

NYERI KEPALA DAN GANGGUAN TIDUR

Lina Kamelia¹, I Made Oka Adnyana², IGN Budiarsa²
Residen¹ dan Konsulen² Bagian /SMF Neurologi Fakultas Kedokteran
Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar

ABSTRAK

Nyeri kepala dan tidur merupakan dua fenomena yang saling mempengaruhi dengan patomekanisme yang kompleks. Nyeri kepala primer, terutama migren, nyeri kepala klaster dan *hypnic headache* dapat timbul karena pengurangan waktu tidur, parasomnia, maupun gangguan pada regulasi arsitektur tidur terutama fase *rapid eye movement*. Sebaliknya, adanya nyeri kepala memicu timbulnya berbagai macam gangguan tidur. Studi pencitraan otak dan biokimia menunjukkan peranan penting melatonin dan nukleus suprachiasmatic yang mengalami disfungsi pada penderita nyeri kepala yang berhubungan dengan gangguan tidur. [MEDICINA 2013;44:101-104].

Kata kunci : *migren, insomnia, hypnic headache, melatonin, nukleus suprachiasmatic*

HEADACHE AND SLEEP DISORDERS

Lina Kamelia¹, I Made Oka Adnyana², IGN Budiarsa²
Resident¹ and Consultants² Department of Neurology, Medical School,
Udayana University/Sanglah Hospital, Denpasar

ABSTRACT

Headache and sleep are two reciprocal phenomenon with complex pathomechanism. Primary headache syndrome as migraine, cluster headache and hypnic headache may appear due to sleep disruption, parasomnia as well as sleep architecture regulation interference, especially in REM phase. On the other hand, headache also triggers various sleep disorders. Imaging and biochemical studies show that melatonin and suprachiasmatic nucleus dysfunctions play an important role in relationship between headache and sleep. [MEDICINA 2013;44:101-104].

Keywords : *migraine, hypnic headache, melatonin, suprachiasmatic nucleus*

PENDAHULUAN

Gangguan tidur maupun nyeri kepala merupakan dua keluhan yang sering dijumpai pada praktik klinik. Hubungan antara gangguan tidur dan nyeri kepala (khususnya nyeri kepala primer) telah lama menyita perhatian peneliti dalam berbagai studi. Tidur diperkirakan dapat mengurangi nyeri kepala, namun di sisi lain dapat pula memprovokasi timbulnya nyeri kepala.^{1,2}

Migren, nyeri kepala klaster, *hypnic headache* (HH) memicu nyeri kepala. Nyeri kepala kronik pagi hari diprovokasi oleh gangguan tidur seperti *obstructive sleep apnoea* (OSA) dan *insomnia*.³

Pola kronobiologi dan neurokimia seperti melatonin yang

meregulasi proses tidur juga memegang peranan penting dalam timbulnya nyeri kepala. Hal ini diduga menjadi dasar hubungan antara keduanya. Penapisan terhadap adanya gangguan tidur sebaiknya dilakukan pada penderita nyeri kepala primer sejak awal. Identifikasi gangguan tidur pada penderita nyeri kepala primer kronik diperlukan untuk tata laksana nyeri kepala. Pola tidur yang baik dapat mengurangi intensitas nyeri kepala sehingga dengan demikian dapat ditegakkan diagnosis dan tata laksana yang tepat dan adekuat.^{2,4}

HUBUNGAN ANTARA NYERI KEPALA DAN TIDUR

Prevalensi gangguan tidur pada penderita nyeri kepala cukup

besar. *Insomnia* adalah jenis gangguan tidur yang sering dihubungkan dengan *chronic daily headache* (CDH).³

Penelitian yang dilakukan Paiva dkk⁴ mengidentifikasi adanya gangguan tidur yang spesifik pada 55% populasi penderita nyeri kepala dengan awitan tidur malam hari.

Boardman dkk⁵, menunjukkan data pada populasi umum bahwa terdapat hubungan antara meningkatnya gangguan tidur dengan derajat keparahan nyeri kepala.

Sahota dan Dexter mengajukan klasifikasi kompleks mengenai nyeri kepala yang berhubungan dengan gangguan tidur seperti yang dikutip oleh Dodick dkk⁶ pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Klasifikasi nyeri kepala yang dikaitkan dengan komponen tidur⁶

<i>Extent of relationship between sleep and headache</i>
<i>Sleep-related headaches (during or after sleep)</i>
<i>Sleep-phase-related headaches</i>
<i>III, IV, rapid eye movement: migraine</i>
<i>Rapid eye movement: cluster headache, chronic paroxysmal hemicrania</i>
<i>Length of sleep and headaches</i>
<i>Excessive deep sleep</i>
<i>Lack of sleep</i>
<i>Sleep disruption</i>
<i>Sleep relieves headaches</i>
<i>Migraine and other types of headaches</i>
<i>Sleep disorders and headaches</i>
<i>Sleep apnea and headaches</i>
<i>Somnambulism and headaches</i>
<i>Other parasomnias and headaches</i>
<i>Effect of headaches on sleep</i>
<i>Minimal to major sleep disruption</i>
<i>Dreams and headaches</i>

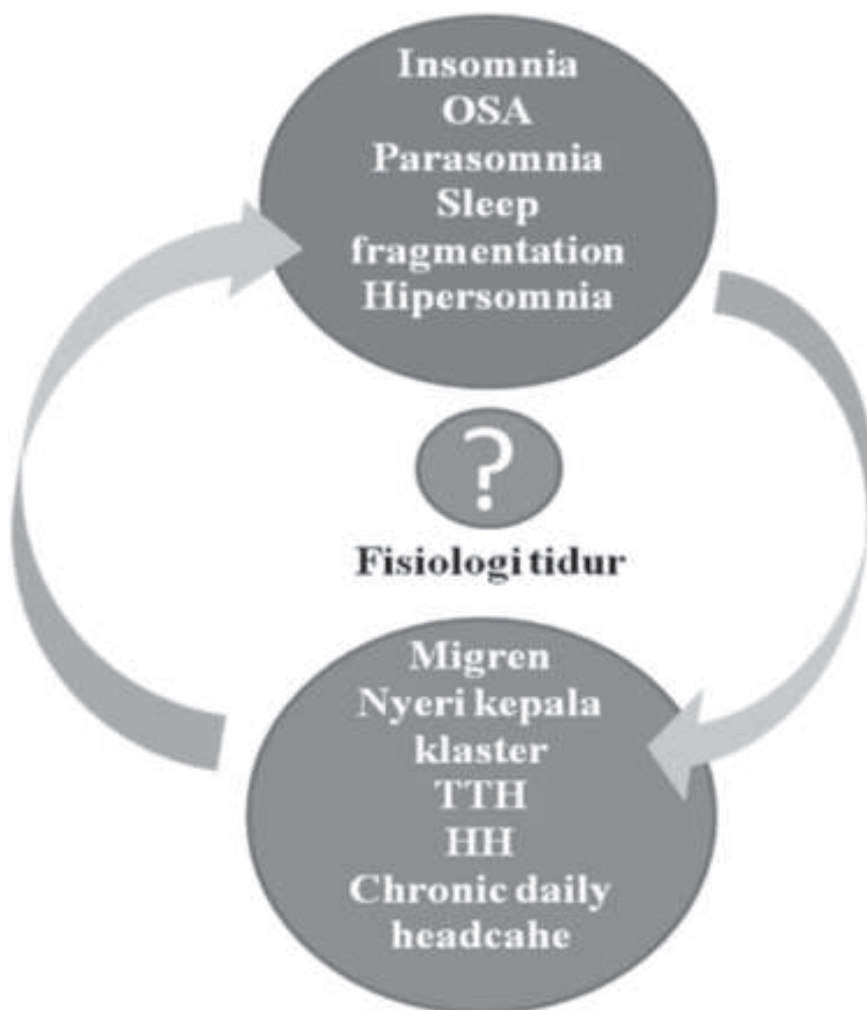
Paiva dan Hering, seperti dikutip oleh Dodick dkk⁶, mengajukan klasifikasi ini sebagai berikut :

- Gangguan tidur disebabkan oleh nyeri kepala
- Nyeri kepala sebagai penyebab gangguan tidur
- Nyeri kepala dan gangguan tidur timbul tumpang tindih misalnya, *Tension type headache* (TTH) dan insomnia yang diinduksi oleh gangguan mood.

Gambar 1 berikut merupakan rangkuman ilustrasi dari Dodick dkk⁶ menunjukkan terdapat *link* antara gangguan tidur dan berbagai jenis nyeri kepala primer yang saling mempengaruhi antara keduanya. Fisiologi tidur dan komponen neurokimia yang tercakup di dalamnya diperkirakan menjadi *link* antara kedua fenomena tersebut.

ASPEK PATOGENESIS N U K L E U S SUPRACHIASMATIK DAN MELATONIN PADA NYERI KEPALA

Konvergensi antara gangguan tidur dan nyeri kepala secara umum memiliki dasar struktur neuroanatomi dan mekanisme neurofisiologi yang sama, meliputi hipotalamus, serotonin, dan melatonin. Aktivasi *ascending reticularis activating system* (ARAS) di batang otak menyebabkan kita terjaga dan adanya pengaruh neurotransmitter kortikal seperti epinefrin, dopamin, asetilkolin mempertahankan kewaspadaan selama terjaga. Tidur fase *non rapid eye movement* (NREM) dikontrol oleh pengaruh neuron-neuron GABA di *basal forebrain*. Generator fase *rapid eye movement* (REM) terletak di daerah tegmentum pontin dorsolateral. *Rapid eye movement* diinisiasi oleh pelepasan asetilkolin yang diaktivasi oleh neuron pontin tersebut. Serotonin berasal dari nukleus di daerah rafe



Gambar 1. Hubungan antara nyeri kepala dan tidur.⁶

dorsalis yang telah diketahui sebagai memegang peranan pada migren.²

Kadar melatonin menurun pada beberapa jenis nyeri kepala primer, migren dan nyeri kepala klaster dan HH. Melatonin memiliki efek terapeutik terhadap nyeri kepala primer melalui efek anti oksidan, anti inflamasi, dan anti-nosiseptiknya. Mekanisme yang mendasari efek protektif melatonin terhadap nyeri kepala belum sepenuhnya jelas. Beberapa mekanisme yang diajukan misalnya efek beta endorfin yang mungkin dimiliki oleh melatonin selain mekanisme oksida nitrit dan jalur GABA, glutamat dan opiat endogen. Efek protektif tersebut memungkinkan melatonin digunakan sebagai terapi farmakologi preventif migren.⁷

Melatonin merupakan faktor yang berperan dalam ritme sirkadian dan mungkin memiliki efek terapeutik terutama pada nyeri kepala klaster. Nukleus noradrenergik lokus ceruleus dan nukleus serotonergik rafe dorsalis mengontrol siklus bangun tidur dan modulasi nyeri. Serotonin terlibat dalam regulasi tidur dan memegang peranan penting dalam patofisiologi migren, namun belum ada penjelasan yang memuaskan mengenai bagaimana kedua hal tersebut saling mempengaruhi.^{2,3}

Badan pineal adalah organ fotoneuroendokrin berbentuk cembur berada pada pusat otak dibelakang ventrikel tiga, kaya vaskular, yang menghasilkan melatonin dan peptida (seperti arginin vasotosisin) dan sel neuroglial. Stimulus eksternal dikonversi oleh badan pineal dengan jalan menghasilkan hormon melatonin sebagai respon terhadap sinkronisasi homeostatis internal dan lingkungan.^{8,9}

Nukleus suprachiasmatic terletak di bagian posterior hipotalamus yang berhubungan dengan aktivitas korteks oksipital dan nukleus rafe di batang otak sebagai penghasil serotonin. Aktivitas serotonin memiliki ritme sirkadian dan sirkannual dibawah kontrol nukleus suprachiasmatic

sebagai *pacemaker*. Jalur serotonergik seperti *ascending forebrain serotonergic tract* bermula pada nukleus rafe dan berakhir pada area otak yang berbeda termasuk pada nukleus suprachiasmatic di hipotalamus. Stimulasi nukleus rafe akan menginduksi pengeluaran serotonin (5-HT) pada nukleus suprachiasmatic dan memulai ritme aktivitas sirkadian. Adanya eksistensi komunikasi anatomi antara nukleus suprachiasmatic dengan nukleus rafe dengan neurotransmisi serotonin mungkin dapat menerangkan hubungan antara tidur dengan nyeri kepala.^{9,10}

NYERI KEPALA PRIMER DAN TIDUR

Nyeri kepala primer yang seringkali dihubungkan dengan tidur pada berbagai penelitian adalah migren. Serangan migren pada fase prodromal diinisiasi oleh gangguan fungsional neuronal pada hipotalamus. Gangguan periodisitas sentral di hipotalamus ini dapat dilihat sesuai dengan periodisitas serangan migren, dan adanya perubahan emosional oleh mekanisme jalur sistem limbik yang berhubungan dengan hipotalamus. Gangguan fisiologi bioritmik hipotalamus seperti perubahan hormonal, gangguan tidur, perubahan nafsu makan, adalah beberapa faktor yang sering memicu serangan migren.⁹

Migren dipicu oleh perubahan siklus internal atau eksternal, misalnya perubahan bioritmik perubahan hormonal (menstruasi), siklus bangun tidur dan fase tidur, *jet lag*, *shift work*, faktor geoklimatik (siklus musim, perubahan temperatur tekanan barometri, dan siklus gelap terang, gangguan afektif atau emosional, perubahan kebiasaan rutin (pola waktu makan, aktivitas istirahat, akhir pekan). Hal ini menyokong teori gangguan sirkuit serebral dengan mekanisme adaptasi homeostatik.⁶

Trigeminal nucleus caudalis (TNC) di pons dan mesensefalon

diperkirakan sebagai “generator migren” karena mengaktivasi struktur vaskuler yang memvaskularisasi nukleus ini selama serangan migren. Gejala migren yang berhubungan dengan fase prodromal dan aura kemungkinan disebabkan oleh aktivitas hipotalamus atau kortikal, misalnya menguap, lapar yang meningkat, kelelahan, perubahan mood, distorsi visual dan sensoris. Hipotalamus berkoneksi dengan sistem limbik, sel-sel melatonin neuronal di badan pineal dan nukleus di batang otak yang mengatur kontrol eferen otonom (nukleus traktus solitarius), kontrol motorik dan fase tidur (lokus ceruleus), modulasi nyeri (*periaqueductal grey matter*).²

Berdasarkan polisomnografi yang dilakukan pada penderita migren, terdapat hubungan antara inisiasi nyeri kepala malam hari dengan fase REM. Migren terjadi saat terjaga, disebabkan oleh pemanjangan fase REM dari fase 3 dan 4. Beberapa studi menunjukkan adanya penurunan frekuensi dan derajat keparahan serangan migren dengan pengurangan waktu tidur secara selektif pada fase REM. Migren secara signifikan lebih banyak didapati pada penderita gangguan tidur parasomnia, *sleepwalking*, enuresis dan *pavor* (mimpi buruk) dibanding kelompok kontrol.³

Penderita TTH kronis mengalami pengurangan waktu tidur tapi tidak spesifik pada fase tertentu, latensi tidur, seringkali terjaga, peningkatan *nocturnal movement*, dan penurunan tidur gelombang lambat. Kecemasan dan depresi komorbid dengan TTH sehingga gangguan tidur insomnia yang menjadi salah satu gejala depresi juga sering dialami oleh terutama penderita TTH kronis. Hal ini menyokong hipotesis adanya hubungan antara nyeri kepala, gangguan tidur dan gangguan psikiatrik.^{2,3}

Bukti-bukti klinik yang substansial menyokong hubungan tidur, nyeri kepala klaster dan jam biologis. Awitan serangan

nyeri kepala kluster kronik berhubungan dengan tidur fase REM. Penelitian lain memberikan data bahwa pasien nyeri kepala kluster dengan obstructive sleep apnea (OSA) berisiko mengalami serangan lebih sering. Perubahan irama sirkadian dan pola sirkannual memicu timbulnya nyeri kepala kluster. Polisomnogram menunjukkan serangan kluster biasanya timbul antara pukul 9 malam hingga 10 pagi pada sekitar 75% kasus.^{2,3,6}

Gejala klinik paling khas dari nyeri kepala ini adalah adanya episode alami. Pasien menggambarkan nyeri kepalanya bermula dan berhenti seperti jam, mengikuti irama sikadian, muncul pada jam tertentu tiap harinya.²

Hypnic Headache (HH) adalah nyeri kepala idiopatik dan sangat jarang, hanya sekitar 0,07-0,1% dari seluruh penderita nyeri kepala, wanita 1,2-1,7 kali lebih sering daripada laki-laki dengan rerata umur dekade 60 tahunan. Serangan nyeri kepala terjadi pada waktu yang sama tiap malam sehingga disebut sebagai “*alarm clock headache*”. Karakteristik HH adalah nyeri kepala tumpul, bilateral, intensitas sedang. Durasi HH sekitar 15-80 menit dengan frekuensi serangan 1-2 kali tiap malam. Fenomena yang menarik terjadi pada penderita HH. Penderita akan menampakkan tingkah laku motorik saat nyeri kepala tersebut muncul, misalnya membaca, menonton televisi, makan, minum, berjalan-jalan, mandi, karena berusaha menghilangkan nyeri kepalanya, namun nyeri kepala tersebut tidak sampai menyebabkan agitasi atau kegelisahan.^{3,11}

Patofisiologi HH belum jelas. Serangan HH seringkali dibungkan dengan tidur fase REM dengan bukti-bukti polisomnogram. Obstructive sleep apnea berperan dalam patofisiologi HH. Indeks apnea/hipopnea meningkat pada penderita HH yang

berkorelasidengan penurunan saturasi oksigen. *Voxel based morphometry* (VBM) memberikan gambaran substansia grisea hipotalamus posterior menurun. Hal ini mempengaruhi fungsi hipotalamus sebagai regulator bangun tidur sekaligus pemroses nyeri sentral. Disfungsi melatonin pun diduga sangat berperan dalam timbulnya HH.^{10,11}

Kafein sebagai antagonis kompetitif reseptor adenosin yang dapat menyebabkan efek vasokonstriksi merupakan terapi farmakologis yang potensial dan efektif untuk meredakan HH. Litium, melalui mekanisme *downregulation* serotonin, meningkatkan serotonin dan dapat meningkatkan melatonin saat malam hari merupakan terapi pilihan lain untuk HH.¹¹

RINGKASAN

Tidur dan nyeri kepala primer memiliki hubungan substansial secara anatomi, klinik, biokimia, dan fisiologi. Migren, nyeri kepala kluster dan HH merupakan tipe nyeri kepala primer yang seringkali dihubungkan dengan adanya gangguan tidur yang bermacam macam. Insomnia, OSA, parasomnia, merupakan gangguan tidur yang sering dikaitkan dengan timbulnya nyeri kepala primer ini. Pemanjangan waktu tidur fase REM mungkin menjadi pemicu timbulnya serangan nyeri kepala primer tersebut. Patomekanisme yang menjelaskan hubungan antara keduanya masih belum jelas namun demikian disfungsi melatonin serta gangguan ritme sirkadian oleh disfungsi nukleus suprachiasmatic hipotalamus diduga kuat mendasari patofisiologi kedua fenomena yang saling mempengaruhi ini. Gangguan tidur yang diatasi dengan baik merupakan terapi non-farmakologi yang potensial untuk penderita nyeri kepala primer.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yagihara F, Lucchesi LM, Smith AKA, Speciali JG. Primary headaches and their relationship with sleep. *Sleep Sci.* 2012;5(1):28-32.
2. Rains JC, Poceta JS, Penzien DB. Sleep and headaches. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2008;8(2):167-75.
3. Alberti A. Headache and sleep. *Sleep Med Rev.* 2006;10(6):431-7.
4. Paiva T, Farinha A, Martins A, Batista A, Guilleminault C. Chronic headaches and sleep disorders. *Arch Intern Med.* 1997;157(15):1701-5.
5. Boardman HF, Thomas E, Millson DS, Croft PR. Psychological, sleep, lifestyle, and morbid associations with headache. *Headache.* 2005;45(6):657-69.
6. Dodick DW, Eross EJ, Parish JM. Clinical, anatomical, and physiologic relationship between sleep and headache. *Headache.* 2003;43(3):282-92.
7. Bhavsar B, Farooq MU, Bhatt A. The therapeutic potential of melatonin in neurological disorders. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2009;3(1):60-4.
8. Peres MFP. Melatonin, the pineal gland and their implications for headache disorders. *Cephalalgia.* 2005;25(6):403-11.
9. Teron JA. Is the 5-HT7 receptor involved in the pathogenesis and prophylactic treatment of migraine?. *Eur J Pharmacol.* 2002;439:1-11.
10. Peres MFP, Marusha MR, Zulkerman E, Moreira-Filho JA, Cavalheiro EA. Potensial therapeutics use of melatonin in migraine and other headache disorder. *Expert Opin Invest Drugs.* 2006;15(4):367-75.
11. Diener HC, Obermann M, Holle D. Hypnic headache: clinical course and treatment. *Curr Treat Options Neurol.* 2012;14(1):15-26.