang pada waktu bekerja	( )	( )
Saya merasa sukar untuk konsentrasi pada suatu hal	( )	( )

Saya cemas akan keadaan keuangan dan pekerjaan saya	( )	( )
Saya sering melihat tangan saya bergetar apabila saya mencoba mengerjakan sesuatu	( )	( )
Muka saya sering menjadi merah seperti juga sering terjadi pada orang lain	( )	( )
Saya sering mengalami diare/mencret sekali atau lebih dalam satu bulan	( )	( )
Saya sering khawatir akan kemungkinan terjadinya hal-hal yang tidak menyenangkan pada diri saya	( )	( )
Pada umumnya muka saya tidak pernah menjadi merah karena tersipu-sipu/malu	( )	( )
Saya sering takut, muka saya nampak menjadi merah	( )	( )
Saya sering mengalami mimpi yang menakutkan pada waktu tidur	( )	( )
Tangan dan kaki saya biasanya cukup hangat	( )	( )
Saya mudah berkeringat meskipun hari tidak panas	( )	( )
Kadang-kadang apabila saya merasa kikuk/canggung, saya menjadi berkeringat yang sangat mengganggu saya	( )	( )
Saya jarang merasa jantung saya berdebar-debar dan saya jarang bernafas tersengal-sengal	( )	( )
Saya setiap saat merasa lapar	( )	( )
Pada waktu-waktu tertentu saya tidak dapat buang air besar sembelit	( )	( )
Saya sering mengalami gangguan perut	( )	( )



- Saya sering tidak dapat tidur karena mengkhawatirkan sesuatu ( ) ( )
- Tidur saya tidak nyenyak dan sering terganggu ( ) ( )
- Saya sering mimpi mengenai hal yang tidak dapat saya  
ceritakan pada orang lain ( ) ( )
- Saya mudah untuk merasa kikuk ( ) ( )
- Perasaan saya mudah tersinggung/sensitif daripada orang lain ( ) ( )
- Saya sering menemukan bahwa saya mengkhawatirkan sesuatu ( ) ( )
- Saya berharap saya dapat sebahagia orang lain ( ) ( )
- Saya biasanya tenang dan tidak mudah marah ( ) ( )
- Saya mudah menangis ( ) ( )
- Saya hampir selalu merasa khawatir mengenai sesuatu  
hal/seseorang ( ) ( )
- Saya hampir selalu gembira ( ) ( )
- Saya selalu merasa gelisah apabila saya harus menunggu ( ) ( )
- Pada waktu-waktu tertentu saya sangat gelisah sehingga saya  
tidak dapat duduk terlalu lama ( ) ( )
- Kadang-kadang saya merasa begitu bersemangat sehingga  
sangat sukar untuk tidur ( ) ( )
- Saya kadang-kadang merasa bahwa kesukaran-kesukaran  
menumpuk begitu banyak sehingga tidak dapat menetasinya ( ) ( )
- Pada waktu tertentu saya merasa khawatir tanpa alasan  
mengenai sesuatu yang sesungguhnya tidak berarti ( ) ( )
- Apabila dibandingkan dengan teman-teman, saya tidak  
penakut seperti mereka ( ) ( )

<b>Saya sering takut terhadap benda atau manusia yang saya tahu</b>		
<b>tidak akan menyakiti saya</b>	( )	( )
<b>Pada waktu-waktu tertentu saya merasa tidak berguna</b>	( )	( )
<b>Saya merasa sukar untuk memusatkan perhatian</b>	( )	( )
<b>Saya lebih pemalu dari kebanyakan orang</b>	( )	( )
<b>Saya adalah orang yang menganggap segala sesuatu berat</b>	( )	( )
<b>Saya adalah orang yang sering gugup/senewen</b>	( )	( )
<b>Hidup sering merupakan beban bagi saya</b>	( )	( )
<b>Pada waktu-waktu tertentu saya merasa bahwa saya orang</b>		
<b>yang sama sekali tidak berguna</b>	( )	( )
<b>Saya benar-benar tidak percaya pada diri saya sendiri</b>	( )	( )
<b>Pada waktu-waktu tertentu saya merasa hancur</b>	( )	( )
<b>Saya tidak suka menghadapi kesukaran atau membuat</b>		
<b>keputusan yang penting</b>	( )	( )
<b>Saya sangat percaya pada diri saya sendiri</b>	( )	( )

=====00000=====

## LAMPIRAN-9

## SURAT PERSETUJUAN PANITIA KELAIKAN ETIK

	
<p><b>PANITIA KELAIKAN ETIK</b>  <b>FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA</b>  <b>RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA</b></p>	
<p><b>KETERANGAN KELAIKAN ETIK</b>  <b>( "ETHICAL CLEARANCE" )</b></p>	
<p>No. <u>41/PanKa.KKE/2003</u></p>	
<p>PANITIA KELAIKAN ETIK FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA - RSUD          Dr. SOETOMO SURABAYA, TELAH MENPELAJARI SECARA SEKSAMA RANCANGAN          PENELITIAN YANG DIUSULKAN, MAKA DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN          BERJUDUL :</p>	
<p>" Perubahan Kadar Nitrit dan Ion Magnesium Serum          Penderita Nyeri Kepala Tipe Tegang Kronik Penelitian          Pengukuran Parameter Dari Sensitisasi Sentral Trigeminal          Nucleus Caudatus di RSUD Dr Soetomo Surabaya "</p>	
<p>PENELITI UTAMA : Dr. Moh. Hasan Machfoed, M.D</p>	
<p>UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN : RSUD Dr Soetomo Surabaya</p>	
<p><b>DINYATAKAN LAIK ETIK.</b></p>	
<p>SURABAYA, ..... 2007</p>	
<p><b>KETUA</b></p>	
<p><i>(Prof.dr. NWE Gumondalangi, SpM)</i></p>	

**LAMPIRAN-10****SURAT PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN NYERI KEPALA**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : .....

Umur : .....

Alamat : .....

Telpon/HP : .....

Setelah mendapat keterangan secara terperinci masalah penelitian, termasuk keuntungan, kerugian bagi diri saya, serta kewajiban dan hak yang saya miliki sebagai subyek penelitian, maka tanpa paksaan dari pihak manapun dengan ini saya menyatakan **SETUJU / TIDAK SETUJU \*\*** setuju menguti penelitian tersebut. Selain itu saya juga memiliki hak untuk sewaktu-waktu yang saya kehendaki, saya mundur dari penelitian ini.

Demikian surat keterangan ini saya buat dengan sebenarnya

Surabaya .....2004

.....  
Nama Peserta

**\*\* LINGKARI YANG DIKEHENDAKI**



**LAMPIRAN-11 : DATA DASAR SUBYEK PENELITIAN**

NO	JENIS NK	UMUR	GENDER	VAS	STRES	BDI	TMAS	NITRIT
1	NKTTK	36	Wanita	6	161	16	33	100
2	NKTTK	25	Wanita	8	297	29	15	97.8
3	NKTTK	42	Wanita	8	328	26	39	54.4
4	NKTTK	24	Wanita	6	213	21	23	100
5	NKTTK	43	Wanita	5	412	14	35	7.5
6	NKTTK	35	Pria	6	177	11	29	87.3
7	NKTTK	32	Pria	10	490	31	35	100
8	NKTTK	23	Pria	8	146	26	16	100
9	NKTTK	37	Wanita	6	168	23	22	7.5
10	NKTTK	50	Wanita	8	288	27	30	100
11	NKTTK	50	Wanita	7	145	24	14	97.8
12	NKTTK	47	Wanita	6	526	12	31	100
13	NKTTK	25	Wanita	8	143	29	30	0.6
14	NKTTK	33	Wanita	8	240	24	29	100
15	NKTTK	48	Wanita	7	208	12	24	6.2
16	NKTTK	45	Wanita	6	149	26	19	15.6
17	NKTTK	44	Wanita	6	119	18	31	58.9
18	NKTTK	36	Wanita	7	526	28	32	100
19	NKTTK	50	Wanita	6	500	10	18	20.2
20	NKTTK	49	Wanita	6	394	20	31	54.4
21	NKTTK	24	Wanita	7	294	20	16	9.1
22	NKTTK	32	Wanita	8	256	12	29	100
23	NKTTK	42	Pria	6	277	15	18	20.2
24	NKTTK	50	Wanita	6	316	21	29	55.9
25	NKTTK	28	Wanita	7	211	13	31	100
26	NKTTK	48	Wanita	6	234	29	19	5.1
27	NKTTK	47	Wanita	7	150	18	16	28.4
28	NKTTK	29	Wanita	7	114	8	17	4.2
29	NKTTK	30	Wanita	6	150	24	24	9.1
30	NKTTK	30	Pria	6	131	16	18	100
1	NKTTE	45	Wanita	6	298	15	24	14.4
2	NKTTE	44	Wanita	4	93	8	20	100
3	NKTTE	18	Pria	4	102	9	25	9.1
4	NKTTE	30	Wanita	6	222	26	29	1.7
5	NKTTE	27	Wanita	6	226	9	21	79.5

NO	JENIS NK	UMUR	GENDER	VAS	STRES	BDI	TMAS	NITRIT
6	NKTTE	37	wanita	6	55	3	10	62
7	NKTTE	45	wanita	6	275	10	23	32.3
8	NKTTE	28	pria	6	191	28	31	25.8
9	NKTTE	49	wanita	4	293	6	16	1.2
10	NKTTE	40	pria	6	285	21	32	85.3
11	NKTTE	41	wanita	6	82	5	11	38.8
12	NKTTE	31	wanita	6	194	12	15	100
13	NKTTE	45	pria	6	20	8	22	100
14	NKTTE	25	wanita	6	300	18	30	100
15	NKTTE	19	wanita	8	188	16	23	1.7
16	NKTTE	30	wanita	6	146	16	16	57.4
17	NKTTE	22	wanita	8	255	12	21	100
18	NKTTE	41	wanita	6	245	19	26	82.1
19	NKTTE	44	wanita	8	263	24	17	5.4
20	NKTTE	20	wanita	6	127	18	26	2
21	NKTTE	20	wanita	6	199	29	30	7.7
22	NKTTE	32	wanita	8	101	20	22	13
23	NKTTE	31	wanita	6	202	24	36	100
24	NKTTE	31	wanita	2	12	8	12	1.1
25	NKTTE	41	wanita	8	286	13	35	46.1
1	NORM	37	wanita	0	112	8	15	20.5
2	NORM	45	wanita	0	12	7	12	35.7
3	NORM	30	wanita	0	103	12	15	69
4	NORM	31	wanita	0	114	8	12	5.4
5	NORM	33	pria	0	122	20	15	100
6	NORM	33	wanita	0	103	8	9	6.1
7	NORM	34	pria	0	114	8	15	100
8	NORM	31	wanita	0	165	7	7	61.1
9	NORM	32	wanita	0	61	8	12	50.4
10	NORM	37	wanita	0	104	6	16	69
11	NORM	44	pria	0	193	7	12	100
12	NORM	33	wanita	0	144	8	10	8.6
13	NORM	35	pria	0	125	7	12	17.2
14	NORM	41	wanita	0	105	6	14	1.7
15	NORM	33	wanita	0	105	4	16	6.1

NO	JENIS NK	UMUR	GENDER	VAS	STRES	BDI	TMAS	NITRIT
16	NORM	45	wanita	0	112	2	12	53.8
17	NORM	32	wanita	0	75	3	15	100
18	NORM	30	wanita	0	12	8	10	57.4
19	NORM	34	wanita	0	179	12	16	100
20	NORM	30	wanita	0	12	12	16	57.4
21	NORM	31	wanita	0	92	13	16	30.7
22	NORM	31	wanita	0	119	14	14	86.9
23	NORM	30	wanita	0	75	12	10	86.9
24	NORM	40	wanita	0	93	2	8	44.1
25	NORM	32	wanita	0	91	14	16	100



## LAMPIRAN-12 : DATA PERHITUNGAN STATISTIK

## Descriptives

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Mini Murn	Maxi mum
						Lower Bound	Upper Bound		
UMUR SAMPEL	NKTTK	30	37.8000	9.42996	1.72167	34.2788	41.3212	23.00	50.00
	NKTTE	25	33.4400	9.61371	1.92274	29.4717	37.4083	18.00	49.00
	NORMAL	25	34.5600	4.80521	.96104	32.5765	36.5435	30.00	45.00
	Total	80	35.4250	8.44757	.94447	33.5451	37.3049	18.00	50.00
GENDER SAMPEL	NKTTK	30	1.1667	.37905	.06920	1.0251	1.3082	1.00	2.00
	NKTTE	25	1.1600	.37417	.07483	1.0056	1.3144	1.00	2.00
	NORMAL	25	1.2000	.40825	.08165	1.0315	1.3685	1.00	2.00
	Total	80	1.1750	.38236	.04275	1.0899	1.2601	1.00	2.00
INTENSITAS NK	NKTTK	30	6.8000	1.06350	.19417	6.4029	7.1971	5.00	10.00
	NKTTE	25	6.0000	1.41421	.28284	5.4162	6.5838	2.00	8.00
	NORMAL	25	.0000	.00000	.00000	.0000	.0000	.00	.00
	Total	80	4.4250	3.18531	.35613	3.7161	5.1339	.00	10.00
STRES SAMPEL	NKTTK	30	258.7667	127.60572	23.29751	211.1179	306.4154	114.00	526.00
	NKTTE	25	186.4000	90.39543	18.07909	149.0866	223.7134	12.00	300.00
	NORMAL	25	101.6800	45.37411	9.07482	82.9505	120.4095	12.00	193.00
	Total	80	187.0625	115.52011	12.91554	161.3548	212.7702	12.00	526.00
TINGKAT DEPRESI	NKTTK	30	20.1000	6.72284	1.22742	17.5897	22.6103	8.00	31.00
	NKTTE	25	15.0800	7.46056	1.49211	12.0004	18.1596	3.00	29.00
	NORMAL	25	8.6400	4.18210	.83642	6.9137	10.3663	2.00	20.00
	Total	80	14.9500	7.84163	.87672	13.2049	16.6951	2.00	31.00
TINGKAT CEMAS	NKTTK	30	25.1000	7.26043	1.32557	22.3889	27.8111	14.00	39.00
	NKTTE	25	22.9200	7.26246	1.45249	19.9222	25.9178	10.00	36.00
	NORMAL	25	13.0000	2.78388	.55678	11.8509	14.1491	7.00	16.00
	Total	80	20.6375	8.08694	.90415	18.8378	22.4372	7.00	39.00
TINGKAT NITRIT	NKTTK	30	58.0067	41.74928	7.62234	42.4172	73.5961	.60	100.00
	NKTTE	25	46.6640	40.27867	8.05573	30.0378	63.2902	1.10	100.00
	NORMAL	25	54.7200	35.69775	7.13955	39.9847	69.4553	1.70	100.00
	Total	80	53.4350	39.27868	4.39149	44.6940	62.1760	.60	100.00

**Test of Homogeneity of Variances**

	Levene Statistic	Df1	df2	Sig.
UMUR SAMPel	12.034	2	77	.000
GENDER SAMPel	.302	2	77	.741
INTENSITAS NYERI	11.007	2	77	.000
STRES SAMPel	11.505	2	77	.000
TINGKAT DEPRESI	6.288	2	77	.003
TINGKAT CEMAS	13.085	2	77	.000
TINGKAT NUTRISI	1.701	2	77	.189

## ANOVA

		Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
UMUR SAMPEL	Between Groups	286.430	2	143.215	2.061	.134
	Within Groups	5351.120	77	69.495		
	Total	5637.550	79			
GENDER SAMPEL	Between Groups	.023	2	.012	.078	.925
	Within Groups	11.527	77	.150		
	Total	11.550	79			
INTENSITAS NK	Between Groups	720.750	2	360.375	343.427	.000
	Within Groups	80.800	77	1.049		
	Total	801.550	79			
STRES SAMPEL	Between Groups	336509.881	2	168254.940	18.051	.000
	Within Groups	717736.807	77	9321.257		
	Total	1054246.688	79			
TINGKAT DEPRESI	Between Groups	1791.500	2	895.750	22.494	.000
	Within Groups	3066.300	77	39.822		
	Total	4857.800	79			
TINGKAT CEMAS	Between Groups	2185.948	2	1092.974	28.236	.000
	Within Groups	2980.540	77	38.708		
	Total	5166.488	79			
TINGKAT NITRIT	Between Groups	1814.446	2	907.223	.582	.561
	Within Groups	120067.896	77	1559.323		
	Total	121882.342	79			

## Multiple Comparisons

Dependent Variable		(I) JENIS NK	(J) JENIS NK	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
							Lower Bound	Upper Bound
UMUR SAMPEL	Tukey HSD	NKTTK	NKTTE	4.3600	2.25750	.137	-1.0351	9.7551
			NORMAL	3.2400	2.25750	.328	-2.1551	8.6351
		NKTTE	NKTTK	-4.3600	2.25750	.137	-9.7551	1.0351
			NORMAL	-1.1200	2.35788	.883	-6.7550	4.5150
		NORMAL	NKTTK	-3.2400	2.25750	.328	-8.6351	2.1551
			NKTTE	1.1200	2.35788	.883	-4.5150	6.7550
	Bonfer roni	NKTTK	NKTTE	4.3600	2.25750	.171	-1.1650	9.8850
			NORMAL	3.2400	2.25750	.466	-2.2850	8.7650
		NKTTE	NKTTK	-4.3600	2.25750	.171	-9.8850	1.1650
			NORMAL	-1.1200	2.35788	1.000	-6.8907	4.6507
		NORMAL	NKTTK	-3.2400	2.25750	.466	-8.7650	2.2850
			NKTTE	1.1200	2.35788	1.000	-4.6507	6.8907
GENDER SAMPEL	Tukey HSD	NKTTK	NKTTE	.0067	.10477	.998	-.2437	.2571
			NORMAL	-.0333	.10477	.946	-.2837	.2171
		NKTTE	NKTTK	-.0067	.10477	.998	-.2571	.2437
			NORMAL	-.0400	.10943	.929	-.3015	.2215
		NORMAL	NKTTK	.0333	.10477	.946	-.2171	.2837
			NKTTE	.0400	.10943	.929	-.2215	.3015
	Bonfer roni	NKTTK	NKTTE	.0067	.10477	1.000	-.2498	.2631
			NORMAL	-.0333	.10477	1.000	-.2898	.2231
		NKTTE	NKTTK	-.0067	.10477	1.000	-.2631	.2498
			NORMAL	-.0400	.10943	1.000	-.3078	.2278
		NORMAL	NKTTK	.0333	.10477	1.000	-.2231	.2898
			NKTTE	.0400	.10943	1.000	-.2278	.3078
INTENSI TAS NK	Tukey HSD	NKTTK	NKTTE	.8000(*)	.27740	.014	.1370	1.4630
			NORMAL	6.8000(*)	.27740	.000	6.1370	7.4630
		NKTTE	NKTTK	-.8000(*)	.27740	.014	-1.4630	-.1370
			NORMAL	6.0000(*)	.28974	.000	5.3076	6.6924
		NORMAL	NKTTK	-6.8000(*)	.27740	.000	-7.4630	-6.1370
			NKTTE	-6.0000(*)	.28974	.000	-6.6924	-5.3076
	Bonfer roni	NKTTK	NKTTE	.8000(*)	.27740	.015	.1211	1.4789
			NORMAL	6.8000(*)	.27740	.000	6.1211	7.4789
		NKTTE	NKTTK	-.8000(*)	.27740	.015	-1.4789	-.1211
			NORMAL	6.0000(*)	.28974	.000	5.2909	6.7091
		NORMAL	NKTTK	-6.8000(*)	.27740	.000	-7.4789	-6.1211
			NKTTE	-6.0000(*)	.28974	.000	-6.7091	-5.2909

TINGKAT STRES	Tukey HSD	NKTTK	NKTTE	72.3667(*)	26.14496	.019	9.8838	134.8495
			NORMAL	157.0867(*)	26.14496	.000	94.6038	219.5695
		NKTTE	NKTTK	-72.3667(*)	26.14496	.019	-	-9.8838
			NORMAL	84.7200(*)	27.30752	.007	19.4588	149.9812
		NORMAL	NKTTK	-	26.14496	.000	-	-94.6038
			NKTTE	-84.7200(*)	27.30752	.007	-	-19.4588
	Bonferoni	NKTTK	NKTTE	72.3667(*)	26.14496	.021	8.3794	136.3540
			NORMAL	157.0867(*)	26.14496	.000	93.0994	221.0740
		NKTTE	NKTTK	-72.3667(*)	26.14496	.021	-	-8.3794
			NORMAL	84.7200(*)	27.30752	.008	17.8874	151.5526
		NORMAL	NKTTK	-	26.14496	.000	-	-93.0994
			NKTTE	-84.7200(*)	27.30752	.008	-	-17.8874
TINGKAT DEPRESI	Tukey HSD	NKTTK	NKTTE	5.0200(*)	1.70888	.012	.9360	9.1040
			NORMAL	11.4600(*)	1.70888	.000	7.3760	15.5440
		NKTTE	NKTTK	-5.0200(*)	1.70888	.012	-9.1040	-9.360
			NORMAL	6.4400(*)	1.78487	.002	2.1744	10.7056
		NORMAL	NKTTK	-11.4600(*)	1.70888	.000	-15.5440	-7.3760
			NKTTE	-6.4400(*)	1.78487	.002	-10.7056	-2.1744
	Bonferoni	NKTTK	NKTTE	5.0200(*)	1.70888	.013	.8377	9.2023
			NORMAL	11.4600(*)	1.70888	.000	7.2777	15.6423
		NKTTE	NKTTK	-5.0200(*)	1.70888	.013	-9.2023	-8.377
			NORMAL	6.4400(*)	1.78487	.002	2.0717	10.8083
		NORMAL	NKTTK	-11.4600(*)	1.70888	.000	-15.6423	-7.2777
			NKTTE	-6.4400(*)	1.78487	.002	-10.8083	-2.0717



TINGKAT CEMAS	Tukey HSD	NKTTK	NKTTE	2.1800	1.68482	.403	-1.8465	6.2065
			NORMAL	12.1000(*)	1.68482	.000	8.0735	16.1265
		NKTTE	NKTTK	-2.1800	1.68482	.403	-6.2065	1.8465
			NORMAL	9.9200(*)	1.75973	.000	5.7145	14.1255
		NORMAL	NKTTK	-12.1000(*)	1.68482	.000	-16.1265	-8.0735
		NKTTE	-9.9200(*)	1.75973	.000	-14.1255	-5.7145	
	Bonfer roni	NKTTK	NKTTE	2.1800	1.68482	.599	-1.9434	6.3034
			NORMAL	12.1000(*)	1.68482	.000	7.9766	16.2234
		NKTTE	NKTTK	-2.1800	1.68482	.599	-6.3034	1.9434
			NORMAL	9.9200(*)	1.75973	.000	5.6132	14.2268
NORMAL		NKTTK	-12.1000(*)	1.68482	.000	-16.2234	-7.9766	
	NKTTE	-9.9200(*)	1.75973	.000	-14.2268	-5.6132		
TINGKAT NITRIT	Tukey HSD	NKTTK	NKTTE	11.3427	10.69347	.541	-14.2133	36.8986
			NORMAL	3.2867	10.69347	.949	-22.2693	28.8426
		NKTTE	NKTTK	-11.3427	10.69347	.541	-36.8986	14.2133
			NORMAL	-8.0560	11.16897	.752	-34.7483	18.6363
		NORMAL	NKTTK	-3.2867	10.69347	.949	-28.8426	22.2693
		NKTTE	8.0560	11.16897	.752	-18.6363	34.7483	
	Bonfer roni	NKTTK	NKTTE	11.3427	10.69347	.876	-14.8286	37.5139
			NORMAL	3.2867	10.69347	1.000	-22.8846	29.4579
		NKTTE	NKTTK	-11.3427	10.69347	.876	-37.5139	14.8286
			NORMAL	-8.0560	11.16897	1.000	-35.3910	19.2790
NORMAL		NKTTK	-3.2867	10.69347	1.000	-29.4579	22.8846	
	NKTTE	8.0560	11.16897	1.000	-19.2790	35.3910		

\* The mean difference is significant at the .05 level.

**UMUR SAMPEL**

	JENIS NK	N	Subset for alpha = .05
			I
Tukey	NKTTE	25	33.4400
HSD(a,b)	NORMA	25	34.5600
	L		
	NKTTK	30	37.8000
	Sig.		.145

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 26.471.

b. The group sizes are unequal. The harmonic mean of the group sizes is used. Type I error levels are not guaranteed.

**GENDER SAMPEL**

	JENIS NK	N	Subset for alpha = .05
			I
Tukey	NKTTE	25	1.1600
HSD(a,b)	NKTTK	30	1.1667
	NORMA	25	1.2000
	L		
	Sig.		.925

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 26.471.

b. The group sizes are unequal. The harmonic mean of the group sizes is used. Type I error levels are not guaranteed.

**INTENSITAS NK**

	JENIS NK	N	Subset for alpha = .05		
			1	2	3
Tukey HSD(a,b)	NORMA	25	.0000		
	L	25		6.0000	
	NKTTE	30			6.8000
	NKTTK		1.000	1.000	1.000
	Sig.				

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a Uses Harmonic Mean Sample Size = 26.471.

b The group sizes are unequal. The harmonic mean of the group sizes is used. Type I error levels are not guaranteed.

**STRES SAMPEL**

	JENIS NK	N	Subset for alpha = .05		
			1	2	3
Tukey HSD(a,b)	NORMA	25	101.680		
	L	25	0	186.400	
	NKTTE	30		0	258.766
	NKTTK		1.000	1.000	1.000
	Sig.				

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a Uses Harmonic Mean Sample Size = 26.471.

b The group sizes are unequal. The harmonic mean of the group sizes is used. Type I error levels are not guaranteed.

**TINGKAT DEPRESI**

	JENIS NK	N	Subset for alpha = .05		
			1	2	3
Tukey HSD(a,b)	NORMA	25	8.6400		
	L	25		15.0800	
	NKTTE	30			20.1000
	NKTTK	30			20.1000
	Sig.		1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a Uses Harmonic Mean Sample Size = 26.471.

b The group sizes are unequal. The harmonic mean of the group sizes is used. Type I error levels are not guaranteed.

**TINGKAT CEMAS**

	JENIS NK	N	Subset for alpha = .05	
			1	2
Tukey HSD(a,b)	NORMA	25	13.0000	
	L	25		22.9200
	NKTTE	30		25.1000
	NKTTK	30		25.1000
	Sig.		1.000	.414

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a Uses Harmonic Mean Sample Size = 26.471.

b The group sizes are unequal. The harmonic mean of the group sizes is used. Type I error levels are not guaranteed.

**TINGKAT NITRIT**

	JENIS NK	N	Subset for alpha = .05
			1
Tukey HSD(a,b)	NKTTE	25	46.6640
	NORMA	25	54.7200
	L	30	58.0067
	NKTTK	30	58.0067
	Sig.		.551

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a Uses Harmonic Mean Sample Size = 26.471.

b The group sizes are unequal. The harmonic mean of the group sizes is used. Type I error levels are not guaranteed.