

TESIS

**HUBUNGAN KADAR MAGNESIUM SERUM
DENGAN FREKUENSI SERANGAN DAN INTENSITAS
NYERI KEPALA TIPE TEGANG**

*THE RELATIONSHIP OF SERUM MAGNESIUM LEVELS
WITH ATTACK FREQUENCY AND INTENSITY
TENSION TYPE HEAD PAIN*



AMALUDIN JAELANI

C155181008

**DEPARTEMEN NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

**HUBUNGAN KADAR MAGNESIUM SERUM
DENGAN FREKUENSI SERANGAN DAN INTENSITAS
NYERI KEPALA TIPE TEGANG**

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

AMALUDIN JAELANI

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

HUBUNGAN KADAR MAGNESIUM SERUM DENGAN FREKUENSI SERANGAN DAN INTENSITAS NYERI KEPALA TIPE TEGANG

Disusun dan diajukan oleh:

AMALUDIN JAELANI
C155181008

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal **22 AGUSTUS 2022**

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama,



Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S (K)
NIP. 19640826 1990112001

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K)
NIP. 19570608 198410 2 001

Ketua Program Studi Neurologi
FK Universitas Hasanuddin



dr. Muhammad Akbar, Ph.D., Sp.S(K), DFM
NIP. 19620921 198811 1 001

Dekan Fakultas kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.GK, Sp.PD, KGH, M.Kes
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Amaludin Jaelani

No. Mahasiswa : C155181008

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Hubungan Kadar Magnesium Serum Dengan Frekuensi Dan Intensitas Nyeri Kepala Tipe Tegang adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan melanggar hak cipta pihak lain, saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 23 Agustus 2022

Yang menyatakan



Amaludin Jaelani

KATA PENGANTAR

Salam sejahtera penulis ucapkan kepada seluruh pembaca. Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul **HUBUNGAN KADAR MAGNESIUM SERUM DENGAN FREKUENSI DAN INTENSITAS NYERI KEPALA TIPE TEGANG**. Tesis ini tersusun dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, dan kerja sama dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung.

Pada kesempatan pertama, penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya, Bapak H Achmad M Chakim dan Ibu Hj Siti Zaenab, Istri saya Puput Fatmawati, kedua anak saya Fadhlan Malik Rifai Kamal dan Nafisyah Zahira Kamal, Kakakku Ulfah Makmunah dan adikku Jusri Fatmah Hakim atas doa, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan dengan baik.

Penulis dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS sebagai Ketua Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2019–2023, serta dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Ketua Program Studi

Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2019–2023, atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan sejak awal pendidikan dokter spesialis hingga tesis ini selesai.

Tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K) sebagai Pembimbing Utama, Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K) sebagai Anggota/ Sekretaris Pembimbing, dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK sebagai Anggota Komisi/ Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K) sebagai Anggota Tim Penilai, serta Dr.dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si,Sp.S(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberikan waktu dan bimbingan sejak proposal hingga seminar hasil penelitian.

Terima kasih yang sebesar-besarnya penulis haturkan kepada semua supervisor Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin: Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp.S(K); dr. Abdul Muis, Sp.S(K); Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K); dr. Ashari Bahar M.Kes, Sp.S(K) FINS FINA; dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S; Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K); Dr. dr. Jumraini Tammasse Sp.S(K); dr. Ummu Atiah, Sp.S(K); dr. Mimi Lotisna, Sp.S(K); dr. Andi Weri Sompa, Sp.S(K); dr. M. Erwin Rachman, M.Kes, Sp.S(K); dr. M. Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FIPM, FINR, FINA; dr. Anastasia Juliana, Sp.S(K); dr. M. Iqbal Basri, Sp.S(K); dr. Sri Wahyuni Gani, Sp.S(K), M.Kes; dan dr. Citra Rosyidah, Sp.S(K), M.Kes yang telah memberi petunjuk kepada penulis. Terima kasih kepada staf Neurologi: Bapak Isdar Ronta, Sdr. Syukur, Bapak Arfan, dan

Ibu I Masse, SE, yang telah membantu masalah administrasi, fasilitas perpustakaan, serta penyelesaian tesis ini.

Terima kasih kepada para teman sejawat grup Circulus Willisi (dr. Imam, dr. Yulinda, dr. Akbar Mandala, dr. Deviyanty Syahmi, dr. Reynard Febrian, dr. Borneo Adi, dr. Desy Kartikasari) yang telah berbagi suka dan duka, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dan dukungan selama masa pendidikan; para teman sejawat PPDS Neurologi lain yang turut membantu dalam penyelesaian tesis ini. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan. Semoga persaudaraan ini tetap terjaga sampai seterusnya.

Terima kasih kepada direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, RSPTN Universitas Hasanuddin, RS Pelamonia, RS Ibnu Sina, RSUD Labuang Baji, RS Akademis, RSI Faisal, RSUD Haji, dan RSUD Kalabahi; ketua dan staf Departemen Anatomi, Fisiologi, Patologi Anatomi, Radiologi, dan Psikiatri; serta seluruh pasien yang bersedia menjadi subjek penelitian atas segala bantuan yang telah diberikan.

Penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak atas segala kesalahan yang terjadi selama penyusunan tesis ini. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberikan sumbangan terhadap perkembangan neurologi di masa depan. Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu menyertai setiap langkah pengabdian kita.

Makassar, 23 Agustus 2022

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, sweeping loop on the left and a series of vertical strokes on the right, resembling the initials 'AJ'.

Amaludin Jaelani

ABSTRAK
HUBUNGAN KADAR MAGNESIUM SERUM
DENGAN FREKUENSI SERANGAN DAN INTENSITAS
NYERI KEPALA TIPE TEGANG

Pendahuluan : Nyeri kepala tipe tegang (*tension type headache*) adalah episode nyeri kepala berulang yang berlangsung beberapa menit hingga berminggu-minggu. Rasa sakit biasanya dengan kualitas menekan atau mengikat, intensitas ringan, sedang, sampai berat. Lokasi bilateral, tidak bertambah dengan aktivitas fisik. Mual dan muntah biasanya tidak ada, dapat disertai fotofobia atau fonofobia. Salah satu teori utama nyeri kepala tipe tegang menganggap bahwa ada peningkatan sensitivitas nyeri miofasial karena perubahan sistem kontrol nyeri yang berinteraksi dengan gangguan sistem saraf simpatik perifer. Pada satu penelitian, menunjukkan bahwa kadar ion magnesium dari trombosit lebih rendah pada pasien dengan nyeri kepala tipe tegang.

Tujuan : Mengetahui perbedaan antara kadar magnesium serum pada pasien nyeri kepala tipe tegang bentuk frekuensi serangan dan intensitas nyeri.

Metode: Studi deskriptif analitik dengan desain Cross-Sectional. Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS. Jejangin dan Puskesmas pada bulan juni - agustus 2022. Statistik dilakukan dengan *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versi 25. Protokol disetujui Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Hasil : Selama periode penelitian, didapatkan jumlah subjek yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 36 sampel. Pada penelitian ini didapatkan perbedaan bermakna kadar magnesium serum pasien nyeri kepala tipe tegang frekuensi sering dan sedang, dimana kadar magnesium serum pada pasien nyeri kepala tipe tegang frekuensi sering lebih rendah dibanding kadar magnesium serum pasien nyeri kepala tipe tegang (1,86 vs 2,06 $p=0,045$). Tidak didapatkan perbedaan bermakna kadar magnesium serum pasien dengan intensitas derajat ringan dan sedang (2.00mg/dl vs 2.05mg/dl, $p=0,766$).

Kesimpulan: Kadar magnesium serum lebih rendah pada pasien nyeri kepala tipe tegang frekuensi sering dibanding frekuensi sedang. Tidak didapatkan perbedaan kadar magnesium serum antara pasien nyeri kepala tipe tegang dengan intensitas nyeri sedang maupun ringan.

Kata kunci : Nyeri kepala tipe tegang. Magnesium Serum. Sensitisasi Sentral.

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF SERUM MAGNESIUM LEVELS WITH ATTACK FREQUENCY AND INTENSITY TENSION TYPE HEAD PAIN

Background : Tension-type headache is a recurring headache episode that lasts from several minutes to weeks. The pain is usually of a pressing or binding quality, of mild, moderate, to severe intensity. bilateral location, does not increase with physical activity. Nausea and vomiting are usually absent and may be accompanied by photophobia or phonophobia. One of the main theories of tension-type headache is that there is an increase in myofascial pain sensitivity due to changes in the pain control system that interact with peripheral sympathetic nervous system disorders. In one study, it was shown that magnesium ion levels from platelets were lower in patients with tension-type headache.

Aim : To determine the difference between serum magnesium levels in patients with tension-type headache, attack frequency and pain intensity.

Methods : Analytical descriptive study with a cross-sectional design. The research was conducted at Dr. RSUP. Wahidin Sudirohusodo and the Network Hospital and Community health center in June - August 2022. Statistics were carried out using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 25. The protocol was approved by the Health Research Ethics Committee, Faculty of Medicine, Hasanuddin University

Results : During the study period, 36 samples met the inclusion criteria. In this study, there were significant differences in serum magnesium levels in patients with tension headache with frequent and moderate frequency, where serum magnesium levels in patients with tension type headaches were often lower than serum magnesium levels in patients with tension headache (1.86 vs 2.06). $p=0.045$). There was no significant difference in serum magnesium levels in patients with mild and moderate intensity (2.00mg/dl vs 2.05mg/dl, $p=0.766$).

Conclusion: Serum magnesium levels were lower in patients with frequent tension headaches than those with moderate frequency. There was no difference in serum magnesium levels between tension-type headache patients with moderate or mild pain intensity.

Keywords : Tension type headache. Magnesium Serum. Central Sensitization.

DAFTAR ISI

PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Hipotesis.....	5
1.5 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Nyeri kepala tipe tegang	6
2.2 Dampak pada kualitas hidup, Ekonomi, dan Produktivitas kerja	7
2.2.1 Dampak Ekonomi dan Hilangnya Produktivitas	8
2.3 Patofisiologi <i>Tension Type Headache</i>	8
2.3.1 Mekanisme peripheral.....	9
2.3.2 Mekanisme Sensitisasi sentral	13
2.4 Magnesium	19
2.4.1 Peran dan Sumber Magnesium	20
2.4.2 Metabolisme Magnesium dalam Tubuh	21
2.4.3.Kadar Magnesium Normal, Hipomagnesemia, Hipermagnesemia	22
2.4.3.1 Hipomagnesemia	24

2.4.3.2 Hiper magnesemia	25
2.5 Peran Magnesium pada Patofisiologi Nyeri Kepala Tipe Tegang	26
2.6 Faktor Pencetus Nyeri Kepala Tipe Tegang	29
2.7 Kerangka Teori	30
2.8 Kerangka Konsep	31
BAB III METODE PENELITIAN.....	32
3.1 Desain Penelitian	32
3.2 Tanggal dan Waktu Penelitian	32
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	32
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	33
3.4.1 Kriteria Inklusi	33
3.4.2 Kriteria Eksklusi	33
3.5 Perkiraan Besar Sampel	34
3.6 Pemeriksaan dan Pengambilan Data Sampel.....	34
3.6.1 Cara Kerja.....	34
3.6.2 Alat dan Bahan	35
3.6.3 Prosedur Penelitian.....	35
3.7 Identifikasi Variabel.....	36
3.8 Definisi Operasional.....	37
3.9 Metode Analisis.....	38
3.10 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	38
3.11 Alur Penelitian.....	40

BAB IV HASIL PENELITIAN	41
4.1 Karakteristik Sampel Penelitian	41
4.2 Analisis Kadar Magnesium Serum terhadap Frekuensi Serangan dan Intensitas Nyeri	43
BAB V PEMBAHASAN	47
5.1 Karakteristik Sampel Penelitian	47
5.2 Analisis Hubungan Kadar Magnesium Serum terhadap Frekuensi Serangan dan Intensitas Nyeri	48
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	51
6.1 Simpulan	51
6.2 Saran	51
DAFTAR PUSTAKA	52

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Karakteristik Subyek Penelitian	41
Tabel 4.2. Analisis kadar magnesium serum terhadap frekuensi Serangan	42
Tabel 4.3 Analisis kadar magnesium serum terhadap intensitas nyeri	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patofisiologi nyeri kepala tipe tegang	11
Gambar 2. Proses Kronifikasi nyeri kepala tipe tegang	15

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Rekomendasi Persetujuan Etik.....	57
Lampiran 2. Naskah Penjelasan Pada Subjek.....	58
Lampiran 3. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian.....	60
Lampiran 4. Formulir Informed Consent.....	62
Lampiran 5. Formulir Penelitian	63
Lampiran 6. Data Penelitian.....	65
Lampiran 7. Analisis Data.....	67

Singkatan	Arti dan Keterangan
Mg ²⁺	: Magnesium
NMDA	: N-metil-D-Aspartat-reseptor
AAN	: American Academy of Neurology
SP	: Substansi P
CGRP	: Calcitonin gene-related peptide
TNC	: Trigeminal nucleus caudalis
ATP	: Adenin trifosfat
ROS	: Reactive Oxygen Species
NOS	: Nitric oxide synthases
mmol/L	: mmol per liter
mg/dL	: milligram per desiliter
NO	: Nitric Oxide
5-HT	: Serotonin reseptor
AAN	: American Academy of Neurology
NPRS	: Numeric Pain Rating Scale
Ca ²⁺	: Calsium
K ⁺	: Kalium
TNF- α	: Tumor necrosis factors- α
IL-1 β	: Interleukin-1 β
MTrp	: Miofascial trigger point
TTH	: Tension Type Headache
MIDAS	: Migraine Disability Assessment Scale

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Nyeri kepala tipe tegang (*tension type headache*) adalah episode nyeri kepala berulang yang berlangsung beberapa menit hingga berminggu-minggu. Rasa sakit biasanya dengan kualitas menekan atau mengikat, intensitas ringan, sedang, sampai berat. Lokasi bilateral, tidak bertambah dengan aktivitas fisik. Mual dan muntah biasanya tidak ada, dapat disertai fotofobia atau fonofobia. (Headache_Subcommittee, 2004) (PERDOSSI, 2018). Nyeri kepala ini sebelumnya dikenal dengan banyak istilah seperti nyeri kepala psikogenik, nyeri kepala stres, nyeri kepala psikomiogenik, nyeri kepala kontraksi otot. (Chowdhury, 2012)

Data dari studi *Global Burden of Disease* diperkirakan terdapat 882,4 juta kasus *tension type headache* baru secara global pada tahun 2017. Dalam studi ini, ada \pm 63,6 juta kasus baru di Uni Eropa dan \pm 44,5 juta kasus baru di Amerika Serikat. (Feigin *et al.*, 2021). Dalam studi panjang selama 12 tahun di Denmark, *episodic tension type headache* dan *chronic tension type headache* adalah 14,2 per 1.000 orang/tahun sampel acak pada populasi umum. Insidensi 2,6 kali lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki. (Lyngberg *et al.*, 2005) Dalam penelitian serupa di Taiwan, pada remaja usia 13-14 tahun periode 12-24 bulan, insidensi yang dilaporkan adalah 3,9 per 1.000 orang-tahun, dengan insidensi 4,6 kali lipat lebih tinggi pada perempuan dibandingkan pada subjek laki-laki. (Lu *et al.*, 2013)

Perkiraan prevalensi bervariasi antar studi dan wilayah dunia karena perbedaan dalam definisi kasus dan metode studi serta perbedaan etnis dan karakteristik demografi lainnya pada populasi. (Feigin *et al.*, 2021) Data dari studi GBD diperkirakan bahwa pada tahun 2017 ada ±2,33 miliar orang dengan TTH di seluruh dunia dengan 121,6 juta di AS. Prevalensi meningkat sebesar 31,7% di AS dari tahun 1990 hingga 2017. Di Uni Eropa, prevalensi TTH adalah ±173,7 juta pada tahun 2017. (Ashina *et al.*, 2021a)

Tidak banyak data epidemiologi mengenai nyeri kepala tipe tegang di Indonesia. Sebuah penelitian di Bali yang dilakukan pada mahasiswa senior fakultas kedokteran, melaporkan bahwa nyeri kepala tipe tegang ditemukan pada 60,3% dari 73 orang. (Putu and Widyadharma, 2017). Di Makassar penelitian tentang karakteristik penderita nyeri kepala tipe tegang menunjukkan jumlah penderita 132 orang pada laki-laki sebanyak 47 orang (35,6%) dan pada perempuan sebanyak 85 orang dengan persentase 64,4%. ("Putri, 2016)

Salah satu teori utama nyeri kepala tipe tegang menganggap bahwa ada peningkatan sensitivitas nyeri miofasial karena perubahan sistem kontrol nyeri yang berinteraksi dengan gangguan sistem saraf simpatik perifer. (Altura and Altura, 2001)

Reseptor NMDA dikaitkan dengan nosisepsi dan perubahan neuroplastik pada neuron nosiseptif trigeminal, serta regulasi aliran darah otak. Ion magnesium dapat memblokir reseptor NMDA, sehingga mencegah

ion kalsium bergerak ke intraseluler, dan menghentikan efek kalsium pada neuron dan pembuluh darah serebral.(Banerjee and Jones, 2017)

Pada satu penelitian, menunjukkan bahwa kadar ion magnesium dari trombosit lebih rendah pada pasien dengan nyeri kepala tipe tegang.(Mishima et al., 1997) dan suplemen magnesium tampaknya memperbaiki sakit kepala, termasuk nyeri kepala tipe tegang.((Banerjee and Jones, 2017);(Thomas *et al.*, 1994)).

Pada penelitian sebelumnya menemukan bahwa terjadi penurunan kadar magnesium serum secara signifikan pada pasien dengan nyeri kepala tipe tegang.(Sarchielli et al., 1991) Cara magnesium ekstraseluler memblokir reseptor NMDA bergantung pada voltase.(Mayer, Westbrook and Guthrie, 1984)

Magnesium merupakan aktivator banyak enzim, terlibat dalam metabolisme dan transmisi neuron. Dari hasil penelitian, magnesium berperan penting dalam regulasi reseptor NMDA glutamat yang terlibat dalam transmisi nyeri pada sistem saraf dan mengontrol aliran darah otak. Meskipun magnesium tidak memiliki efek antinosiseptif langsung, magnesium menghambat ion kalsium memasuki sel dengan memblokir reseptor NMDA, menghasilkan efek analgesik. Efek analgesik ini terkait dengan pencegahan sensitisasi sentral yang disebabkan oleh cedera jaringan perifer. (Banerjee, S.; Jones, S. 2017.)

Di Indonesia, penelitian mengenai kadar magnesium serum hubungannya dengan frekuensi serangan dan intensitas nyeri pada penderita nyeri kepala tipe tegang masih jarang dilaporkan. Penelitian

sebelumnya oleh dr. Rahmawati akib Sp.N, sehingga penulis memandang perlu dilakukannya penelitian tentang kadar magnesium serum yang dihubungkan dengan frekuensi serangan dan intensitas nyeri kepala tipe tegang.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Apakah terdapat hubungan antara kadar magnesium serum terhadap frekuensi serangan dan intensitas nyeri pada penderita nyeri kepala tipe tegang.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan antara kadar magnesium serum pada pasien nyeri kepala tipe tegang bentuk frekuensi serangan dan intensitas nyeri.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengukur kadar magnesium serum pada penderita nyeri kepala tipe tegang.
- b. Menghitung frekuensi serangan nyeri kepala tipe tegang.
- c. Mengukur intensitas nyeri pada penderita nyeri kepala tipe tegang dengan NPRS.
- d. Menguji perbedaan kadar magnesium serum berdasarkan frekuensi serangan pada penderita nyeri kepala tipe tegang.

- e. Menguji perbedaan kadar magnesium serum dengan intensitas nyeri pada penderita nyeri kepala tipe tegang.

1.4 Hipotesis

1. Terdapat perbedaan kadar magnesium serum pada nyeri kepala tipe tegang dihubungkan dengan frekuensi serangan lebih rendah pada pasien dengan frekuensi yang sering.
2. Terdapat perbedaan kadar magnesium serum dihubungkan dengan intensitas nyeri dimana kadar magnesium serum lebih rendah pada pasien dengan intensitas nyeri yang lebih berat.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Sebagai sumber ilmu pengetahuan mengenai kadar magnesium serum dan hubungannya terhadap frekuensi serangan dan intensitas nyeri pada pasien nyeri kepala tipe tegang..
2. Kadar magnesium serum dapat dijadikan salah satu rujukan untuk menilai frekuensi dan intensitas nyeri pada nyeri kepala tipe tegang.
3. Kadar magnesium serum dapat dijadikan salah satu rujukan untuk memberikan terapi tambahan berupa senyawa nutrisi yaitu magnesium untuk mengurangi frekuensi serangan dan intensitas nyeri pada nyeri kepala tipe tegang.
4. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya ilmu kedokteran dan dapat menjadi rujukan untuk penelitian yang terkait selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Nyeri kepala tipe tegang

Nyeri kepala tipe tegang merupakan gangguan neurologis yang paling umum di seluruh dunia.(Stovner et al., 2018) Nyeri kepala primer ini ditandai dengan nyeri kepala berulang dari intensitas ringan, sedang sampai berat, berlangsung menit sampai minggu Nyeri kepala cenderung bilateral dan seperti terikat meskipun rasa nyeri juga dapat terjadi di dahi, daerah kepala belakang dan leher. Nyeri tidak bertambah dengan aktivitas rutin, nyeri kepala juga dapat disertai adanya fotofobia atau fonofobia.(Olesen, 2018)(PERDOSSI, 2018)

2.2 Dampak Pada Kualitas Hidup , Ekonomi, dan Produktivitas Kerja.

Ada hubungan yang jelas antara frekuensi sakit kepala dan dampak pada kualitas hidup. Frekuensi sakit kepala memainkan peran utama pada *disability*. Beban penyakit disurvei dalam sampel 180 pasien dari klinik nyeri kepala, termasuk 40 dengan nyeri kepala tipe tegang. Ada peningkatan yang jelas pada skala *diability* nyeri kepala *Migraine Disability Assessment Scale* dari nyeri kepala episodik ke kronis (skor rata-rata 16,8 vs 46,1; $P<0,01$). Menurut MIDAS, rata-rata jumlah hari kerja yang terlewatkan setiap bulan adalah 2,3 pada nyeri kepala tipe tegang episodik dan 8,9 pada yang kronis, sedangkan jumlah rata-rata hari yang terlewatkan pada aktivitas di rumah masing-masing adalah 1,6 dan 10,3 ($P<0,01$). *Disability* global lebih besar pada kronis dari pada nyeri kepala tipe tegang episodik.(Lenaerts, 2006)

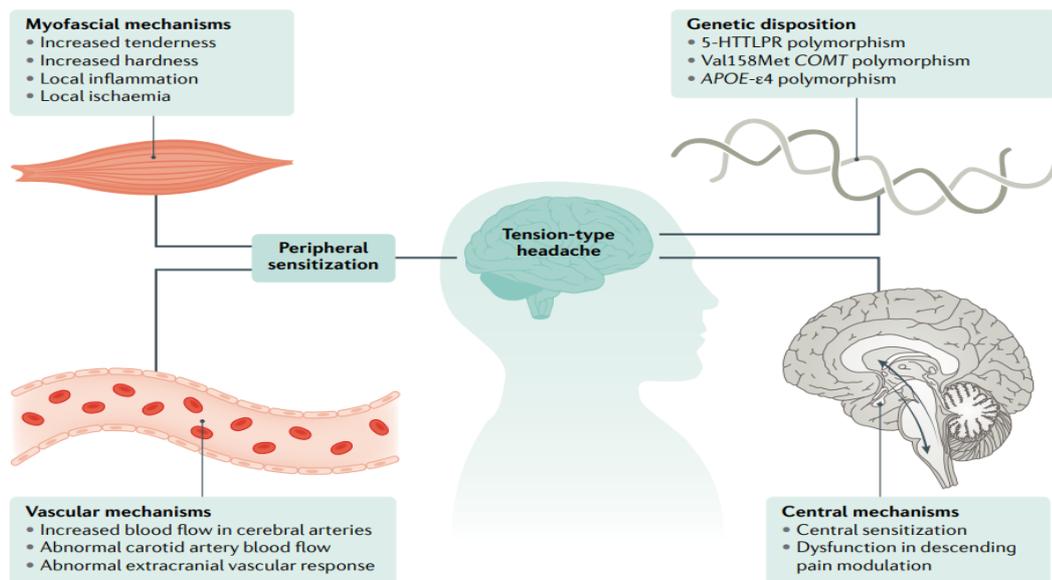
2.2.1 Dampak Ekonomi dan Hilangnya Produktivitas

Pada suatu survei terhadap 763 pasien dengan 385 responden (50%), 12% nya merupakan nyeri kepala tipe tegang. 47% konsultasi ke ahli neurologi, 14% masuk IGD dalam 3 bulan terakhir, dan 17% yang diberi obat preventif. Secara keseluruhan, menghabiskan sekitar 15 dolar per bulan untuk resep obat dan 10 dolar per bulan untuk obat bebas. Tingkat konsultasi pada nyeri kepala tipe tegang pada pengamatan antara 31% dan 44%. Prevalensi sakit kepala, tidak hanya migrain tetapi juga sakit kepala tipe tegang, paling tinggi selama tahun-tahun paling produktif kehidupan, dan oleh karena itu dampak pada biaya ekonomi meningkat.

Dalam sebuah penelitian di Belanda tentang hilangnya hari kerja dan produktivitas akibat semua jenis nyeri kepala, dalam periode penelitian 4 minggu rata-rata hilangnya 20,7% kurangnya efikasi tenaga kerja pada 29% pasien yang terus bekerja selama nyeri kepala mereka. Selain itu, 2,5% pasien kehilangan rata-rata 3,8 hari kerja selama periode yang sama. Secara keseluruhan, kerugian ekonomi 18,9 dolar sesuai pendapatan pasien. Ketika dibagi ke dalam kategori masing-masing, biaya ekonomi adalah 8996 dolar untuk 134 pasien migrain dan 4318 dolar pada 184 pasien nyeri kepala tipe tegang. Oleh karena itu, biaya relative lebih tinggi pada migrain. Diperkirakan biaya untuk sakit kepala di Uni Eropa kira-kira setara dengan 17 miliar dolar per tahun. Hilangnya produktivitas pertahun akibat gangguan nyeri kepala kronis, dan biayanya tinggi (1,4-17 miliar dolar). (Lenaerts, 2006)

2.3 Patofisiologi *Tension Type Headache*

Mekanisme patofisiologis potensial TTH dapat dibagi menjadi tiga kategori: faktor genetik, mekanisme miofascial (miofascial nosiseptif) dan mekanisme kronifikasi (termasuk sensitisasi sentral dan perubahan descending modulasi nyeri).(Ashina *et al.*, 2021a)



Gambar 1. Patofisiologi nyeri kepala tipe tegang(Ashina *et al.*, 2021b)

Nyeri kepala akibat TTH muncul lebih sering saat pasien terlalu lama dalam posisi kepala ditekuk ke bawah seperti pada saat membaca, sehingga otot belakang leher akan tegang. Nyeri kepala muncul saat tidur dengan posisi tidak baik seperti menggunakan bantal yang terlalu tinggi. Dapat menyebabkan otot leher belakang akan tertekan lebih kuat.

Kontraksi otot yang terus menerus akan menyebabkan turunya perfusi darah dan lepasnya substansi pemicu nyeri (laktat, asam piruvat, dan sebagainya). Substansi ini akan menstimulasi saraf sehingga menghasilkan sensasi nyeri pada otot dan ligamen yang dipersarafi. Nyeri

bersifat tumpul muncul pada otot leher belakang di daerah oksipital, nyeri juga akan menjalar melewat sisi kiri dan kanan kepala atau melewati sisi retroorbital sehingga dapat dirasakan pada daerah-daerah tersebut. Pada otot dan ligamen yang tidak terlalu banyak mendapat persarafan, sensasi yang akan dirasakan adalah pegal.

2.3.1 Mekanisme peripheral

Dalam keadaan normal, sensasi nyeri dihantarkan oleh serabut saraf C dan A δ . Lesi jaringan saraf di perifer yang beregenerasi dapat membentuk neuroma pada puntung (stump), sehingga neuron menjadi lebih sensitif. Akibatnya terjadi sensitisasi perifer yang ditandai oleh adanya aktivitas patologis secara spontan, eksitabilitas abnormal, dan hipersensitif terhadap stimulus kimiawi, termal, dan mekanik.(Anindita, 2022)

Mekanisme miofascial. Nyeri tekan otot perikranial terjadi pada pasien dengan nyeri kepala tipe tegang selama nyeri akut, pada beberapa pasien di luar periode nyeri kepala, menunjukkan peran potensi dari miofascial pada patofisiologi TTH.(Krggh Rasmussen *et al.*, 1991)

Nyeri myofascial berasal dari otot lurik (fasia dan tendon), diperantarai oleh serabut bermielin dan tidak bermielin (A δ dan C), pada kondisi seperti iskemia, rangsangan mekanik dan mediator kimia dapat mengeksitasi dan membuat peka serabut A δ dan C yang berperan pada peningkatan nyeri kepala tipe tegang. kontraksi otot kepala dan leher berperan pada perjalanan nyeri kepala tipe tegang, Beberapa bukti

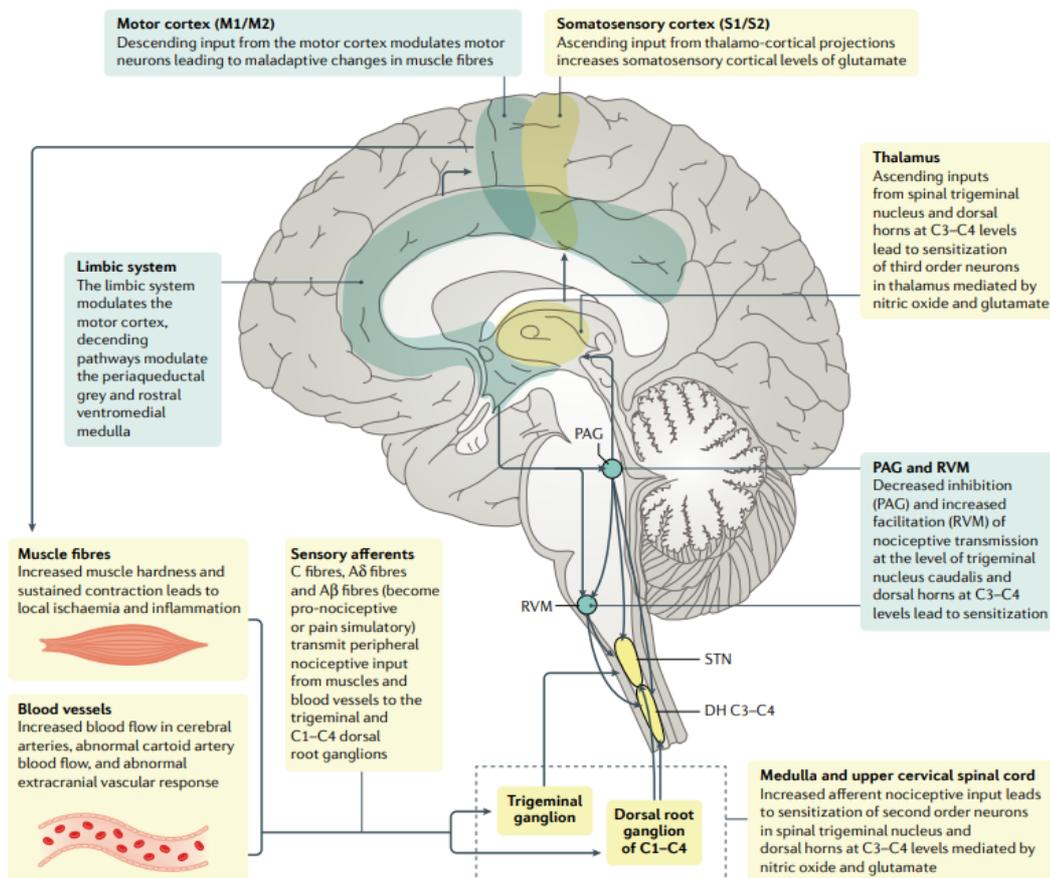
menunjukkan hubungan antara nyeri miofasial dan iskemia otot lokal disebabkan oleh kontraksi otot yang menerus, perubahan metabolisme, mikrosirkulasi dan fungsi mitokondria.(Kunkel, 1994) Mediator kimia dapat mensensitisasi ujung saraf nosiseptif. zat endogen seperti serotonin, bradikinin dan ion kalium merupakan stimultan pada otot, Serotonin dilepaskan dari trombosit, bradikinin dapat dipecah dari molekul plasma prekursornya kallin dan kalium dapat dilepaskan dari sel otot, saat terjadi patologis (misalnya penurunan pH selama iskemia, kerusakan pembuluh darah, cedera otot. sel). Pelepasan neuropeptida, substansi P dan peptida terkait gen kalsitonin, dari aferen otot juga dapat memainkan peran dalam nyeri myofascial.(Bendtsen, 2000b)

Palpasi manual adalah metode yang paling umum digunakan untuk evaluasi nyeri tekan, nyeri tekan diukur dengan menggunakan sistem penilaian nyeri subjektif perikranial tendernes lebih tinggi pada ETTH dan CTTH dibanding kontrol. Nyeri pericranial tendernes diperburuk saat nyeri kepala akut dan bertambah berat saat frekuensi serangan TTH, mendukung adanya nyeri tekan yang lebih berat pada CTTH dibanding ETTH.(Fernández-De-Las-Peñas *et al.*, 2007) Penghambat nitrat oksida sintase (NOS) dengan NG-monometil-l-arginin hidroklorida (l-NMMA) menyebabkan penurunan nitrat oksida (NO) mengurangi tingkat nyeri dan ketegangan otot pada pasien dengan CTTH, mendukung peran NO dalam modulasi nyeri pada TTH.(Ashina *et al.*, 2000)

Secara fisiologis, stres dapat memicu atau memperburuk nyeri kepala dengan meningkatkan kontraksi otot, dengan melepaskan

katekolamin dan kortisol, sensitisasi perifer dengan mempengaruhi proses nyeri sentral. Pada TTH, stres telah menunjukkan peningkatan trigger nyeri otot perikranial TTH dibanding kontrol. (Leistad *et al.*, 2006)

Beberapa penelitian telah melaporkan peningkatan kadar zat yang terlibat dalam nyeri dan peradangan, seperti IL-6, bradikinin dan serotonin dalam darah dan miofascial trigger point pasien TTH. (Koçer *et al.*, 2010; Fernández-de-las-Peñas, 2015)



Gambar 2. Mekanisme kronifikasi nyeri kepala tipe tegang

(Ashina *et al.*, 2021b)

2.3.2 Mekanisme Sensitisasi sentral.

Sensitisasi sentral terjadi pada Neuron di kornu dorsalis akan memicu traktus spinotalamikus, dari jaras asending nosiseptif. Aktivitas spontan secara terus menerus yang berasal dari perifer mengakibatkan meningkatnya aktivitas jaras spinotalamikus, meluasnya areal penerima, dan meningkatkan respons terhadap impuls aferen. Merupakan mekanisme penting terjadinya nyeri neuropatik yang persisten. Pada saraf sentral ditemukan beberapa perubahan antara lain: a) terjadinya reorganisasi anatomi medula spinalis, b) hipereksitabilitas medula spinalis, serta c) perubahan pada sistem opioid endogen.

Lesi di jaringan saraf ini menyebabkan kerusakan mielin, protein membran, atau reseptor sinaps, sehingga terjadi gangguan elektrisitas berupa sensitisasi yang terus menerus dari jaringan saraf yang rusak dan disebut sebagai ectopic discharge. Nyeri neuropatik bisa muncul spontan (tanpa stimulus) maupun dengan stimulus atau juga kombinasi. Kejadian ini berhubungan dengan aktivasi kanal ion Ca^{2+} atau Na^{+} di akson yang berperan pada reseptor glutamat, yaitu N-metil-D-aspartat (NMDA) atau α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-asam isoksaazolepropionat (AMPA) dalam memodulasi transmisi nosiseptif sinapsis di susunan saraf pusat. (Anindita, 2022)

Nyeri yang muncul disebabkan oleh ectopic discharges sebagai akibat dari kerusakan jaringan saraf. Ectopic discharge ini merupakan akibat dari kerusakan jaringan saraf baik perifer maupun sentral, yang berkaitan dengan fungsi sistem inhibitorik, gangguan interaksi antara

somatik dan simpatis. Terkadang pada inflamasi dan neuropatik ditemukan perubahan secara fenotip di sel saraf perifer yang mengakibatkan eksitasi ataupun disinhibisi, baik di kornu dorsalis maupun di jaras nyeri sampai ke areal korteks sensorik. Keadaan ini memberikan gambaran umum berupa alodinia dan hiperalgesia yang merupakan keluhan spesifik dari nyeri neuropatik. hiperlagesia primer yang dapat dibangun dengan stimulasi termal dan mekanikal, pada hiperalgesia sekunder hanya dapat dibangun dengan stimulasi mekanikal. Mekanisme hiperalgesia primer terutama di perifer, sedangkan hiperalgesia sekunder terjadi disentral. Proses modulasi disini terjadi oleh karena sensitisasi neuron dikornu dorsalis (sensitisasi sentral). Sensitisasi sentral dapat berlangsung dalam beberapa detik(proses Wind-Up) sampai beberapa jam (long term potentiation). (Anindita, 2022) (Bendtsen, 2000b)

Pericranial tenderness pasien sakit kepala tipe tegang mungkin disebabkan peningkatan sensitivitas dalam sistem saraf pusat terhadap rangsangan nosiseptif dari perifer. Ambang deteksi nyeri ditemukan normal pada nyeri kepala tipe tegang episodik dan kronis dan menurun pada kronis dalam dua penelitian

Temuan respons yang berubah secara kualitatif terhadap stimulasi nosiseptor nyeri myofascial disebabkan oleh perubahan kualitatif pemrosesan informasi sensorik Neuron kornu dorsalis dari jaringan myofascial dalam dapat diklasifikasikan sebagai neuron mechanosensitif ambang tinggi untuk aktivasi, dan sebagai neuron mekanosensitif ambang rendah. Hal ini menunjukkan bahwa fungsi stimulus-respon linier pada otot

tenderness manusia mungkin disebabkan oleh aktivitas di aferen ambang rendah. Input berkepanjangan dari perifer mensensitisasi neuron kornu dorsalis, sehingga aferen ambang rendah memediasi nyeri. fungsi stimulus-respon yang abnormal pada otot tenderness dapat karena perubahan neuronal level spinal dorsal /trigeminal

Sensitisasi nosiseptor perifer yang biasanya aktif mungkin akan menginduksi perubahan kuantitatif dari pada kualitatif dari stimulus-respon. sensitisasi sentral kornu dorsalis /nukleus trigeminal mungkin menyumbang sebagian besar peningkatan nyeri tekan pada pasien nyeri myofascial kronis.

Proses nyeri diatur oleh beberapa jalur, sehingga derajat nyeri yang dirasakan sesuai dengan situasi yang ada. terdapat dua struktur modulator nyeri: periaqueductal grey (PAG) di midbrain yang menimbulkan jalur inhibisi descending ke kornu spinal horn dorsalis yaitu neuron adrenergic diproyeksikan dari lokus sereleus dan sel noradrenergic lainnya di medulla serta pons juga di funiculus dorsolateral yang menginduksi proses algesia. System serotonergic ditemukan pada rafe magnus.

Pada beberapa kondisi, stimulus nyeri dari jaringan miofasial perikranial mungkin lebih lama atau lebih intens dari biasanya. Seperti yang dijelaskan sebelumnya, mekanisme balik ini tidak diketahui tetapi mungkin termasuk peningkatan aktivitas otot atau pelepasan berbagai mediator kimia sekunder untuk kondisi patologis lokal. Peningkatan aktivitas otot sekunder akibat stres psikogenik mungkin relevan dalam hal ini, karena kondisi stres psikogenik dapat menyebabkan peningkatan tonus otot yang

berkepanjangan melalui sistem limbik dan pada saat yang sama mempotensiasi fasilitasi nyeri dari batang otak ke spinal dorsal horn. Pada sebagian besar subjek, kondisi ini akan sembuh sendiri karena mekanisme modulasi nyeri sentral dan proses perbaikan lokal, hal ini dialami pada nyeri kepala episodik frequent untuk jangka waktu tertentu.

Pada masukan nosiseptif terus menerus dari jaringan miofasial perikranial dapat menyebabkan sensitisasi neuron orde kedua nosiseptif pada spinal dorsal/ nucleus trigeminal.

Dasar patofisiologi peningkatan kerentanan terhadap sensitisasi sentral belum diketahui. Mekanisme yang mungkin termasuk gangguan penghambatan supraspinal transmisi nosiseptif di kornu dorsalis spinal karena disfungsi serotonergik. Dalam keadaan tersensitisasi, A β aferen yang biasanya menghambat serat A δ dan C melalui mekanisme prasinaps di kornu dorsalis sebaliknya akan merangsang neuron nociceptive ordo ke 2. Selain itu, efek stimulasi serat A δ dan C dari neuron kornu dorsalis nosiseptif akan diperkuat, dan reseptor pada neuron kornu dorsalis meluas. Oleh karena itu, input nosiseptif ke struktur supraspinal akan sangat meningkat, yang dapat menyebabkan peningkatan eksitabilitas neuron supraspinal serta penurunan penghambatan atau peningkatan fasilitasi transmisi nosiseptif di kornu dorsalis spinal. Perubahan neuroplastik sentral juga dapat meningkatkan dorongan ke neuron motorik baik di tingkat supraspinal dan segmental, menghasilkan sedikit peningkatan aktivitas otot dan peningkatan otot. Perubahan biokimia di kornu dorsalis dapat mengubah sifat aferen sensorik, sehingga melepaskan mediator inflamasi,

yaitu substansi P dan CGRP, dari ujung reseptif di jaringan myofascial, sehingga menciptakan lingkaran berulang. Dengan mekanisme ini sensitisasi sentral dapat dipertahankan bahkan setelah faktor pencetus awal telah normal, dan seseorang akan mengalami nyeri kepala setiap hari. (Bendtsen, 2000b)

Masalah utama pada nyeri kepala tipe tegang kronis adalah sensitisasi sentral karena input nosiseptif berkepanjangan dari jaringan miofasial perikranial, dan bahwa mekanisme ini sangat penting untuk konversi episodik menjadi nyeri kepala tipe tegang kronis. (Bendtsen, 2000a)

Secara keseluruhan, studi persepsi nyeri mendukung adanya hiperalgesia dan alodinia pada pasien dengan ETTH *frequent* atau CTTH. (Ashina et al., 2006 Sifat hipersensitivitas nyeri yang tidak spesifik dan menyebar luas pada pasien ini menunjukkan keterlibatan sensitisasi nyeri sentral. Untuk mendukung peran sensitisasi sentral dalam kronifikasi TTH, beberapa penelitian telah menemukan hubungan antara sensitisasi nyeri sentral dan serangan *frequent* TTH. (Chen et al., 2018). (Bendtsen, 2000b)

Sensitisasi nosiseptif supraspinal dan spinal mungkin menjelaskan peningkatan nyeri otot pada pasien dengan TTH. Respon nyeri terhadap tekanan mekanik yang diterapkan pada otot secara kuantitatif dan kualitatif berbeda pada CTTH dan kontrol. Tekanan palpasi menimbulkan tekanan respon nyeri yang lebih kuat pada pasien dengan CTTH, seperti yang diwakili oleh fungsi respons stimulus, dibandingkan dengan kontrol. (Bendtsen, Jensen and Olesen, 1996) Temuan ini tampaknya

dijelaskan oleh sensitisasi sentral pada kornu dorsalis medula spinalis dan nucleus trigeminal.(Bendtsen, Jensen and Olesen, 1996)

NO mungkin terlibat dalam jalur nyeri *spinal cord* dan sensitisasi sentral pada level spinal. Peran NO telah teliti pada CTTH. Peningkatan aktivitas NOS dalam platelet ditemukan pada pasien dengan CTTH, mencerminkan peningkatan regulasi pusat aktivitas NOS di *spinal dorsal horn*, trigeminal nukleus dan struktur supraspinal.(Rossi *et al.*, 2011)

Peran serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT), neurotransmitter penting dalam jalur antinosiseptif yang turun dari dorsal raphe nucleus menuju brain stem menuju spinal dorsal horn, pada TTH telah dipelajari dengan mempelajari 5-HT di darah tepi. Pasien ETTH memiliki penurunan ambilan 5-HT trombosit dan peningkatan 5-HT plasma, sedangkan pasien dengan CTTH memiliki ambilan 5-HT trombosit yang normal, penurunan 5-HT trombosit, dan plasma. Selain itu, ada korelasi negatif antara plasma 5-HT dan frekuensi sakit kepala pada CTTH. Pasien dengan CTTH memiliki gangguan kemampuan untuk meningkatkan plasma 5-HT tingkat sinaptik 5-HT sebagai respons terhadap peningkatan input nosiseptif dari nosiseptor perifer. Disfungsi serotonergik dapat berkontribusi pada sensitisasi sentral jalur nosiseptif dan perubahan ETTH menjadi CTTH.(Ashina and Bendtsen, 2015)

Kondisi komorbiditas dapat mengubah sensitivitas nyeri pada pasien TTH. Pada pasien TTH dan migrain, adanya nyeri punggung dikaitkan dengan peningkatan sensitisasi sentral dan nyeri otot dibandingkan dengan tanpa nyeri kepala.(Ashina *et al.*, 2018)

2.4 Magnesium

Magnesium (Mg) merupakan kation intraseluler kedua paling banyak dalam tubuh, berfungsi kompleks sebagai elemen makro, sekitar 0,05% dari berat badan. Sebagai aktivator banyak enzim, magnesium terlibat dalam metabolisme dan transmisi neuron, serta memiliki efek pada regulasi plastisitas sinaptik. Defisiensi magnesium akut atau kronis dapat mempengaruhi sistem saraf dengan gambaran klinis berupa halusinasi, depresi, delirium, letargi, kelemahan, parestesi, tremor, premenstrual syndrome, ekstremitas dingin, kram pada tangan dan kaki, kejang, ventrikular aritmia dan congestive heart failure. Hipermagnesium merupakan kondisi jarang, umumnya pada pasien dengan gagal ginjal atau yang mendapat terapi mengandung magnesium seperti laxativ atau antasida, dengan gambaran klinis berupa mual, kelemahan otot, letargi, *confusion*, hipotensi dan aritmia. (Köseoglu *et al.*, 2008; Vink and Mirlai, 2011; Kirkland, Sarlo and Holton, 2018; Nattagh-Eshtivani *et al.*, 2018)

Beberapa penelitian menyarankan tindakan neuroprotektif Mg dalam fungsi sinaptik. Penelitian *in vitro* terhadap neuron tikus menunjukkan bahwa Mg terlibat dalam reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA) dan menghambat pelepasan glutamat. Kekurangan magnesium dapat meningkatkan sensitivitas peradangan saraf, memblok reseptor channel kalsium dan reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA), aktivitas glutamat dan nitrit oksida, afinitas reseptor serotonin, dan regulasi hormon endogen. Magnesium berperan penting dalam regulasi reseptor NMDA glutamat yang terlibat dalam transmisi nyeri dalam sistem saraf dan mengontrol aliran

darah otak. Magnesium memblokir reseptor NMDA dan mencegah masuknya kalsium ke dalam sel, sehingga defisiensi magnesium yang rendah mempercepat aktivasi reseptor NMDA yang memicu masuknya kalsium ke dalam sel dan efek neuron dan otot pembuluh darah otak. Karena itu, magnesium bertindak sebagai antagonis reseptor NMDA. (Köseoglu *et al.*, 2008; Nattagh-Eshtivani *et al.*, 2018; Xue *et al.*, 2019)

2.4.1 Peran dan Sumber Magnesium

Magnesium adalah ko-faktor pendamping bagi lebih dari 300 enzim dan mineral, sebagai nutrisi utama untuk mengatur berbagai reaksi biokimia, berbagai fungsi fisiologis dan seluler. Dalam sel hidup, magnesium terlibat dalam homeostasis mineral lain seperti natrium, kalium, dan kalsium, serta dalam pembentukan, transfer, penyimpanan, dan pemanfaatan adenosin trifosfat (ATP), prinsipal sumber energi. Dalam tubuh manusia, magnesium terlibat dalam pemeliharaan fungsi otot dan saraf normal, irama jantung, kekuatan tulang, dan sistem kekebalan tubuh. Dosis magnesium yang dianjurkan untuk orang dewasa adalah 300-420 mg/hari. Magnesium dapat diperoleh dari semua jenis makanan yang kaya magnesium termasuk biji-bijian, kacang-kacangan, sayuran, buah-buahan dan air. Asupan magnesium yang sebenarnya ditentukan oleh berbagai faktor, serta jumlah magnesium dari sumber yang sama dapat bervariasi. (Xue *et al.*, 2019)

Keseimbangan magnesium dalam tubuh terutama dikendalikan oleh reabsorpsi ginjal dan absorpsi gastrointestinal. Penyerapan gastrointestinal yang berubah karena obat-obat seperti proton-pump

inhibitor, kondisi malabsorpsi atau muntah dapat berkontribusi negatif pada keseimbangan magnesium dalam tubuh. Peningkatan ekskresi magnesium dapat terjadi pada penyakit ginjal, diabetes mellitus yang tidak terkontrol, banyak obat (terutama loop diuretik dan kafein), penggunaan alkohol dan stress. (Teigen and Boes, 2014)

2.4.2 Metabolisme Magnesium dalam Tubuh

Tubuh manusia dewasa normal mengandung kira-kira 1,000 mmol magnesium (22-26g), sekitar 67% magnesium ditemukan di tulang dan jaringan keras, 31% di dalam sel (intraselular) dan sekitar 2% di serum (ekstraselular). Pada dewasa normal, magnesium serum total berkisar antara 0,70 dan 1,10 mmol/L, sekitar 30% berikatan dengan protein (albumin 60-70% dan globulin), 56% terionisasi dan sisanya kompleksitas dengan berbagai anion seperti fosfat dan garam sitrat. Kebutuhan harian magnesium yang direkomendasikan (RDA) pada dewasa adalah 4,5mg/kg/hari. Asupan magnesium tergantung konsentrasi magnesium dalam air minum dan komposisi makanan. Asupan magnesium rata-rata pada dewasa normal kurang lebih 12 mmol/hari, sekitar 24-76% diserap usus dan sisanya diekskresi melalui tinja dan urin. (Seo and Park, 2008; Jahnen-Dechent and Ketteler, 2012; Fender, 2014)

Homeostasis magnesium dipertahankan oleh usus, tulang dan ginjal. Magnesium terutama diserap di usus halus dan disimpan dalam tulang, serta kelebihan diekskresikan melalui ginjal dan tinja. Faktor yang mengontrol absorpsi magnesium belum sepenuhnya dipahami, studi mengemukakan peran hormon paratiroid (PTH) dalam mengatur absorpsi

magnesium. Ginjal berperan utama dalam hemostasis magnesium dan pemeliharaan konsentrasi magnesium plasma. Dibawah kondisi normal, bila 80% dari total plasma magnesium ultrafiltrable, 84 mmol magnesium disaring setiap hari dan sekitar 3-5 mmol ditemukan di urin. Sekitar 15-20% magnesium yang disaring diserap kembali disegmen tubulus proksimal, 65-75% di thick ascending limb of loop of Henle (TALH) dan 5-10% di distal convoluted tubule (DCT). (Seo and Park, 2008; Jahnen-Dechent and Ketteler, 2012; Fender, 2014)

Saat ini belum terdapat metode pemeriksaan tunggal yang memuaskan untuk menilai status magnesium. Pemeriksaan yang paling sederhana, berguna dan mudah tersedia adalah pengukuran total magnesium serum dan uji toleransi magnesium. (Seo and Park, 2008; Fender, 2014)

2.4.3. Kadar Magnesium Normal, Hipomagnesemia, Hipertermagnesemia

Berat molekul magnesium adalah 24,3 g/mol. Kadar magnesium serum normal adalah 0,7 hingga 0,85 mmol/L, tetapi sering dinyatakan sebagai ekuivalen per liter, 1,4 - 1,7 mEq/L ($\text{mEq/L} = 5 \text{ mmol/L} \times 0,3$), atau dalam satuan konvensional, 1,7 - 2,1 mg/dL. Rata-rata tubuh manusia mengandung total 25 g magnesium, yang kira-kira setara dengan 2000 mEq atau 1 mol magnesium. Hampir 99% dari magnesium ini adalah intraseluler, dengan lebih dari setengahnya berada di tulang. Hanya 1% yang ekstraseluler, sepertiganya (2,6 mmol) terdapat dalam plasma. Seperti kalsium, hanya fraksi magnesium yang terionisasi yang aktif secara metabolik, dan mewakili 55% hingga 70% magnesium serum. Konsentrasi

magnesium intraseluler adalah 10 sampai 20 mM/L; namun, sebagian besar magnesium ini terikat pada adenosin trifosfat (ATP), sedangkan komposisi yang lebih kecil terikat pada nukleotida dan protein. Hanya 5% magnesium sitosol (0,5 hingga 1 mM/L) yang tidak terikat.

Peran Magnesium adalah kofaktor penting untuk lebih dari 600 reaksi enzimatik. Ini menjaga stabilitas ATP serta struktur tersier DNA. Mengingat peran sentral magnesium dalam generasi ATP, Magnesium penting untuk kontraksi otot, relaksasi, fungsi neurologis normal, dan pelepasan neurotransmitter. Magnesium juga memiliki peran dalam replikasi dan perbaikan DNA, transkripsi RNA, sintesis asam amino, pembentukan protein, dan metabolisme glukosa. Pada semua jenis otot untuk kontraksi dan relaksasi membutuhkan ATP, Ca^{2+} dan Mg^{2+} . Terlalu sedikit Mg^{2+} bebas akan mengubah keseimbangan antara MgATP dan MgADP, dan dengan demikian mempengaruhi siklus kontraksi - relaksasi normal. Siklus jembatan silang antara molekul aktin dan miosin akan diubah, baik mengakibatkan spasme atau relaksasi tergantung pada konsentrasi MgATP dan MgADP. Terlalu sedikit Mg^{2+} bebas dapat mengakibatkan spasme otot yang berkepanjangan

Sumber makanan magnesium terutama sayuran berdaun gelap, biji-bijian, kacang-kacangan, kacang-kacangan, dan makanan laut. Diet yang direkomendasikan FDA 420 mg untuk pria dan 320 mg untuk Wanita. Juga, makanan kaya akan biji-bijian olahan, dan sebanyak 90% Mg hilang dalam pemrosesan.

2.4.3.1 Hipomagnesemia

Hipomagnesemia didefinisikan sebagai kadar magnesium serum kurang dari 1,7 mg/dL (1,4 mEq/L atau 0,7 mmol/L). Namun, karena magnesium serum mewakili 0,3% dari total magnesium tubuh, magnesium serum mungkin tidak sesuai dengan magnesium total tubuh. Beberapa pasien dengan magnesium serum normal mungkin memiliki tanda atau gejala magnesium rendah. Ini disebut sebagai deplesi magnesium normomagnesemia dan harus dipertimbangkan pada pasien dengan faktor risiko hipomagnesemia (pecandu alkohol, pasien dengan diabetes yang tidak terkontrol, atau diare).

Hipomagnesemia ditemukan pada 10% pasien rawat inap. Di unit perawatan intensif (ICU) sekitar 60%. Pasien yang berisiko termasuk malnutrisi kronis, alkoholik, dan pasien diabetes. Pada GI terjadi dengan diare dan muntah. Obat-obatan yang dapat menyebabkan hypomagnesemia(seperti : Aminoglikosida, Amfoterisin B, pentamidine, Cisplatin, Antibodi monoklonal epidermal faktor pertumbuhan(EGF), Kalsineurin inhibitor).

Manifestasi kardiovaskular adanya pelebaran QRS dan puncak gelombang T, kemudian interval PR yang memanjang, pelebaran QRS, dan hilangnya gelombang T dengan memburuknya hipomagnesemia. Aritmia atrium dan ventrikel termasuk torsades de pointes.

Diagnosis hypomagnesemia pada sebagian kasus hipomagnesemia, etiologi dapat diperoleh dari anamnesa lengkap, diet, buang air besar, obat-obatan, penyakit penyerta, kontrol diabetes, dan asupan alkohol. Hipomagnesemia sering terjadi pada pasien diabetes, 13%

hingga 47% pasien tidak terkontrol. Magnesium cenderung turun karena kontrol glikemik tidak adequate. Hipomagnesemia telah dikaitkan dengan penurunan sensitivitas insulin, dan suplemen magnesium pada pasien diabetes tipe 2 telah terbukti meningkatkan sensitivitas insulin dan kontrol metabolik.

Definisi Hipermagnesemia terjadi ketika magnesium serum meningkat lebih dari 2,1 mg/dL (1,75 mEq/L atau 0,86 mmol/L). Hipermagnesemia lebih jarang terjadi daripada hipomagnesemia. Hampir semua hipermagnesemia tidak terdiagnosis. Hipermagnesemia lebih sering terjadi pada pasien dengan ESRD. Meskipun hipermagnesemia biokimia jarang terjadi, umumnya dapat ditoleransi dengan baik, dan hipermagnesemia simptomatik sangat jarang.

Hampir semua kasus hipermagnesemia memiliki gagal ginjal sebagai penyebab utama. Ginjal mampu meningkatkan ekskresi magnesium dengan meminimalkan reabsorpsi magnesium, sehingga dalam kebanyakan kasus hipermagnesemia yang signifikan secara klinis, terdapat komponen penyakit ginjal kronis (CKD). Selain CKD, biasanya ada peristiwa pemicu lain: peningkatan asupan GI, infus IV, atau kerusakan sel.

Hipermagnesemia menurunkan transmisi neuromuskular. Tanda pertama biasanya akan berkurang deep-tendon reflexes (DTR), diikuti dengan hilangnya DTR secara total. Saat kadar magnesium meningkat, pasien mengalami somnolen progresif, paralisis, dan akhirnya apnea.

Efek kardiovaskular menyebabkan perpanjangan PR, QRS, dan QT yang muncul sebagai bradikardia dan hipotensi. Sehingga dapat menyebabkan blok jantung total dan henti jantung.

2.5 Peran Magnesium pada Nyeri Kepala Tipe Tegang

Salah satu teori utama nyeri kepala tipe tegang menganggap bahwa ada peningkatan sensitivitas nyeri miofascial karena perubahan sistem kontrol nyeri yang berinteraksi dengan gangguan sistem saraf simpatik perifer. (Pfaffenrath V., Brune K., 1998)

Reseptor NMDA dikaitkan dengan nosisepsi dan perubahan neuroplastik pada neuron nosiseptif trigeminal, serta regulasi aliran darah otak. Ion magnesium dapat memblokir reseptor NMDA, sehingga mencegah ion kalsium bergerak ke intraseluler, dan memberikan efek pada neuron dan pembuluh darah cerebral. Dalam studi in vivo dan in vitro, Mg^{2+} terbukti menunjukkan aktivitas vasodilatasi yang kuat, tetapi Mg^{2+} ekstraseluler yang lebih rendah menyebabkan konstriksi yang tergantung pada konsentrasi dan serebrovasospasme, sehingga mendukung teori nyeri kepala tipe tegang vaskular. IMg^{2+} mempengaruhi masuk dan keluarnya kalsium dan Ca^{2+} intraseluler ke dalam sarkoplasma serta retikulum endoplasma di otot polos dan sel endotel pembuluh darah, dan mengontrol tonus pembuluh darah serta reaktivitas terhadap hormon endogen dan neurotransmitter. Sel otot polos pembuluh darah otak sangat sensitif terhadap IMg^{2+} . (Altura and Altura, 2001)

Nitric oxide (NO) berperan sebagai modulator sinaptik, mempengaruhi proses nosiseptif, selain terlibat dalam regulasi aliran darah baik secara intrakranial maupun ekstrakranial. Hal ini ditingkatkan oleh reseptor NMDA sehingga memudahkan transmisi glutaminergik, sebagaimana telah dibahas sebelumnya dapat dihambat oleh magnesium.(Vink and Mirlai, 2011) .

Beberapa peneliti menganggap pelepasan norepinefrin dan serotonin dan perubahan sensitivitas reseptor sebagian besar bertanggung jawab atas perubahan reseptor nyeri dan fungsi SSP; maka analgesik dan antidepresan sering membantu mengurangi rasa nyeri pada nyeri kepala tipe tegang. Namun, perlu dipahami bahwa control Mg^{2+} , melalui rasio Ca^{2+}/Mg^{2+} . mekanisme kopling eksitasi - sekresi untuk pelepasan neurotransmitter sejauh ini masih diteliti. Kadar Mg^{2+} rendah pada otak dan/ atau Mg^{2+} rendah pada saraf perifer perifer akan mengakibatkan peningkatan rasio Ca^{2+}/Mg^{2+} , menyebabkan pelepasan neurotransmitter yang berlebihan dan hipereksitabilitas. Bahkan pelepasan neuropeptida, seperti pembentukan dan pelepasan zat P atau oksida nitrat (NO), yang baru-baru ini terlibat dalam sakit kepala sebagai mediator inflamasi akan rentan untuk dikontrol oleh rasio Ca^{2+}/Mg^{2+} ; kadar rendah Mg^{2+} dapat mengakibatkan kelebihan zat P dan pengurangan produksi NO. Menariknya, data yang dipublikasikan sejauh ini menunjukkan bahwa rasio ICa^{2+}/IMg^{2+} meningkat pada nyeri kepala tipe tegang. Teori terbaru lainnya tentang patogenesis tension headache, yang sejauh ini hanya memiliki sedikit dukungan, adalah teori agregasi trombosit, pelepasan serotonin

berlebih dapat diharapkan untuk meningkatkan agregasi trombosit. Magnesium diketahui tereduksi dalam trombosit pada nyeri kepala tipe tegang.(Altura and Altura, 2001)

2.6 Faktor Pencetus Nyeri Kepala Tipe Tegang

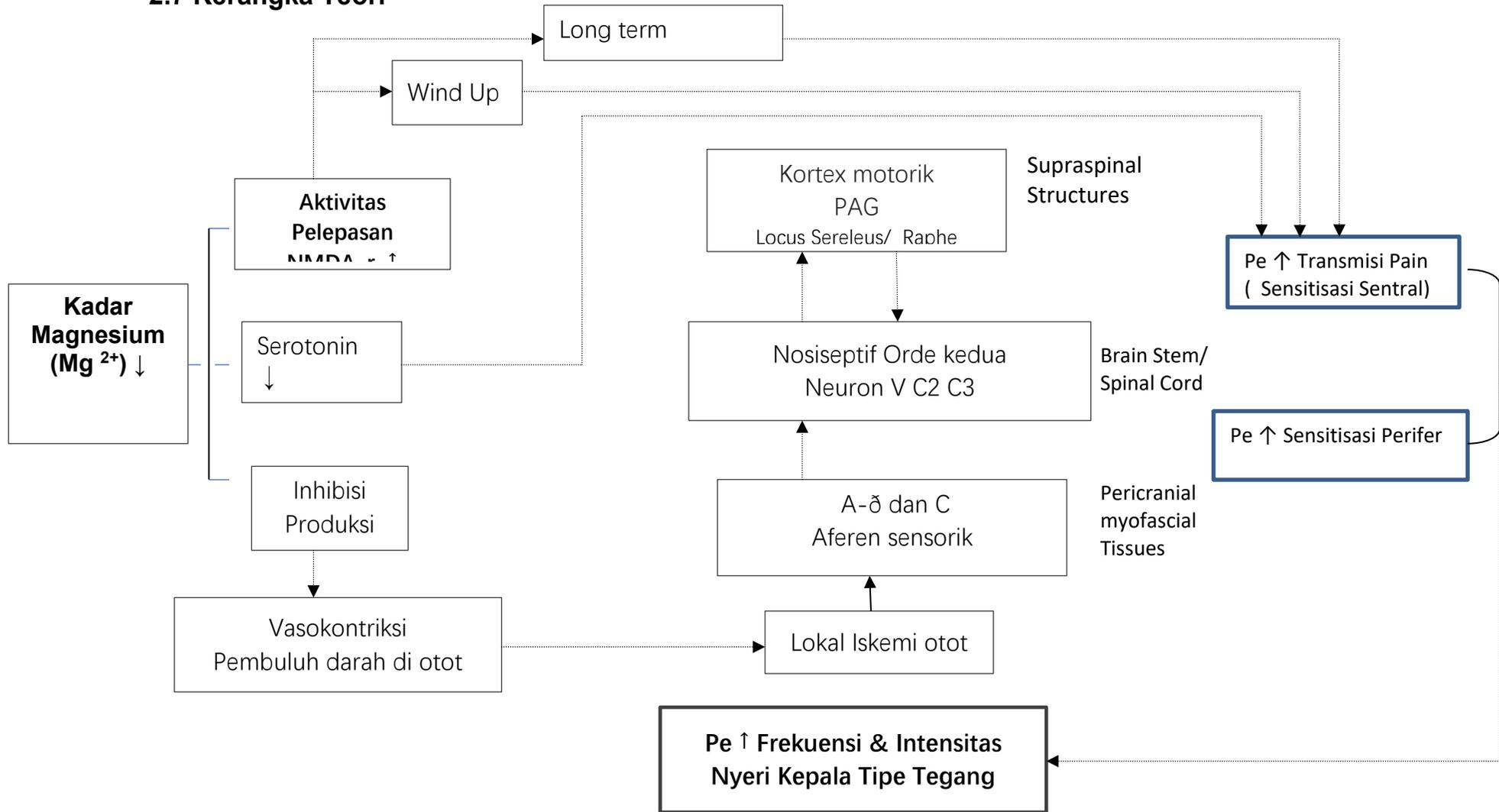
Penyebab pasti nyeri kepala tipe tegang masih belum jelas. Faktor pemicu diantaranya yaitu stress, kecemasan, gangguan tidur, myofascial trigger point. Stres psikologis adalah faktor yang berkontribusi secara luas pada nyeri kepala tipe tegang. Banyak faktor telah dilaporkan sebagai pemicu sakit kepala, stres adalah yang paling umum.(Martin, Milech and Nathan, 1993)(Nash and Theborge, 2006) Mekanisme dimana stres berperan terhadap TTH belum dipahami dengan jelas. Sebelumnya diperkirakan bahwa stres memperburuk atau bahkan menyebabkan peningkatan ketegangan otot.

Nyeri tekan pada jaringan miofasial perikranial berkorelasi dengan intensitas dan frekuensi nyeri kepala.(Fernández-De-Las-Peñas *et al.*, 2007), tampak peningkatan kekakuan otot trapezius pasien TTH, baik saat nyeri kepala maupun tidak. Studi menunjukkan bahwa nyeri alih yang ditimbulkan oleh MTrPs aktif menyebabkan nyeri kepala pada pasien TTH.(Alonso-Blanco *et al.*, 2011)

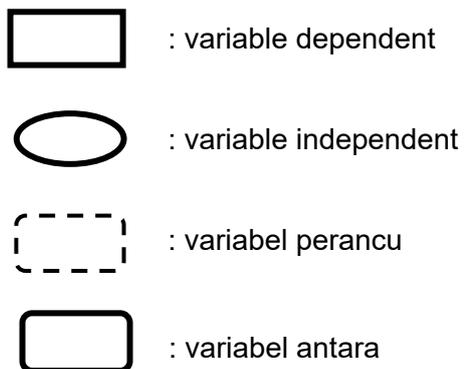
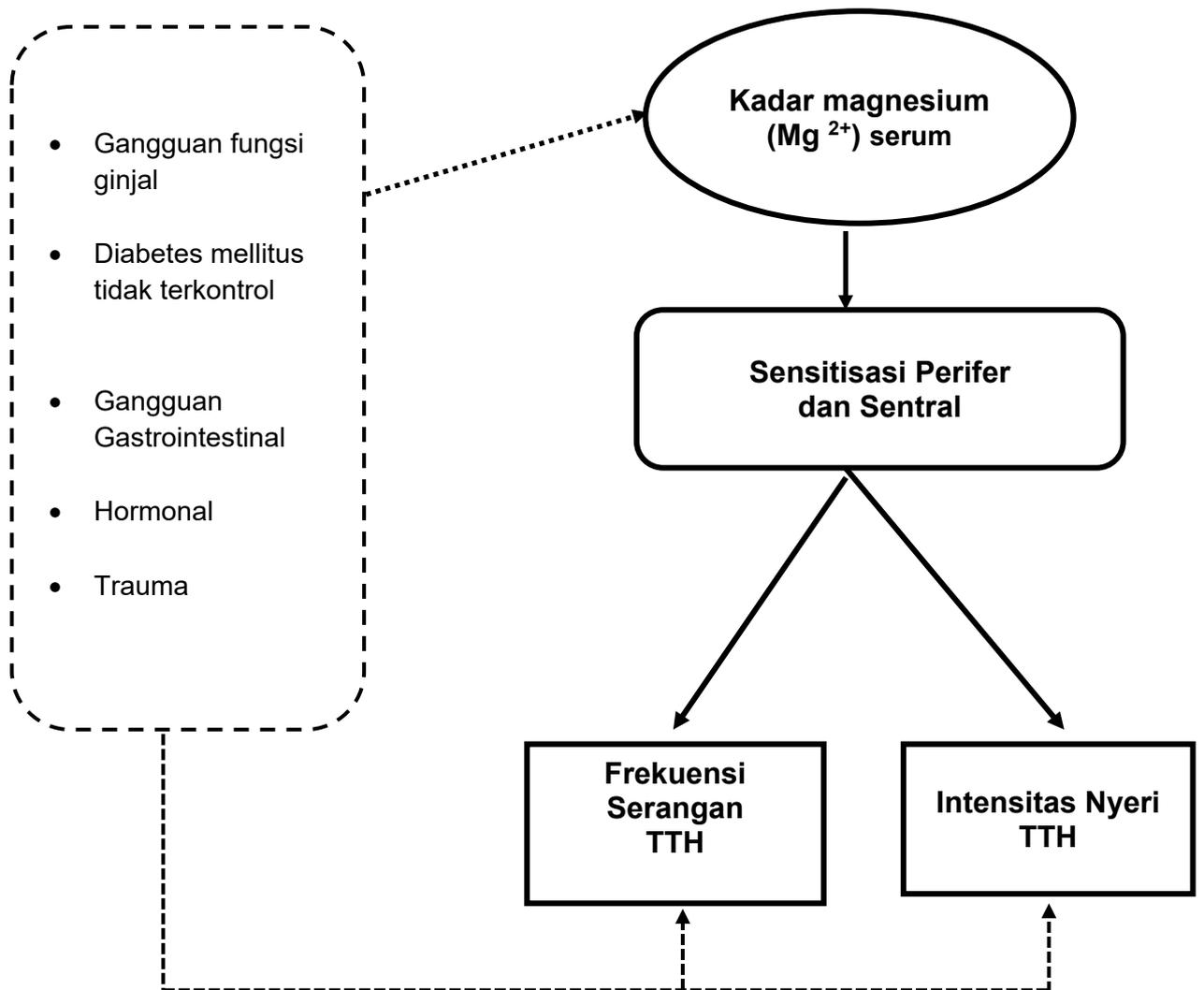
Penelitian lain telah menemukan bahwa MTrPs aktif berkorelasi dengan tingkat keparahan TTH. Kejadian MTrPs yang lebih besar pada TTH kronis dibanding dengan TTH episodik. Prevalensi MTrPs aktif pada

TTH sesuai dengan hipotesis bahwa mekanisme perifer terlibat dalam patofisiologi TTH.(Lipchik *et al.*, 2000)

2.7 Kerangka Teori



2.7 Kerangka Konsep



BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan desain Cross-Sectional yang menilai perbedaan antara kadar magnesium serum dengan frekuensi serangan dan intensitas nyeri pada nyeri kepala tipe tegang.

3.2 Tanggal dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS. Jejaring, Puskesmas serta Praktek swasta, mulai bulan juni 2022 sampai agustus 2022

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi penelitian adalah semua penderita nyeri kepala tipe tegang pada instalasi poliklinik saraf RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar maupun RS. Jejaring, Puskesmas dan praktek swasta selama kurun waktu penelitian.

Sampel penelitian adalah penderita dari populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Sampel penelitian diperoleh berdasarkan urutan masuknya di Rumah Sakit (consecutive sampling).