



Kaitan Nyeri Kepala pada Wanita dengan Perubahan Kadar Hormon

Yusuf Wibisono

Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/ Rumah Sakit Dr Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia

ABSTRAK

Nyeri kepala pada wanita berhubungan dengan *hormonal milestones*, yaitu menarche, kehamilan, pasca-persalinan dan menyusui, perimenopause, dan penggunaan pil kontrasepsi oral. Banyak bukti yang menghubungkan hormon (estrogen dan progesteron) dengan nyeri kepala pada wanita. Terapi dapat dimulai sejak pubertas saat awal siklus haid, sepanjang tahun reproduksi, dan juga perimenopause dan postmenopause. Menetapkan diagnosis nyeri kepala dipicu hormon sangat penting untuk perancangan strategi pengobatan secara efektif.

Kata kunci: Nyeri kepala dipicu hormon, nyeri kepala pada wanita

ABSTRACT

Female headache is related to hormonal milestones throughout the reproductive life cycle and the use of oral contraceptive pills (OCPs). Considerable evidences have accumulated on the links between female ovarian steroid hormones estrogen and progesterone with headache. Therapeutic intervention may become necessary during puberty as menstrual cycles begin, throughout reproductive years, and at perimenopause and postmenopause. Establishing the historical features of hormonal triggered headache is critical in designing effective treatment strategies. **Yusuf Wibisono. The Connection between Female Headache and Hormone**

Keywords: Female headache, hormonal triggered headache

PENDAHULUAN

Siklus hidup wanita normal berkaitan dengan "*hormonal milestones*", yaitu menarche, kehamilan, penggunaan kontrasepsi, premenopause, kontrasepsi hormonal. Dari penelitian epidemiologi, sekitar 1/3 wanita mengalami nyeri kepala berkaitan dengan hal tersebut sehingga diduga dicetuskan oleh perubahan hormonal.¹ Insidens nyeri kepala pada wanita meningkat saat menstruasi, menurun saat kehamilan, kembali meningkat saat masa premenopause.¹⁻³ Dengan demikian, *withdrawal* estrogen dan progesteron diduga berperan dalam terjadinya nyeri kepala tersebut.¹⁻³

EPIDEMIOLOGI

Nyeri kepala termasuk penyebab paling umum dan paling melumpuhkan dari seluruh sindrom nyeri. Data epidemiologi menunjukkan bahwa nyeri kepala lebih banyak terjadi pada wanita.⁵ Peningkatan prevalensi signifikan terlihat setelah menarche, mengarah pada hipotesis bahwa hormon seks perempuan memainkan peran penting dalam

nyeri kepala terutama migren.¹

Dari seluruh jenis nyeri kepala, migren yang sering dikaitkan dengan perubahan hormonal; saat ini kriteria diagnostik untuk nyeri kepala terkait hormon hanya ada untuk migren (ICHD-III beta). Namun, ternyata perubahan hormon juga dapat muncul sebagai *tension-type headache* (TTH) (35%) dan bahkan *cluster headache* (5%).¹

PENGARUH PERUBAHAN HORMONAL TERHADAP MIGREN

Sejumlah 42%-61% wanita menderita *menstrual migraine* (MM) (serangan migren 2 hari sebelum sampai 3 hari setelah *onset* perdarahan menstruasi).⁶ *Estrogen withdrawal* saat menstruasi telah diajukan menjadi faktor pemicu paling signifikan untuk MM.⁶ *Estrogen withdrawal* secara langsung meningkatkan rangsang aferen trigeminal, memodulasi sintesis neuropeptida, mengaktifkan/menonaktifkan spesifisitas sistem neurotransmitter, dan mempengaruhi fungsi mikroglia.⁶ Perubahan ini bisa mengaktifkan sistem

trigeminal dan meningkatkan kemungkinan migren selama periode waktu perimenstrual.

DIAGNOSIS MENSTRUAL MIGRAINE

Sifat nyeri kepala sesuai dengan kriteria migren tanpa aura (ICHD-III beta) antara lain:⁷

- Sekurang-kurangnya 10 kali serangan termasuk B-D
- Serangan nyeri kepala berlangsung antara 4-72 jam (tidak diobati atau pengobatan tidak adekuat) dan di antara serangan tidak ada nyeri kepala
- Nyeri kepala yang terjadi sekurang-kurangnya dua karakteristik sebagai berikut:
 - Lokasi unilateral
 - Sifatnya berdenyut
 - Intensitas sedang sampai berat
 - Diperberat dengan kegiatan fisik
- Selama serangan sekurang-kurangnya ada satu dari yang tersebut di bawah ini:
 1. Mual atau dengan muntah
 2. Fotofobia atau dengan fonofobia
- Tidak disertai penyakit kormobid lain

Alamat Korespondensi email: yusufwibisono61@gmail.com



Berdasarkan saat munculnya dikaitkan dengan periode menstruasi, migren dibagi menjadi:⁷

Pure Menstrual Migraine (PMM) tanpa aura:

Migren tanpa aura yang timbul pada hari 1 ± 2 hari sebelum menstruasi sampai tiga hari setelah keluarnya haid pada paling sedikit dua dari tiga siklus haid serta tidak ada serangan tambahan pada hari lain dalam siklus tersebut.

Menstrual Migraine (MRM) tanpa aura:

Migren tanpa aura yang timbul pada satu sampai dua hari dari tiga siklus haid; bisa timbul tambahan serangan nyeri migren kapan saja pada hari lain dalam siklus haid.

Non-Migren Menstrual tanpa aura:

Serangan nyeri kepala migren tanpa aura pada wanita sedang haid tapi tidak berhubungan dengan haidnya

PATOFISIOLOGI

Terdapat tiga teori patogenesis MM, yaitu: teori ketidakseimbangan neurotransmitter, teori neuropeptid, dan teori *cortical spreading depression*.

Teori ketidakseimbangan neurotransmitter mendalilkan bahwa MM dapat dipicu melalui efek estrogen dan/atau progesteron pada sistem neurotransmitter dalam jalur nyeri trigeminal. Selama kadar estrogen tinggi (misalnya kadar serum estradiol > 50 pg/mL), efek *pronociceptive* (misal: glutamatergik) akan diimbangi oleh efek *antinociceptive* (misal: meningkatnya opiatergik, meningkatnya serotogergik, meningkatnya GABAergik), sehingga neuroeksitasi tidak akan terjadi. Penurunan kadar estrogen dan progesteron serum (misalnya saat periode perimenstruasi dan premenopause) akan menekan efek *antinociceptive*: menurunkan tonus, GABAergik opiatergik, serotonergik, dan penurunan *reuptake* glutamat yang selanjutnya akan menambah neuroeksabilitas dan meningkatkan ambang rangsang nyeri sehingga lebih mudah timbul MM.⁶

Teori neuropeptid menyatakan bahwa *menstrual migraine* terjadi akibat ketidakcocokan antara efek membran estrogen dan regulasi gen sintesis neuropeptida. Akibat *estrogen withdrawal*, terjadi *down* regulasi gen yang mengendalikan sintesis penghambat neuropeptida (misalnya neuropeptida Y, galanin), sehingga akan terjadi

hipereksitabilitas yang akan mencetuskan migren.⁶

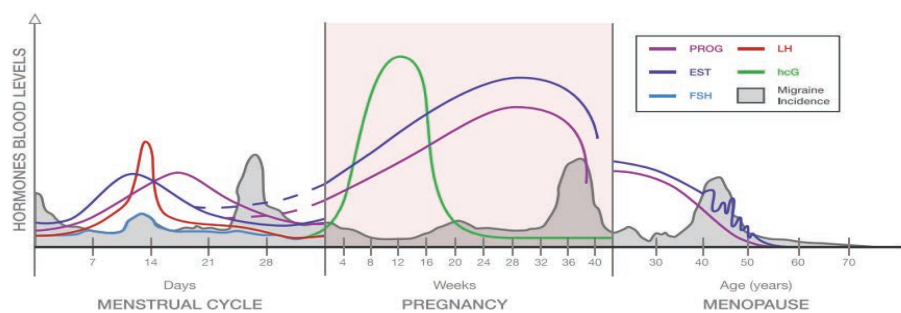
Teori *cortical spreading depression*

Penurunan kadar serum estrogen dapat menurunkan kadar magnesium sehingga dapat menginduksi *cortical spreading depression* sebagai patofisiologi migren.⁶ Selain itu, *estrogen withdrawal* dapat meningkatkan sensitivitas reseptor glutamat di neuron orde pertama dan kedua sistem trigeminal, sehingga meningkatkan ambang

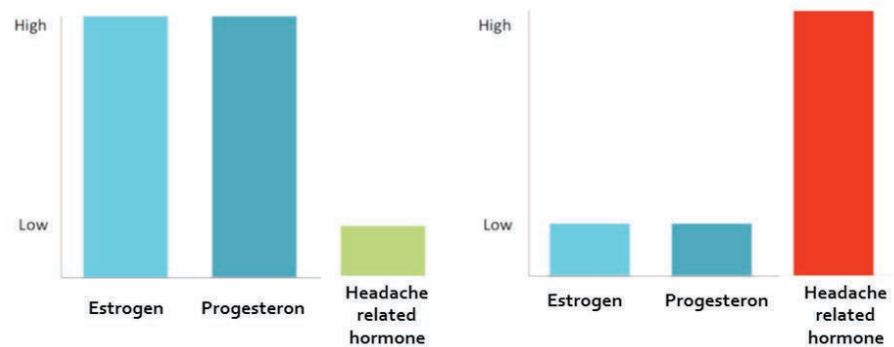
rangsang nyeri. *Estrogen withdrawal* juga dapat mencetuskan migren akibat perubahan kadar serotonin; deplesi serotonin dapat menyebabkan vasodilatasi arteri serebri yang akan menstimulasi nervus trigeminal.⁶

PENGARUH PERUBAHAN HORMONAL TERHADAP TENSION TYPE HEADACHE

Tension-type Headache (TTH) terjadi pada suatu saat dalam kehidupan pada 30%-80% populasi; prevalensi TTH adalah 69% pada pria dan 88% pada wanita, dengan rasio

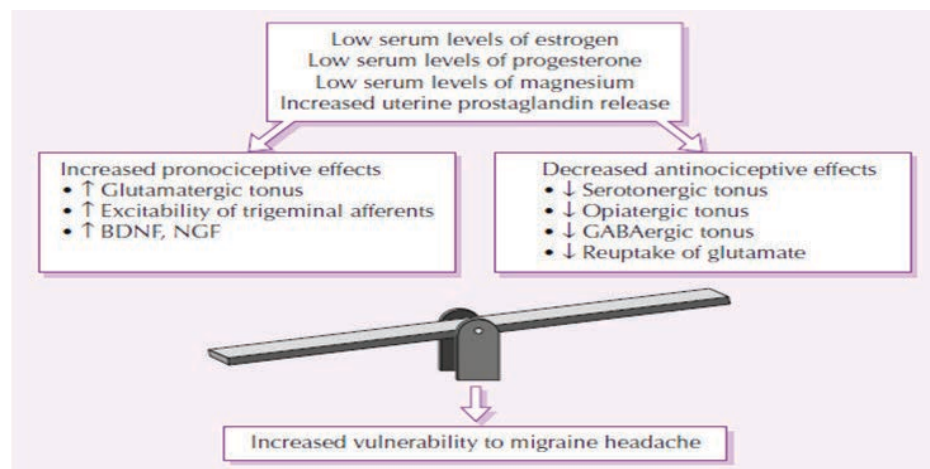


Gambar 1. Perubahan hormonal dan insidens nyeri kepala (migren)⁴



Reference: *The 3-Day Headache "Cure"*, PubMed 20980684

Gambar 2. Hubungan hormon wanita: progesteron dan estrogen dengan nyeri kepala⁴



Gambar 3. Teori ketidakseimbangan neurotransmitter⁶



laki-laki terhadap perempuan 4 : 5.⁸ Pada beberapa wanita, menstruasi merupakan pemicu TTH, serta kehamilan ataupun menopause dapat mempengaruhi TTH.^{5,8} Jika fluktuasi hormon dapat memicu TTH, hal ini menunjukkan mekanisme sentral terlibat dalam patofisiologi TTH; hormon steroid seks wanita diduga memainkan peran penting. Hormon seks yang paling penting, yaitu estrogen dan progesteron, mempengaruhi transmisi nyeri sentral dan perifer melalui jalur neurotransmitter serotonergik, noradrenergik, glutamatergik, GABAergik, dan opioidergik.^{5,8}

Penelitian mengenai hubungan antara TTH dan perubahan hormon masih terbatas, dan hasilnya kontradiktif.^{5,8} Beberapa mengindikasikan temuan keterkaitan, sementara beberapa lainnya melaporkan tidak ada hubungan yang signifikan antara keduanya.^{5,8} Meskipun demikian, ada beberapa data yang menunjukkan sebuah hubungan antara perubahan hormonal dan TTH, tidak ada konsensus tentang peran hormon seks dengan TTH.⁸

Patofisiologi

Faktor *myofascial* berperan dalam patofisiologi TTH.⁸ Pada pasien TTH, jaringan *myofascial* perikranial lebih kaku dibandingkan pasien sehat mengakibatkan sensitisasi perifer *myofascial nociceptors*.⁸

Episode rekuren TTH disebabkan sensitisasi sentral yaitu eksitasi neuron orde kedua di tingkat kornu dorsalis ataupun pada nukleus trigeminal.⁸ Sensitisasi sentral juga dapat dipicu akibat penurunan antinocisepitif dari neuron supraspinal. Seiring waktu, hal ini dapat menyebabkan TTH kronis.⁸

Hormon Seksual dan TTH

Sejumlah 88% pasien TTH adalah wanita.⁵ TTH bisa dipicu oleh menstruasi, bisa membaik selama kehamilan, dan mungkin bisa membaik setelah menopause; oleh karena itu disimpulkan hormon seks mungkin berperan dalam patofisiologi TTH.⁸ Turunnya kadar estrogen dan progesteron sesaat sebelum menstruasi, meningkat saat kehamilan dan kembali menurun saat menopause menjadi penyebab utamanya. Selama menstruasi, fluktuasi estrogen menyebabkan kadar prostaglandin meningkat, yang dapat menurunkan ambang nyeri dengan mempengaruhi sistem kontrol nyeri yaitu

penurunan norepinefrin di otak.⁸ Selain itu, kadar estrogen menurun menyebabkan hipersensitivitas reseptor dopamin, yang menyebabkan peningkatan prolaktin yang pada gilirannya menyebabkan disregulasi opioid.⁸ Fluktuasi hormon yang menyebabkan meningkatnya prostaglandin dan menurunnya kadar serotonin ini mengakibatkan vasodilatasi pembuluh dasar arteri meningeal yang dapat menstimulasi sistem trigeminal yang dapat menjadi dasar munculnya TTH pada wanita. TTH melibatkan hubungan antara pusat dan perifer dengan mengaktifkan nukleus trigeminal, yang kemudian menyebabkan sensitisasi perifer dari *nociceptor myofascial*.⁸

PENGARUH PERUBAHAN HORMONAL TERHADAP CLUSTER HEADACHE

Sakit kepala *cluster* adalah sakit kepala primer yang berat, disertai gejala otonom; telah lama dianggap sebagai penyakit dominan laki-laki, namun kecenderungan ini tampaknya menurun dalam beberapa tahun terakhir.⁹ Berbeda dengan migren yang jelas dipengaruhi fluktuasi hormonal pada banyak wanita, sedikit yang diketahui tentang pengaruh faktor hormonal seperti menstruasi, penggunaan kontrasepsi oral, kehamilan, dan menopause pada CH.⁹ *Estrogen withdrawal* diduga memicu pelepasan *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) yang akan merangsang aferen trigeminal dan otonom, menjadi kunci patogenesis klaster pada menstruasi namun hal ini belum banyak diteliti.⁹

TATALAKSANA

Tujuan tatalaksana migren terkait hormon tentu untuk menghilangkan nyeri, sehingga akan meningkatkan kualitas hidup. Target terapi adalah hilangnya nyeri dalam 1 – 2 jam, kontrol mual dan muntah, mengembalikan fungsi keseharian dan tentu saja mencegah rekurensi nyeri kepala.

Tatalaksana nyeri kepala terkait hormon:¹

Step 1:

- Identifikasi hubungan migren dan hormonal
- Identifikasi pencetus non-hormonal
- Identifikasi frekuensi, intensitas, disabilitas

Step 2:

- Edukasi
- Menghindari pencetus
- *Sleep hygiene*

- *Exercise, balanced diet*
- Menghindari merokok
- Menghindari stres

Step 3:

Terapi kuratif berdasarkan jenis nyeri kepala primer.

A. Migren

Pada prinsipnya pengobatan migren akut menstrual sama dengan pengobatan jenis non-menstrual

- Obat pilihan naproxen sodium 2 x 550 mg/hari
- Triptan sebagai *short term prophylaxis*:
 - Naratriptan (2 x 1 mg/hari selama 5 hari, dimulai 2 hari sebelum onset menstruasi)
 - Frovatriptan (2 x 2,5 mg/hari diberikan selama 6 hari masa menstruasi)
 - Zoimriptan (2 x 2,5 mg/hari atau 3 x 2.5 mg/hari masa perimenstrual)⁷

Terapi MM dapat dibagi menjadi: akut (abortif) dan preventif.³ Wanita yang mengeluh migren dominan hanya saat menstruasi dapat mendapat obat jangka pendek seperti aspirin, asetaminofen, naproxen, triptans, ataupun ergot. Apabila keluhan tidak dapat diatasi, dapat dicoba terapi kombinasi analgetik dengan opioid, terapi tunggal opioid, kortikosteroid dosis tinggi, *major tranquilizers* (*chlorpomazine*, haloperidol, *thiothixene*, droperidol).³ Wanita dengan keluhan lebih sering kambuh dan berat dapat diberi terapi preventif jangka panjang ataupun jangka pendek; sumatriptan oral (25 mg 3 kali sehari) diberikan 2 sampai 3 hari sebelum dugaan nyeri kepala muncul dan diteruskan hingga 5 hari.³ Obat pilihan lain adalah naratriptan 1 mg – 2,5 mg, zolmitriptan 2,5 mg – 3 mg, dua hingga 3 kali per hari, frovatriptan 2,5 mg, satu hingga dua kali sehari.³ Manipulasi kadar hormonal, terutama estrogen merupakan alternatif pencegahan apabila pasien tidak berespons dengan obat – obatan. Kadar serum estradiol untuk mencegah MM berkisar 60 pg/mL – 80 pg/mL.⁴ *Gel* estradiol transdermal 1,5 mg setiap hari selama 7 hari dimulai 2 hari sebelum perkiraan jadwal menstruasi, dikatakan dapat mempertahankan kadar estradiol plasma 80 pg/mL.⁴ *Transcutaneous estradiol patches* sudah diteliti untuk 3 dosis: TTS-25 mengandung 25 mikrogram, TTS-50 mengandung 50 mikrogram, dan TTS-100 mengandung 100 mikrogram estradiol per 24



jam. TTS – 100 yang paling direkomendasikan penggunaannya, dosis di bawah itu tidak efektif.³

B. TTH (*Tension Type Headache*)

Tidak ada tatalaksana spesifik TTH terkait hormon, namun apabila belum ada perbaikan dipertimbangkan manipulasi kadar hormon.

Penanganan TTH⁷

- I. Terapi farmakologis
- II. Terapi non-farmakologis

Terapi Farmakologis

Pada serangan akut tidak boleh lebih dari 2 hari/minggu.

1. Analgetik: aspirin 1000 mg/hari, asetaminophen (parasetamol) 1000 mg/hari, NSAIDs (naproxen 660-750 mg/hari, ketoprofen 25-50 mg/hari, tolfenamat 200-400 mg/hari, asam mefenamat, fenoprofen, ibuprofen 800 mg/hari, diklofenak 50-100 mg/hari). Pemberian analgetik jangka panjang dapat menyebabkan iritasi gastrointestinal, penyakit ginjal dan hepar, gangguan fungsi *platelet*.
2. Kafein (analgetik adjuvan) 65 mg.
3. Kombinasi: 325 aspirin/asetaminofen + 40 mg kafein.
Apabila dengan obat farmakologis angka kekambuhan TTH terkait hormon wanita

masih tinggi, perlu dipertimbangkan manipulasi kadar hormon dengan *hormon replacement therapy*.

Terapi Non-farmakologis

Terapi non-farmakologis diutamakan mencegah pencetus, meningkatkan aktivitas fisik, *behaviour treatment*, akupunktur, masase.

A. *Cluster Headache*

Tatalaksana khusus nyeri kepala *cluster* terkait hormon pada wanita belum banyak dibahas. Tatalaksana fase akut sama dengan tatalaksana *cluster* pada umumnya.⁵

Terapi pada serangan akut (terapi abortif):⁷

1. Inhalasi oksigen (masker wajah): oksigen 100% 7 L/mnt selama 15 menit
2. Dihydroergotamin (DHE) 0,5-1,5 mg i.v. akan mengurangi nyeri dalam 10 menit; pemberian i.m. dan nasal akan lebih lama.
3. Sumatriptan injeksi subkutan 6 mg akan mengurangi nyeri dalam waktu 5-15 menit; dapat diulang setelah 24 jam. Kontraindikasi: penyakit jantung iskemik, hipertensi tidak terkontrol. Sumatriptan *nasal spray* 20 mg (kurang efektif dibanding subkutan). Efek samping: pusing, letih, parestesia, kelemahan di muka.
4. Zolmitriptan 5 mg atau 10 mg per oral.
5. Anestesi lokal: 1 ml Lidokain intranasal 4%.
6. Indometasin (rektal suppositoria).

7. Opioids (rektal, *nasal spray*) hindari pemakaian jangka lama.
8. Ergotamine aerosol 0,36-1,08 mg (1-3 inhalasi) efektif 80%.
9. Gabapentin atau Topiramate.
10. *Methoxyflurane (rapid acting analgesic)*: 10-15 tetes pada saputangan dan inhalasi selama beberapa detik

SIMPULAN

1. Data epidemiologi menunjukkan bahwa nyeri kepala lebih banyak pada wanita dibandingkan pria.
2. Insidens nyeri kepala pada wanita meningkat saat menstruasi, menurun saat kehamilan, kembali meningkat saat masa premenopause; sehingga *withdrawal* estrogen dan progesteron diduga berperan dalam nyeri kepala tersebut.
3. Migren tanpa aura merupakan jenis yang sering dikaitkan dengan hormon (60%), saat ini kriteria diagnosis nyeri kepala terkait hormon hanya ada untuk migren (ICHD-II). Namun, ternyata perubahan hormon juga dapat muncul sebagai TTH (35%) dan bahkan *cluster headache* (5%).
4. Menetapkan diagnosis nyeri kepala dipicu hormon sangat penting untuk strategi pengobatan. Tujuan pengobatan agar nyeri dapat dikontrol sehingga kualitas dan produktivitas wanita dapat meningkat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Brandes J. Migraine in women. *American Academy of Neurology*. 2012;18(4):35-49.
2. Pavlovic J, Akcali D, Bolay H, Bernstein C, Maleki N. Sex-related influences in migraine. *J Neurosci Res*. 2017;95(1-2):587-93.
3. Silberstein S. Hormones and headache. *American Academy of Neurology*. 2009;15(2):67-80.
4. Sacco S, Ricci S, Degan D, Carolei A. Migraine in women: The role of hormones and their impact on vascular diseases. *J Headache Pain*. 2012;13:177-89
5. Karlı N, Baykan B, Ertas M, Zarifoğlu M, Siva A, Saip S, et al. Impact of sex hormonal changes on tension-type headache and migraine: A cross-sectional population-based survey in 2,600 women. *J Headache Pain* 2012;13:557-65
6. Martin VT. New theories in the pathogenesis of migraine. *Current Pain and Headache Reports*. 2008;12(6):453-62.
7. Sjahrir H, Machfoed MH, Suhajanti I, dkk. *Konsensus nasional: Diagnostik dan penatalaksanaan nyeri kepala*. Surabaya: Universitas Airlangga; 2013.
8. Jessica A. Tension-type headache and women: Do sex hormones influence tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14:436-40
9. Todd D, Rozen MD. Pure menstrual cluster headache. *Headache* 2007;47:1093-102
10. Vincent T. Ovarian hormones, age and pubertal development and their association with days of headache onset in girls with migraine: An observational cohort study. *Cephalalgia*. 2018;38(4):707-17.
11. van Vliet JA, Favier I, Helmerhorst FM, Haan J, Ferrari MD. Cluster headache in women: relation with menstruation, use of oral contraceptives, pregnancy, and menopause. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2006;77:690-2.