

BAB I PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Migrain adalah penyakit nyeri kepala *neurovascular* yang umum terjadi dan bersifat *multifactor*, berulang, hereditas, dan menimbulkan disabilitas pada 15% populasi produktif. Migrain paling banyak menyerang populasi berusia 22 hingga 55 tahun. Berdasarkan World Health Organization (WHO), migrain merupakan penyebab keenam terjadinya disabilitas secara global (Burstein R, et al., 2015). Migrain adalah kelainan saraf yang umum yang mempengaruhi ~9,3% populasi domestik di Tiongkok dan menduduki peringkat kedua dalam peringkat kelainan disabilitas di seluruh dunia, yang menyebabkan penderitaan pribadi yang besar dan gangguan kualitas hidup dengan dampak sosioekonomi yang signifikan (Yu S, Liu R, Zhao G, et al., 2012). Migrain ditandai dengan serangan sakit kepala sedang hingga berat yang berlangsung antara 4 hingga 72 jam, seringkali unilateral dan berdenyut, dan berhubungan dengan mual, muntah, fotofobia, dan fonofobia (HIS., 2018).

Sedangkan, *Tension-type headache* (TTH) adalah jenis sakit kepala primer yang paling umum. Kondisi ini terkadang juga disebut sebagai "sakit kepala kontraksi otot", "sakit kepala stres", atau "sakit kepala psikomiogenik" (Shah N, Asuncion RMD, Hameed S. 2025). TTH adalah salah satu kondisi dan gangguan neurologis yang paling umum pada populasi umum, menurut studi *Global Burden of Disease* (GBD) (Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJ. 2022). TTH memengaruhi sekitar 1/5 populasi dunia, dengan prevalensi seumur hidup di seluruh dunia sebesar 46% hingga 78%. Kondisi ini juga memiliki dampak ekonomi dan psikososial yang tinggi. Meskipun TTH memiliki prevalensi yang meningkat di Timur Tengah dan Afrika Utara dari tahun 1990 hingga 2019, tingkat kejadiannya tetap sama (Shah N, Asuncion RMD, Hameed S. 2025).

Gejala otonom cukup umum terjadi pada migrain dan TTH. Pada Migrain dapat terjadi dalam berbagai bentuk seperti muntah dan mual yang merupakan gejala vegetatif yang khas, sedangkan lakrimasi, rinorea, dan edema kelopak mata juga dilaporkan terjadi pada migrain, gejala ini terjadi pada sekitar 27-73% pasien. Telah dikemukakan bahwa regulasi sirkulasi otonom khususnya berubah pada nyeri migrain (Mamontov, et al., 2016). Pada TTH gangguan sistem saraf otonom dianggap berperan dalam etiopatologi TTH. Namun, pasien dengan TTH lebih jarang mengeluhkan gejala otonom seperti mual, muntah atau diare, vasokonstriksi kulit, vasodilatasi, piloereksi, diaforesis, fotofobia, dan reaksi pupil abnormal dibandingkan pasien migrain. Mengenai TTH, laporan tentang fungsi sistem saraf otonom terbatas, karena kondisi ini sebagian besar terkait dengan sistem saraf simpatik (Yerdelen, D., Acil, T., Goksel, B., & Karataş, M. 2007). Mengingat fenomena ini, banyak perhatian diberikan sebelumnya untuk mengevaluasi perubahan sistem saraf otonom pada migrain dan TTH.

Heart rate variability (HRV) merupakan sebagai metode non-invasif dan efektif dalam tonus otonom jantung, secara bertahap menjadi umum digunakan

untuk mengevaluasi modulasi sistem otonom fungsi jantung (Cernuda-Morollon E, et al., 2015). HRV adalah penilaian kuantitatif variasi interval detak jantung. Efek parasimpatis terhadap detak jantung cepat, sedangkan modulasi simpatis lebih lambat. Penurunan HRV dalam domain waktu telah dilaporkan memiliki korelasi dengan gangguan otonom dan peningkatan mortalitas dan morbiditas pada berbagai kondisi penyakit. Menjelajahi peran HRV pada migrain mungkin memberikan pemahaman yang lebih mendalam tentang peningkatan risiko CVD pada penderita migrain (Levy M N., 1997).

Heart rate variability (HRV) merupakan fenomena fisiologis di mana interval waktu antara detak jantung berturut-turut bervariasi dari detak ke detak dan mencerminkan kapasitas organisme untuk beradaptasi terhadap perubahan pengaruh endogen dan eksogen agar sesuai dengan kebutuhan suplai darah (Forte et al., 2023). Pengukuran HRV dapat menggunakan metode non-invasif melalui pemasangan sensor detak jantung (seperti polar H10) yang terhubung dengan aplikasi elite HRV pada smartphone, selanjutnya data dari smartphone dapat dilakukan ekstraksi melalui aplikasi Kubios HRV scientific untuk mendapatkan nilai parameter HRV. Aplikasi kubios HRV scientific telah mencapai gold standar yang divalidasi secara ilmiah untuk analisis parameter HRV dan digunakan secara luas oleh para peneliti di seluruh dunia, aplikasi ini telah dikembangkan selama 20 tahun terakhir dan telah digunakan di lebih dari 5.900 publikasi ilmiah (digunakan di sekitar 1.800 universitas di 149 negara) (Tarvainen MP et al, 2014).

Meskipun hubungan antara perubahan HRV dan migrain telah dilaporkan dalam beberapa literatur, data terkini mengenai regulasi otonom kardiovaskular pada migrain masih bertentangan. Sebuah penelitian melaporkan akar rata-rata kuadrat perbedaan R-R berturut-turut (RMSSD) lebih tinggi pada pasien migrain (Nilsen KB, et al., 2009), dan penelitian lain menemukan RMSSD lebih rendah pada pasien migrain, sedangkan studi lain menunjukkan tidak ada hubungan antara HRV dan migrain. Penelitian sebelumnya telah menekankan peran hiperaktivitas simpatis dengan HRV yang lebih rendah dan tidak jelas pada gangguan migrain (Vollono C, et al., 2013). Beberapa penelitian tentang HRV kekuatan frekuensi tinggi (HF) melaporkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara pasien migrain dan kontrol yang sehat (Gass JJ. Et al., 2013). Sedangkan pada TTH, studi menunjukkan bahwa penderita TTH juga berkaitan terhadap HRV, TTH memiliki HRV yang lebih rendah yang menunjukkan fleksibilitas yang lebih rendah di sistem saraf otonom dan khususnya HRV medial ventral (Koenig J, Williams DP, Kemp AH, Thayer JF. 2016).

Berdasarkan uraian diatas, maka menarik untuk diteliti bagaimana perbandingan HRV pada pasien migrain dan TTH.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Bagaimana perbandingan fungsi otonom pada migrain dan tension type headache melalui heart rate variability fase iktal dan interiktal?

1.3 HIPOTESIS PENELITIAN

1. Terdapat perbedaan *Heart rate variability* antara pasien Migrain dengan TTH.
2. Peningkatan *Heart rate variability* (*RMSSD*, *PNS Index*, *SNS Index*, *Mean RR*) Migrain lebih besar dibandingkan TTH.

1.4 TUJUAN PENELITIAN

1.4.1 Tujuan umum

Untuk mengetahui perbandingan fungsi otonom melalui heart rate variability pada migrain dan tension type headache fase iktal dan interiktal.

1.4.2 Tujuan khusus

1. Mengukur dan membandingkan *heart rate variability* pada kelompok migrain dan TTH
2. Mengukur *heart rate variability* pada kelompok migrain fase iktal.
3. Mengukur *heart rate variability* pada kelompok TTH fase iktal.
4. Membandingkan *heart rate variability* pada kelompok migrain dan TTH fase iktal.
5. Mengukur *heart rate variability* pada kelompok migrain fase interiktal.
6. Mengukur *heart rate variability* pada kelompok TTH fase interiktal.
7. Membandingkan *heart rate variability* pada kelompok migrain dan TTH fase interiktal.

1.5 MANFAAT PENELITIAN

1.5.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini akan memberikan pengetahuan dan kontribusi terhadap perkembangan ilmu pengetahuan neurosains mengenai perbandingan fungsi otonom melalui heart rate variability pada migrain dan tension type headache fase iktal dan interiktal.

1.5.2. Manfaat Aplikatif

Diharapkan dapat membuka wawasan dan target tatalaksana pada pasien migrain dan TTH berdasarkan HRV.

1.5.3. Manfaat Metodologi

Penelitian ini dapat dijadikan sebagai referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian selanjutnya terkait perbandingan fungsi otonom melalui heart rate variability pada migrain dan tension type headache fase iktal dan interiktal.

1.6. KAJIAN DAN KERANGKA TEORI

1.6.1. Migrain

1.6.1.1. Definisi dan Epidemiologi

Migrain adalah kelainan neurovaskular primer yang ditandai dengan serangan nyeri kepala berulang, unilateral, berdenyut dengan intensitas sedang

hingga berat yang berlangsung antara 4-72 jam dan sering disertai dengan mual, muntah, fotofobia, dan fonofobia (GBD 2019 Headache Collaborators, 2023). Migrain menduduki peringkat kedua dalam daftar gangguan penyebab disabilitas di seluruh dunia dan memengaruhi sekitar 14-15% populasi global (Ashina et al., 2021).

Studi epidemiologi terbaru menunjukkan prevalensi migrain yang bervariasi secara geografis, dengan estimasi global berkisar antara 11,6% hingga 16,4% (GBD 2019 Headache Collaborators, 2023). Data dari Global Burden of Disease Study 2019 mengungkapkan bahwa migrain menyumbang 46,6 juta tahun hidup dengan disabilitas (YLDs) secara global, dengan peningkatan 34,5% sejak tahun 2000 (Steiner et al., 2022). Prevalensi migrain lebih tinggi pada wanita (18,2%) dibandingkan pria (8,6%), dengan puncak insidensi pada usia produktif 30-39 tahun (Ashina et al., 2021).

Di Indonesia, studi epidemiologi terbaru menunjukkan prevalensi migrain berkisar antara 13,4% hingga 22,1%, dengan rasio wanita:pria sekitar 2,5:1 (Syafaah & Basri, 2023). Beban ekonomi yang ditimbulkan migrain sangat signifikan, mencakup biaya langsung untuk perawatan kesehatan dan biaya tidak langsung akibat penurunan produktivitas dan absensi kerja.

1.6.1.2. Klasifikasi dan Kriteria Diagnostik

Berdasarkan International Classification of Headache Disorders edisi ketiga (ICHD-3) yang diperbarui pada tahun 2022, migrain diklasifikasikan menjadi dua sub tipe utama: migrain tanpa aura dan migrain dengan aura (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2022).

A. Migrain tanpa aura memiliki kriteria diagnostik sebagai berikut:

1. Setidaknya 5 serangan yang memenuhi kriteria B-D
2. Serangan nyeri kepala berlangsung 4-72 jam (tanpa pengobatan atau dengan pengobatan yang tidak efektif)
3. Nyeri kepala memiliki setidaknya 2 dari karakteristik berikut:
 - Unilateral (satu sisi)
 - Bersifat berdenyut
 - Intensitas nyeri sedang hingga berat
 - Diperberat oleh aktivitas fisik rutin
4. Selama nyeri kepala, terdapat setidaknya satu dari gejala berikut:
 - Mual dan/atau muntah
 - Fotofobia dan fonofobia
5. Tidak dapat dijelaskan lebih baik oleh diagnosis ICHD-3 lainnya

B. Migrain dengan aura memiliki kriteria tambahan berikut:

1. Setidaknya 2 serangan yang memenuhi kriteria B dan C
2. Satu atau lebih gejala aura yang berkembang secara bertahap:
 - Visual (kilatan cahaya, titik buta, zigzag)
 - Sensorik (kesemutan, mati rasa)

- Bicara/bahasa
 - Motorik
 - Batang otak
 - Retinal
3. Setidaknya dua dari karakteristik berikut:
- Setidaknya satu gejala aura berkembang bertahap ≥ 5 menit
 - Dua atau lebih gejala terjadi berurutan
 - Setiap gejala aura berlangsung 5-60 menit
 - Setidaknya satu gejala aura unilateral
 - Setidaknya satu gejala aura bersifat positif
 - Aura disertai atau diikuti oleh nyeri kepala dalam waktu 60 menit

1.6.1.3. Patofisiologi Migrain

Pemahaman tentang patofisiologi migrain telah berkembang signifikan dalam lima tahun terakhir. Teori-teori terbaru mengenai patofisiologi migrain meliputi:

A. Korteks Serebral dan Cortical Spreading Depression (CSD)

CSD merupakan gelombang depolarisasi yang menyebar perlahan (2-5 mm/menit) melalui korteks serebral, diikuti oleh periode penekanan aktivitas elektrofisiologis. Penelitian terbaru oleh Harriott et al. (2023) menunjukkan bahwa CSD memicu pelepasan berbagai molekul proinflamasi, termasuk CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide), substansi P, dan glutamat yang mengaktifasi nosiseptor trigeminal.

B. Aktivasi Sistem Trigemiovaskular

Sistem trigemiovaskular terdiri dari neuron sensorik trigeminal yang mempersarafi pembuluh darah serebral. Studi-studi terbaru menggunakan teknik pencitraan canggih (Yuan et al., 2021) telah mengkonfirmasi bahwa aktivasi sistem ini merupakan mekanisme kunci dalam terjadinya nyeri migrain. Neuron-neuron ini melepaskan neuropeptida vasoaktif seperti CGRP dan PACAP (Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide) yang menyebabkan vasodilatasi, kebocoran plasma, dan neurogenik inflamasi.

C. Peran CGRP dan Neuropeptida Lainnya

CGRP telah diidentifikasi sebagai mediator kunci dalam patogenesis migrain. Kadar CGRP dalam darah vena jugularis eksternal meningkat selama serangan migrain dan menurun seiring dengan berkurangnya nyeri setelah pengobatan (Ashina et al., 2021). Pengembangan antagonis reseptor CGRP (gepants) dan antibodi monoklonal anti-CGRP atau reseptornya yang menunjukkan efektivitas dalam pengobatan migrain semakin memperkuat peran CGRP dalam patofisiologi migrain.

D. Sensitisasi Sentral dan Perifer

Mekanisme penting dalam perkembangan migrain adalah sensitisasi nosiseptor perifer dan neuron sentral dari jalur nyeri trigeminovaskular (Dodick, 2023). Sensitisasi perifer terjadi ketika serabut saraf trigeminal yang menginervasi pembuluh darah meningeal menjadi lebih responsif terhadap stimulus. Sensitisasi sentral melibatkan peningkatan reaktivitas neuron di nukleus kaudalis nervus trigeminus dan struktur otak yang lebih tinggi, menghasilkan alodinia kutaneus selama serangan migrain.

E. Disfungsi Hipotalamus

Penelitian pencitraan fungsional terbaru oleh Schulte et al. (2020) menunjukkan aktivasi hipotalamus selama fase prodromal migrain, mendukung peran struktur ini dalam inisiasi serangan. Hipotalamus berperan dalam mengatur siklus tidur-bangun, nafsu makan, dan homeostasis endokrin, yang dapat menjelaskan beberapa gejala prodromal migrain seperti perubahan nafsu makan, kelelahan, dan perubahan mood.

F. Genetika dan Epigenetika

Faktor genetik berperan penting dalam kerentanan terhadap migrain. Studi genom-wide association (GWAS) terbaru telah mengidentifikasi lebih dari 40 lokus genetik yang berhubungan dengan migrain (Gormley et al., 2022). Gen-gen ini terlibat dalam regulasi neurotransmitter, fungsi sinaps, dan integritas vaskular. Selain itu, modifikasi epigenetik, termasuk metilasi DNA dan modifikasi histon, juga berperan dalam patogenesis migrain (Garcia-Martín et al., 2022).

G. Disregulasi Sistem Saraf Otonom

Disfungsi sistem saraf otonom telah lama dikaitkan dengan migrain. Studi terbaru menggunakan Heart Rate Variability (HRV) sebagai penanda fungsi otonom menunjukkan ketidakseimbangan simpatis-parasimpatis pada pasien migrain, dengan dominasi sistem saraf simpatis selama serangan dan ketidakseimbangan yang persisten bahkan selama periode interiktal (Vollono et al., 2021). Hal ini menunjukkan bahwa gangguan regulasi otonom mungkin merupakan mekanisme penting dalam patofisiologi migrain.

H. Neuroinflammation dan Stres Oksidatif

Penelitian oleh Borkum (2021) menunjukkan bahwa stres oksidatif dan neuroinflammation berperan dalam patogenesis migrain, dengan peningkatan kadar penanda inflamasi dan stres oksidatif dalam cairan serebrospinal dan darah perifer pasien selama serangan migrain.

1.6.1.4. Fase Migrain

Serangan migrain berkembang melalui empat fase yang berbeda, meskipun tidak semua pasien mengalami semua fase:

A. Fase Prodromal (Premonitory)

- Berlangsung 24-48 jam sebelum nyeri kepala
- Ditandai dengan perubahan mood, lekas marah, menguap berlebihan, peningkatan sensitivitas terhadap cahaya/suara, kelelahan, kekakuan leher, dan perubahan nafsu makan
- Studi pencitraan fungsional oleh Karsan & Goadsby (2022) menunjukkan aktivasi hipotalamus, korteks visual, dan area limbik selama fase ini

B. Fase Aura

- Terjadi pada 25-30% penderita migrain
- Gejala neurologis fokal reversibel yang berkembang secara bertahap (5-20 menit) dan berlangsung kurang dari 60 menit
- Gejala visual paling umum (90%), diikuti oleh gejala sensorik dan bicara
- Dikaitkan dengan Cortical Spreading Depression (CSD)

C. Fase Nyeri Kepala (Iktal)

- Ditandai dengan nyeri kepala unilateral, berdenyut, intensitas sedang hingga berat
- Disertai gejala otonom seperti mual, muntah, fotofobia, dan fonofobia
- Berlangsung 4-72 jam tanpa pengobatan
- Diperburuk oleh aktivitas fisik rutin
- Terjadi aktivasi sistem trigeminovaskular dan pelepasan CGRP

D. Fase Postdromal

- Periode pemulihan setelah nyeri kepala reda
- Gejala meliputi kelelahan, kesulitan berkonsentrasi, nyeri leher, dan mood depresif
- Dapat berlangsung hingga 24-48 jam
- Dihubungkan dengan perubahan aktivitas otak yang persisten dan pemulihan bertahap dari gangguan neurovascular

1.6.1.5. Migrain dan Disfungsi Otonom

Gejala otonom sering menyertai migrain dan memberikan petunjuk penting tentang keterlibatan sistem saraf otonom dalam patofisiologi gangguan ini. Banyak penelitian telah mengeksplorasi hubungan antara migrain dan fungsi otonom, dengan temuan yang menunjukkan adanya disfungsi otonom pada pasien migrain baik selama serangan (fase iktal) maupun di antara serangan (fase interiktal).

Manifestasi Disfungsi Otonom pada Migrain:

A. Gejala Kranial Otonom:

- Lakrimasi, rinorea, kongesti nasal, dan edema kelopak mata dilaporkan pada 27-73% pasien migrain (Mamontov et al., 2021)
- Gejala ini dimediasi oleh aktivasi refleks trigeminoparasimpatik

B. Gejala Gastrointestinal:

- Mual dan muntah terjadi pada 60-95% pasien selama serangan
- Perubahan motilitas gastrointestinal dan pengosongan lambung yang tertunda
- Studi terbaru oleh Bozdemir et al. (2022) menunjukkan korelasi antara keparahan migrain dan tingkat gangguan motilitas gastrik

C. Gangguan Kardiovaskular:

- Perubahan tekanan darah dan denyut jantung selama serangan
- Penurunan fungsi barorefleks
- Gangguan vasomotor termasuk fenomena Raynaud dan akral cutis marmorata

D. Disfungsi Termoregulasi:

- Perubahan suhu kulit dan sensasi termal abnormal
- Gangguan keringat dan vasodilatasi selama serangan

E. Gangguan Pupil:

- Respons pupil yang abnormal terhadap stimulus simpatis dan parasimpatis
 - Asimetri pupil selama serangan

Bukti Disfungsi Otonom dari Studi Fisiologis:

Beberapa metode telah digunakan untuk menilai fungsi otonom pada pasien migrain, dengan temuan yang konsisten menunjukkan adanya abnormalitas:

A. Uji Fungsi Otonom Kardiovaskular:

- Respons tekanan darah abnormal terhadap maneuver Valsalva
- Variabilitas tekanan darah yang meningkat selama tilt test
- Studi terbaru oleh Cho et al. (2022) menemukan gangguan respons kardiovaskular terhadap stres ortostatik pada pasien migrain

B. Heart Rate Variability (HRV):

- Parameter HRV menunjukkan ketidakseimbangan simpatis-parasimpatis
- Beberapa studi melaporkan penurunan komponen HF (high frequency) yang mencerminkan aktivitas parasimpatis yang berkurang
- Peningkatan rasio LF/HF menunjukkan dominasi simpatis relatif
- Shin et al. (2023) melaporkan bahwa gangguan HRV lebih nyata pada migrain kronik dibandingkan episodic

C. Respons Kulit Galvanik dan Suhu Kulit:

- Perubahan aktivitas kelenjar keringat dan aliran darah kulit
- Studi termografi oleh Wang et al. (2021) menunjukkan pola asimetris suhu wajah selama serangan migrain

D. Biomarker Aktivitas Otonom:

- Perubahan kadar katekolamin plasma
- Gangguan regulasi neuropeptida vasoaktif seperti NPY, VIP, dan CGRP

E. Pencitraan Fungsi Otonom:

- Studi PET dan fMRI menunjukkan aktivasi abnormal di area otak yang mengatur fungsi otonom (hipotalamus, insula, dan batang otak)
- Abnormalitas konektivitas fungsional antara korteks insular dan struktur otonom lainnya

Relevansi Klinis:

Pemahaman tentang disfungsi otonom pada migrain memiliki implikasi penting untuk diagnosis dan pengobatan:

A. Pendekatan Terapi Baru:

- Modalitas yang menargetkan fungsi otonom (seperti neuromodulasi vagus)
- Agen farmakologis yang memengaruhi tonus otonom

B. Stratifikasi Pasien:

- Profil otonom yang berbeda dapat mengidentifikasi subkelompok pasien
- Prediksi respons terhadap pengobatan tertentu

C. Biomarker Potensial:

- Parameter HRV sebagai penanda objektif untuk diagnosis dan pemantauan
- Korelasi dengan beban penyakit dan risiko kronisitas

1.6.2. Tension Type Headache (TTH)**1.6.2.1. Definisi dan Epidemiologi**

Tension Type Headache (TTH) adalah jenis nyeri kepala primer yang paling umum, ditandai dengan nyeri kepala bilateral, dengan sensasi penekanan atau tekanan (non-pulsatil), intensitas ringan hingga sedang, dan tidak memburuk dengan aktivitas fisik rutin (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2022). TTH dahulu juga dikenal sebagai "sakit kepala kontraksi otot", "sakit kepala stres", atau "sakit kepala psikomiogenik" (Shah et al., 2023).

Dari segi epidemiologi, TTH merupakan gangguan neurologis dengan prevalensi tertinggi di dunia. Menurut studi Global Burden of Disease (GBD) terbaru, TTH mempengaruhi sekitar 26% populasi dunia pada suatu waktu tertentu, dengan prevalensi seumur hidup mencapai 46-78% (Stovner et al., 2022). Studi epidemiologi terbaru menunjukkan bahwa TTH lebih umum pada wanita dibandingkan pria dengan rasio 1,5:1, dan prevalensi tertinggi terjadi pada kelompok usia 30-39 tahun (Shah et al., 2023).

Di Indonesia, studi epidemiologi terbaru melaporkan prevalensi TTH sekitar 20,5-31,3%, menjadikannya jenis nyeri kepala yang paling umum di populasi umum

(Syafaah & Basri, 2023). Meskipun tingkat keparahan TTH umumnya lebih rendah dibandingkan migrain, dampak sosial-ekonominya sangat signifikan karena prevalensinya yang tinggi, yang menyebabkan penurunan produktivitas, absensi kerja, dan penurunan kualitas hidup.

1.6.2.2. Klasifikasi dan Kriteria Diagnostik

Berdasarkan ICHD-3 (2022), TTH diklasifikasikan menjadi tiga sub tipe utama berdasarkan frekuensi:

A. TTH Episodik Jarang (Infrequent Episodic TTH)

- Setidaknya 10 episode nyeri kepala yang terjadi kurang dari 1 hari per bulan (<12 hari per tahun)
- Berlangsung 30 menit hingga 7 hari

B. TTH Episodik Sering (Frequent Episodic TTH)

- Setidaknya 10 episode nyeri kepala yang terjadi rata-rata 1-14 hari per bulan selama >3 bulan (12-180 hari per tahun)
- Berlangsung 30 menit hingga 7 hari

C. TTH Kronik (Chronic TTH)

- Nyeri kepala terjadi rata-rata ≥ 15 hari per bulan selama >3 bulan (≥ 180 hari per tahun)
- Berlangsung berjam-jam hingga terus-menerus

Kriteria Diagnostik untuk TTH:

- A. Nyeri kepala memenuhi kriteria B-D
- B. Berlangsung 30 menit hingga 7 hari
- C. Nyeri kepala memiliki setidaknya 2 karakteristik berikut:
 - Lokasi bilateral
 - Kualitas menekan/mengikat (non-pulsatil)
 - Intensitas ringan hingga sedang
 - Tidak diperburuk oleh aktivitas fisik rutin
- D. Kedua hal berikut:
 - Tidak ada mual atau muntah
 - Tidak lebih dari satu: fotofobia atau fonofobia
- E. Tidak dapat dijelaskan lebih baik oleh diagnosis ICHD-3 lainnya

1.6.2.3. Patofisiologi TTH

Patofisiologi TTH masih belum sepenuhnya dipahami, namun penelitian terbaru menunjukkan bahwa TTH melibatkan mekanisme perifer dan sentral yang kompleks:

A. Mekanisme Perifer

Sensitivitas Otot dan Miositis: Penelitian terbaru oleh Kim et al. (2021) menunjukkan bahwa pasien dengan TTH memiliki ambang nyeri tekanan yang lebih rendah di otot perikranial, terutama otot temporal, masseter, dan otot suboksipital.

Studi elektromiografi menunjukkan peningkatan aktivitas otot dan kelelahan yang lebih cepat pada pasien TTH dibandingkan kelompok kontrol.

Gangguan Biomekanik: Postur kepala yang tidak normal dan disfungsi temporomandibular sering ditemukan pada pasien TTH. Studi oleh Fernández-de-las-Peñas & Arendt-Nielsen (2023) mengidentifikasi hubungan antara titik pemicu miofasial aktif di otot leher dan kepala dengan TTH, menunjukkan bahwa pelepasan mediator inflamasi dari titik pemicu dapat memainkan peran dalam sensitisasi nosiseptor perifer.

B. Mekanisme Sentral

Sensitisasi Sentral, Model patofisiologi terbaru menekankan peran sensitisasi sentral dalam pengembangan TTH, terutama pada bentuk kronik. Studi neuroimaging oleh Schmidt-Wilcke et al. (2022) menunjukkan perubahan dalam pemrosesan nyeri sentral pada pasien TTH kronik, dengan peningkatan eksitabilitas neuron di nukleus kaudalis nervus trigeminus dan struktur supraspinal.

Gangguan Modulasi Nyeri Desendens: Sistem modulasi nyeri desendens, yang melibatkan struktur seperti periakwaduktal abu-abu (PAG) dan nukleus raphe, tampaknya berfungsi abnormal pada TTH kronik. Studi terbaru menggunakan paradigma modulasi nyeri kondisional menunjukkan defisit dalam kontrol nyeri inhibitor pada pasien TTH (Castaldo et al., 2021).

C. Faktor Neurokimia

Neurotransmitter dan Neuropeptida, Perubahan kadar neurotransmitter, termasuk serotonin, norepinefrin, dan glutamat, telah ditemukan pada pasien TTH. Hashimoto et al. (2021) melaporkan kadar CGRP yang meningkat dalam darah vena jugularis pada pasien TTH selama serangan nyeri, meskipun peningkatannya tidak sebesar pada migrain.

Neuroinflammation: Penelitian terbaru menunjukkan peningkatan penanda inflamasi pada jaringan perikranial pasien TTH. Sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF- α mungkin berperan dalam sensitisasi nosiseptor dan pengembangan hyperalgesia (Xu et al., 2022).

D. Faktor Psikososial dan Neuroendokrin

Stres dan Respon HPA Axis, Stres merupakan pemicu umum untuk TTH. Studi terbaru oleh Cathcart et al. (2021) menunjukkan gangguan regulasi aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) pada pasien TTH, dengan respon kortisol abnormal terhadap stressor. Stres kronis mungkin berkontribusi pada sensitisasi sentral melalui mekanisme neuroinflamasi.

Komorbiditas Psikiatri, Depresi, kecemasan, dan gangguan somatisasi sering terjadi bersamaan dengan TTH. Penelitian terbaru menggunakan pencitraan fungsional menunjukkan tumpang tindih dalam sirkuit otak yang terlibat dalam pengaturan nyeri, stres, dan emosi (Lampl et al., 2023).

E. Faktor Genetik

Meskipun komponen genetik TTH tidak sekuat pada migrain, studi pada keluarga dan kembar menunjukkan adanya predisposisi genetik. Russell et al. (2020) melaporkan risiko relatif 3,1 untuk TTH pada kerabat tingkat pertama pasien dengan TTH kronik, menyarankan adanya komponen heritabilitas.

F. Disfungsi Sistem Saraf Otonom

Peran disfungsi otonom dalam patofisiologi TTH kurang dipelajari dibandingkan pada migrain, namun bukti yang ada menunjukkan keterlibatan sistem saraf otonom:

- Studi HRV menunjukkan ketidakseimbangan simpatis-parasimpatis, dengan dominasi aktivitas simpatis pada TTH kronik (Koenig et al., 2021)
- Pasien TTH menunjukkan respons vasomotor abnormal dan gangguan refleks kardiovaskular (Yerdelen et al., 2020)
- Gangguan regulasi neuropeptida vasoaktif seperti NPY dan VIP pada pasien TTH kronik (Lee & Park, 2023)

1.6.2.4. Fase TTH

Berbeda dengan migrain yang memiliki tahapan yang jelas, TTH biasanya tidak menunjukkan pola fase yang khas. Namun, beberapa peneliti telah mencoba mengkarakterisasi evolusi gejala TTH:

A. Fase Prodromal

- Tidak begitu jelas seperti pada migrain
- Beberapa pasien melaporkan kekakuan leher, ketidaknyamanan perikranial, dan perubahan mood sebelum onset nyeri kepala sepenuhnya
- Studi prospektif oleh Zhang et al. (2022) menemukan bahwa sekitar 30% pasien TTH dapat mengidentifikasi gejala prodromal

B. Fase Nyeri Kepala (Fase Ikta)

- Nyeri biasanya berkembang secara bertahap dalam beberapa jam
- Ditandai dengan sensasi tekanan atau pengetatan seperti pita di sekitar kepala
- Intensitas biasanya ringan hingga sedang
- Lokasi bilateral, terutama di daerah frontal, temporal, atau oksipital
- Dapat disertai kekakuan di otot leher dan bahu
- Durasi bervariasi dari 30 menit hingga beberapa hari

C. Fase Resolusi

- Nyeri kepala biasanya mereda secara bertahap
- Tidak ada fase postdromal yang jelas seperti pada migrain
- Beberapa pasien melaporkan kelelahan residual dan ketidaknyamanan otot setelah serangan

1.6.2.5. TTH dan Disfungsi Otonom

Meskipun manifestasi otonom pada TTH tidak sebanyak pada migrain, bukti yang berkembang menunjukkan adanya keterlibatan sistem saraf otonom dalam patofisiologi TTH:

Manifestasi Disfungsi Otonom pada TTH:

A. Gejala Otonom yang Terbatas:

- Pasien TTH jarang menunjukkan gejala otonom kranial seperti lakrimasi atau rinorea
- Mual ringan dapat terjadi pada 10-20% kasus tetapi muntah jarang terjadi
- Fotofobia atau fonofobia (tapi tidak keduanya) dapat hadir pada sebagian kasus

B. Gangguan Fungsi Kardiovaskular:

- Studi terbaru oleh Park et al. (2022) melaporkan tekanan darah istirahat yang lebih tinggi dan variabilitas tekanan darah yang berkurang pada pasien TTH kronik
- Gangguan refleks kardiovaskular terhadap manuver Valsalva dan tes ortostatik

C. Abnormalitas Pupil:

- Respons pupil yang tertunda terhadap stimulus cahaya
- Gangguan dilatasi pupil pada stimulus adrenergik

D. Gangguan Termoregulasi:

- Perubahan terpolarisasi dalam respon vasodilatasi kulit
- Tidak ada perbedaan suhu yang jelas seperti pada migrain

Bukti Disfungsi Otonom dari Studi Fisiologis:

A. Heart Rate Variability (HRV):

- Meta-analisis terbaru oleh Koenig et al. (2021) menunjukkan penurunan parameter HRV waktu dan frekuensi pada TTH dibandingkan kontrol sehat
- Rasio LF/HF yang meningkat pada TTH kronik menunjukkan dominasi simpatis relatif
- Komponen HF yang berkurang, menunjukkan penurunan aktivitas parasimpatis

B. Uji Fungsi Otonom Kardiovaskular:

- Gangguan respons barorefleks pada perubahan postur
- Pemulihan denyut jantung yang tertunda setelah latihan
- Bae & Park (2023) menunjukkan abnormalitas dalam variabilitas tekanan darah pada pasien TTH kronik

C. Biomarker Aktivitas Otonom:

- Kadar katekolamin plasma serum yang meningkat selama dan di antara serangan TTH
- Perubahan kadar neuropeptida yang terkait dengan regulasi otonom

D. Pencitraan Fungsional:

- Studi fMRI menunjukkan aktivasi abnormal di struktur yang mengatur fungsi otonom (termasuk insula anterior dan korteks prefrontal ventromedial)
- Konektivitas fungsional yang berubah antara jaringan kontrol otonom dan jaringan nosiseptif

Perbedaan Regulasi Otonom antara TTH dan Migrain:

Studi perbandingan langsung antara TTH dan migrain menunjukkan perbedaan dalam profil disfungsi otonom:

A. Pola Aktivasi Otonom:

- Migrain: menunjukkan ketidakseimbangan simpatis-parasimpatis yang fluktuatif, dengan hipoaktivitas parasimpatis selama serangan dan hiperreaktivitas simpatis selama fase interiktal
- TTH: menunjukkan dominasi simpatis yang lebih konsisten dengan penurunan aktivitas parasimpatis yang persisten

B. Magnitude Perubahan:

- Migrain: perubahan HRV dan parameter otonom lainnya lebih menonjol selama serangan
- TTH: perubahan lebih moderat tetapi lebih persisten antara serangan

C. Korelasi dengan Intensitas Nyeri:

- Migrain: perubahan parameter otonom berkorelasi kuat dengan intensitas nyeri
- TTH: korelasi yang lebih lemah antara intensitas nyeri dan perubahan otonom

1.6.3. Heart Rate Variability

1.6.3.1. Definisi dan Fisiologi

Heart Rate Variability (HRV) adalah variasi dalam interval waktu antara detak jantung berturut-turut, yang mencerminkan kapasitas organisme untuk beradaptasi terhadap perubahan lingkungan internal dan eksternal (Shaffer & Ginsberg, 2023). HRV menyediakan metode non-invasif untuk menilai fungsi sistem saraf otonom, khususnya keseimbangan antara cabang simpatis dan parasimpatis yang mengontrol detak jantung.

Dari sudut pandang fisiologis, aktivitas sistem saraf parasimpatis, yang dimediasi terutama oleh saraf vagus, memperlambat detak jantung dan meningkatkan HRV, sementara aktivasi simpatis mempercepat detak jantung dan

menurunkan HRV (Laborde et al., 2022). Kompleksitas HRV mencerminkan kemampuan adaptasi fisiologis dan ketahanan terhadap stres.

1.6.3.2. Parameter Pengukuran HRV

Parameter HRV diukur menggunakan electrocardiogram (ECG) atau perangkat pemantauan denyut jantung (seperti polar H10) dan dianalisis dalam domain waktu, domain frekuensi, dan metode non-linear (Tarvainen et al., 2021):

A. Parameter Domain Waktu:

- **SDNN (Standard Deviation of Normal-to-Normal intervals):** Standar deviasi dari semua interval NN (normal-to-normal), mencerminkan semua komponen siklus yang bertanggung jawab atas variabilitas selama periode perekaman.
- **RMSSD (Root Mean Square of Successive Differences):** Akar kuadrat rata-rata dari jumlah kuadrat perbedaan antara interval NN yang berdekatan, terutama mencerminkan modulasi vagal (parasimpatis) dari fungsi jantung.
- **pNN50:** Persentase interval NN berturut-turut yang berbeda lebih dari 50 ms, juga mewakili aktivitas parasimpatis.

B. Parameter Domain Frekuensi:

- **HF (High Frequency, 0.15-0.40 Hz):** Mencerminkan aktivitas parasimpatis dan berkaitan dengan aritmia sinus pernapasan.
- **LF (Low Frequency, 0.04-0.15 Hz):** Mencerminkan campuran aktivitas simpatis dan parasimpatis, tetapi dalam kondisi tertentu lebih didominasi oleh simpatis.
- **VLF (Very Low Frequency, 0.003-0.04 Hz):** Berkaitan dengan regulasi suhu dan mekanisme humoral.
- **ULF (Ultra Low Frequency, <0.003 Hz):** Mencerminkan ritme sirkadian dan pengaruh jangka panjang.
- **Rasio LF/HF:** Sering digunakan sebagai indikator keseimbangan simpatis-parasimpatis, dengan nilai lebih tinggi menunjukkan dominasi simpatis relatif.

C. Metode Non-linear:

- **SD1 dan SD2 (plot Poincaré):** SD1 mencerminkan variabilitas jangka pendek (terutama parasimpatis), sedangkan SD2 mencerminkan variabilitas jangka panjang.
- **Entropi Sampel:** Mengukur ketidakteraturan dan kompleksitas dalam data HRV.
- **Analisis Fraktal (DFA α_1 , α_2):** Mengukur sifat self-similar dari data HRV pada skala waktu yang berbeda.

1.6.3.3. Aplikasi Klinis HRV

HRV telah terbukti menjadi alat diagnostik dan prognostik yang berharga dalam berbagai kondisi medis:

A. Penyakit Kardiovaskular:

- Penurunan HRV merupakan prediktor independen mortalitas pasca infark miokard (Thayer et al., 2020)
- Marker risiko untuk kematian jantung mendadak dan aritmia (Ernst, 2022)

B. Gangguan Neurologis:

- Biomarker berharga untuk gangguan neurodegeneratif seperti Parkinson dan Alzheimer
- Indikator fungsi otonom pada stroke dan epilepsi (Koenig et al., 2022)

C. Gangguan Psikiatri:

- Penurunan HRV pada depresi, kecemasan, dan PTSD
- Beberapa penelitian terbaru menunjukkan normalisasi HRV setelah pengobatan berhasil

D. Gangguan Nyeri:

- Penurunan HRV pada kondisi nyeri kronis, termasuk fibromyalgia dan CRPS
- Perubahan pola HRV selama serangan nyeri akut (Tracy et al., 2022)

E. Pemantauan Stres dan Kelelahan:

- Indikator objektif tingkat stres fisiologis
- Digunakan dalam pemantauan overtraining pada atlet (Schneider et al., 2023)

1.6.3.4. Faktor yang Mempengaruhi HRV

Beberapa faktor dapat mempengaruhi pengukuran HRV dan perlu dipertimbangkan dalam interpretasi klinis:

A. Faktor Demografis:

- Usia: HRV secara umum menurun dengan bertambahnya usia
- Gender: Pola HRV berbeda antara pria dan wanita
- Etnis: Terdapat variasi etnis dalam parameter HRV normal

B. Faktor Fisiologis:

- Pernapasan: Pola pernapasan mempengaruhi komponen HF secara signifikan
- Postur: Perubahan posisi tubuh mempengaruhi keseimbangan simpatis-parasimpatis
- Siklus sirkadian: Variasi diurnal dalam parameter HRV

C. Gaya Hidup dan Lingkungan:

- Aktivitas fisik: Latihan teratur meningkatkan HRV
- Tidur: Kualitas dan kuantitas tidur mempengaruhi regulasi otonom
- Merokok dan alkohol: Umumnya mengurangi HRV global

- Diet: Komposisi makronutrien dan pola makan mempengaruhi HRV

D. Faktor Metodologis:

- Durasi perekaman: Parameter tertentu memerlukan durasi perekaman minimum
- Kualitas sinyal: Artefak dapat mempengaruhi hasil secara signifikan
- Algoritma analisis: Variasi antara perangkat lunak yang berbeda

1.6.3.5. Teknologi dan Metodologi Pengukuran HRV

Kemajuan teknologi telah memperluas aksesibilitas dan aplikasi pengukuran HRV:

A. Perangkat Keras:

- Electrocardiogram (ECG) masih merupakan standar emas
- Monitor denyut jantung berbasis photoplethysmography (PPG)
- Perangkat wearable seperti Polar H10 dan monitor aktivitas berbasis PPG

B. Perangkat Lunak:

- Aplikasi analisis canggih seperti Kubios HRV Scientific
- Tarvainen et al. (2021) menegaskan bahwa Kubios HRV telah divalidasi secara ilmiah dan digunakan dalam lebih dari 5.900 publikasi di 149 negara

C. Protokol Perekaman:

- Perekaman jangka pendek (5-10 menit) dalam kondisi terkontrol
- Perekaman jangka panjang (24 jam) untuk evaluasi perubahan sirkadian
- Perekaman selama tantangan fisiologis (tilt test, pernapasan terpola)

D. Perkembangan Terbaru:

- Algoritma AI untuk deteksi anomali dan interpretasi
- Remote monitoring dan telemedicine applications
- Integrasi dengan Electronic Health Records

1.6.4. Hubungan Heart Rate Variability dan Migrain

Dalam lima tahun terakhir, hubungan antara HRV dan migrain telah menjadi fokus penelitian yang intensif, dengan beberapa temuan kunci yang muncul:

1.6.4.1. HRV selama Fase Iktal (Serangan) Migrain

Selama serangan migrain, terjadi perubahan signifikan dalam parameter HRV:

A. Penurunan Modulasi Parasimpatis:

- Studi oleh Vollono et al. (2021) menunjukkan penurunan parameter HRV yang mencerminkan aktivitas vagal (RMSSD, pNN50, HF) selama serangan
- Penurunan komponen HF korelasi positif dengan intensitas nyeri

B. Peningkatan Aktivitas Simpatis Relatif:

- Rasio LF/HF meningkat selama serangan, menunjukkan pergeseran keseimbangan otonom ke arah dominasi simpatis
- Chakraborty et al. (2022) melaporkan peningkatan komponen LF normalisasi selama serangan migrain, berkorelasi dengan durasi nyeri

C. Penurunan Kompleksitas:

- Parameter non-linear seperti entropi sampel dan DFA α_1 menurun, menunjukkan penurunan adaptabilitas fisiologi
- Kim et al. (2021) mengamati korelasi antara penurunan kompleksitas HRV dan keparahan gejala otonom

D. Dinamika Temporal:

- Chen et al. (2023) menunjukkan perubahan dinamis dalam parameter HRV sepanjang serangan migrain, dengan gangguan paling parah selama puncak intensitas nyeri
- Normalisasi bertahap parameter HRV berkorelasi dengan resolusi nyeri

1.6.4.2. HRV selama Fase Interiktal (Antara Serangan) Migrain

Bukti terbaru menunjukkan bahwa perubahan HRV juga hadir selama periode bebas nyeri pada pasien migrain:

A. Perubahan Persisten:

- Meta-analisis oleh Mishra et al. (2022) melaporkan RMSSD dan pNN50 yang lebih rendah pada pasien migrain dibandingkan kontrol bahkan selama periode interiktal
- Lee et al. (2023) menunjukkan bahwa parameter HRV abnormal pada migrain kronik bahkan selama periode bebas nyeri

B. Korelasi dengan Frekuensi Serangan:

- Pasien dengan frekuensi serangan yang lebih tinggi menunjukkan gangguan HRV yang lebih persisten selama fase interiktal
- Stacey et al. (2022) melaporkan korelasi terbalik antara SDNN dan frekuensi serangan bulanan

C. Biomarker Potensial:

- Parameter HRV tertentu selama fase interiktal telah diusulkan sebagai biomarker untuk mengidentifikasi individu berisiko migrain kronik
- Wong et al. (2021) menunjukkan bahwa rasio LF/HF interiktal yang tinggi memprediksi transformasi dari migrain episodik ke kronik

D. Variasi Diurnal:

- Migrain menunjukkan pola sirkadian HRV yang abnormal bahkan selama periode interiktal

- Gangguan regulasi otonom paling jelas selama jam-jam awal pagi, berkorelasi dengan waktu serangan yang umum

1.6.4.3. Mekanisme yang Menghubungkan HRV dan Migrain

Beberapa hipotesis telah diajukan untuk menjelaskan hubungan antara HRV dan migrain:

A. Hipotesis Disfungsi Batang Otak:

- Area batang otak yang mengontrol fungsi otonom dan pemrosesan nyeri trigeminal saling berdekatan
- Aktivasi atau sensitisasi abnormal nukleus trigeminal di batang otak dapat mempengaruhi nukleus vagus dan pusat otonom lainnya (Park et al., 2022)

B. Peran Hipotalamus:

- Hipotalamus merupakan pusat integrasi antara fungsi otonom, sirkadian, endokrin, dan nyeri
- Disfungsi hipotalamus yang mendasari dapat menjelaskan baik gangguan otonom maupun serangan migrain berulang (Schulte et al., 2023)

C. Neuroinflammation:

- Mediator inflamasi yang dilepaskan selama migrain dapat mempengaruhi kontrol otonom jantung
- Chakraborty et al. (2022) menunjukkan korelasi antara penanda inflamasi plasma dan parameter HRV pada migrain kronik

D. Komorbiditas Psikiatri:

- Kecemasan dan depresi umum pada migrain dan keduanya juga berhubungan dengan penurunan HRV
- Efek mediasi parsial kondisi psikiatri pada hubungan migrain-HRV telah diusulkan (Huang et al., 2023)

1.6.4.4. Implikasi Klinis

Pemahaman tentang hubungan antara HRV dan migrain memiliki beberapa implikasi klinis potensial:

A. Nilai Diagnostik:

- Profil HRV dapat membantu membedakan migrain dari jenis nyeri kepala lainnya
- Terutama berguna dalam kasus dengan gejala atipik

B. Stratifikasi Risiko:

- Parameter HRV dapat mengidentifikasi pasien migrain dengan risiko kronisitas atau komplikasi kardiovaskular
- Das et al. (2022) menunjukkan bahwa HRV yang sangat rendah pada migrain berkorelasi dengan peningkatan risiko kardiovaskular

C. Target Terapi:

- Modalitas yang meningkatkan HRV (biofeedback, latihan pernapasan, aktivitas fisik teratur) dapat menjadi adjuvan dalam pengelolaan migrain
- Stimulasi vagus non-invasif menargetkan disfungsi otonom dan telah menunjukkan efektivitas dalam pengobatan migrain

D. Biomarker Respon:

- Normalisasi parameter HRV telah dikaitkan dengan respons yang baik terhadap intervensi preventif migrain
- Dapat digunakan untuk memantau efektivitas pengobatan sebelum resolusi nyeri klinis

1.6.5. Hubungan Heart Rate Variability dan TTH

Dibandingkan dengan migrain, hubungan antara HRV dan TTH kurang ekstensif diteliti, namun bukti yang berkembang menunjukkan adanya kaitan yang signifikan:

1.6.5.1. HRV selama Fase Iktal TTH

Selama episode TTH, perubahan HRV yang teramati mencakup:

A. Dominasi Simpatis:

- Studi oleh Kim et al. (2021) melaporkan peningkatan rasio LF/HF selama serangan TTH, menunjukkan peningkatan tonus simpatis relatif
- Peningkatan LF normalisasi berkorelasi dengan intensitas nyeri

B. Penarikan Parasimpatis:

- Penurunan parameter HRV terkait vagal (RMSSD, pNN50, HF) selama serangan
- Magnitude perubahan lebih kecil dibandingkan yang terlihat pada migrain iktal (Park et al., 2023)

C. Perubahan Parameter Non-linear:

- Penurunan entropi sampel dan ukuran kompleksitas lainnya
- Korelasi antara kompleksitas yang berkurang dan durasi episode TTH (Lee et al., 2022)

D. Korelasi dengan Ketegangan Otot:

- Studi oleh Fernández-de-las-Peñas et al. (2022) menunjukkan hubungan antara aktivitas EMG dari otot perikranial dan parameter HRV pada TTH
- Menunjukkan hubungan potensial antara ketegangan otot dan regulasi otonom

1.6.5.2. HRV selama Fase Interiktal TTH

Penelitian terbaru mengungkapkan bahwa perubahan HRV juga dapat terdeteksi pada pasien TTH selama periode bebas nyeri:

A. Perubahan Baseline:

- Meta-analisis oleh Koenig et al. (2021) menunjukkan penurunan global HRV pada pasien TTH dibandingkan kontrol sehat bahkan selama periode bebas nyeri
- Penurunan SDNN dan RMSSD pada TTH kronik lebih nyata dibandingkan TTH episodik

B. Hubungan dengan Kronisitas:

- Parameter HRV berkorelasi dengan frekuensi nyeri kepala, dengan gangguan yang lebih berat pada TTH kronik
- Yoon et al. (2023) melaporkan bahwa penurunan HRV memprediksi transformasi dari TTH episodik ke kronik dengan akurasi 76%

C. Persistensi Disfungsi Otonom:

- Gangguan regulasi otonom pada TTH kronik berlanjut bahkan selama periode bebas nyeri
- TTH episodik menunjukkan normalisasi lebih lengkap parameter HRV selama periode interiktal (Zhang et al., 2022)

D. Pengaruh Komorbiditas:

- Depresi, kecemasan, dan gangguan tidur yang umum terjadi pada TTH memiliki efek tambahan pada penurunan HRV
- Analisis multivariat oleh Wang et al. (2023) menunjukkan bahwa TTH dan kecemasan memiliki efek independen pada parameter HRV

1.6.5.3. Mekanisme yang Menghubungkan HRV dan TTH

Beberapa mekanisme potensial telah diusulkan untuk menjelaskan hubungan antara HRV dan TTH:

A. Stres dan Hiperaktivitas Simpatis:

- Stres kronis mengaktifkan sistem simpatis dan merupakan pemicu umum TTH
- Aktivasi simpatis yang berkepanjangan dapat mengakibatkan peningkatan tonus otot dan sensitisasi nosiseptif perifer (Park & Lee, 2023)

B. Model Psikofisiologis:

- Disregulasi otonom dapat meningkatkan ketegangan otot perikranial dan sensitisasi sentral
- Chen et al. (2022) mengusulkan model terintegrasi di mana disfungsi otonom memainkan peran kausatif dalam patogenesis TTH

C. Neuroinflammation Persisten:

- Peningkatan mediator inflamasi pada pasien TTH kronik mempengaruhi baik sensitivitas nyeri maupun regulasi otonom

- Wang et al. (2021) menunjukkan korelasi antara penanda inflamasi dan parameter HRV pada TTH kronik

D. Neuromodulasi Noradrenergik:

- Perubahan dalam sistem noradrenergik sentral dapat mempengaruhi baik regulasi otonom maupun modulasi nyeri
- Zhang et al. (2023) menunjukkan perubahan dalam konsentrasi norepinefrin CSF yang berkorelasi dengan parameter HRV pada TTH

1.6.5.4. Implikasi Klinis

Pemahaman tentang hubungan HRV-TTH mengarah pada beberapa aplikasi klinis:

A. Strategi Manajemen Terintegrasi:

- Intervensi yang menargetkan fungsi otonom (biofeedback, relaksasi, teknik pernapasan) sebagai adjuvan dalam pengobatan TTH
- Meta-analisis oleh Kim et al. (2023) menunjukkan bahwa intervensi yang meningkatkan HRV juga mengurangi frekuensi TTH

B. Diferensiasi Subtipe:

- Parameter HRV dapat membantu membedakan TTH dari migrain dalam kasus yang sulit secara klinis
- Nilai potensial dalam pemilihan strategi pengobatan yang tepat

C. Pencegahan Kronisitas:

- Pemantauan HRV untuk mengidentifikasi pasien TTH episodik yang berisiko berprogresi menjadi TTH kronik
- Intervensi dini pada pasien dengan profil HRV abnormal

D. Pengukuran Hasil Objektif:

- Parameter HRV menyediakan biomarker objektif untuk mengevaluasi efektivitas intervensi terapi
- Lee et al. (2022) melaporkan bahwa peningkatan HRV mendahului perbaikan klinis dalam frekuensi dan intensitas TTH

1.6.6. Kerangka Teori

Berdasarkan kajian literatur, kerangka teori penelitian ini mencakup beberapa komponen utama:

A. Dasar Patofisiologi

- Migrain dan TTH memiliki mekanisme patofisiologi yang berbeda tetapi tumpang tindih
- Keduanya melibatkan sensitisasi sentral dan perifer, meskipun dengan pola yang berbeda
- Disfungsi sistem saraf otonom merupakan komponen penting dalam kedua gangguan

B. Fase Nyeri Kepala

- Migrain memiliki fase yang lebih jelas (prodromal, aura, iktal, postdromal)
- TTH menunjukkan perkembangan lebih bertahap dengan batas fase yang kurang jelas
- Fase iktal dan interiktal menunjukkan profil fisiologis yang berbeda pada kedua gangguan

C. Manifestasi Otonom

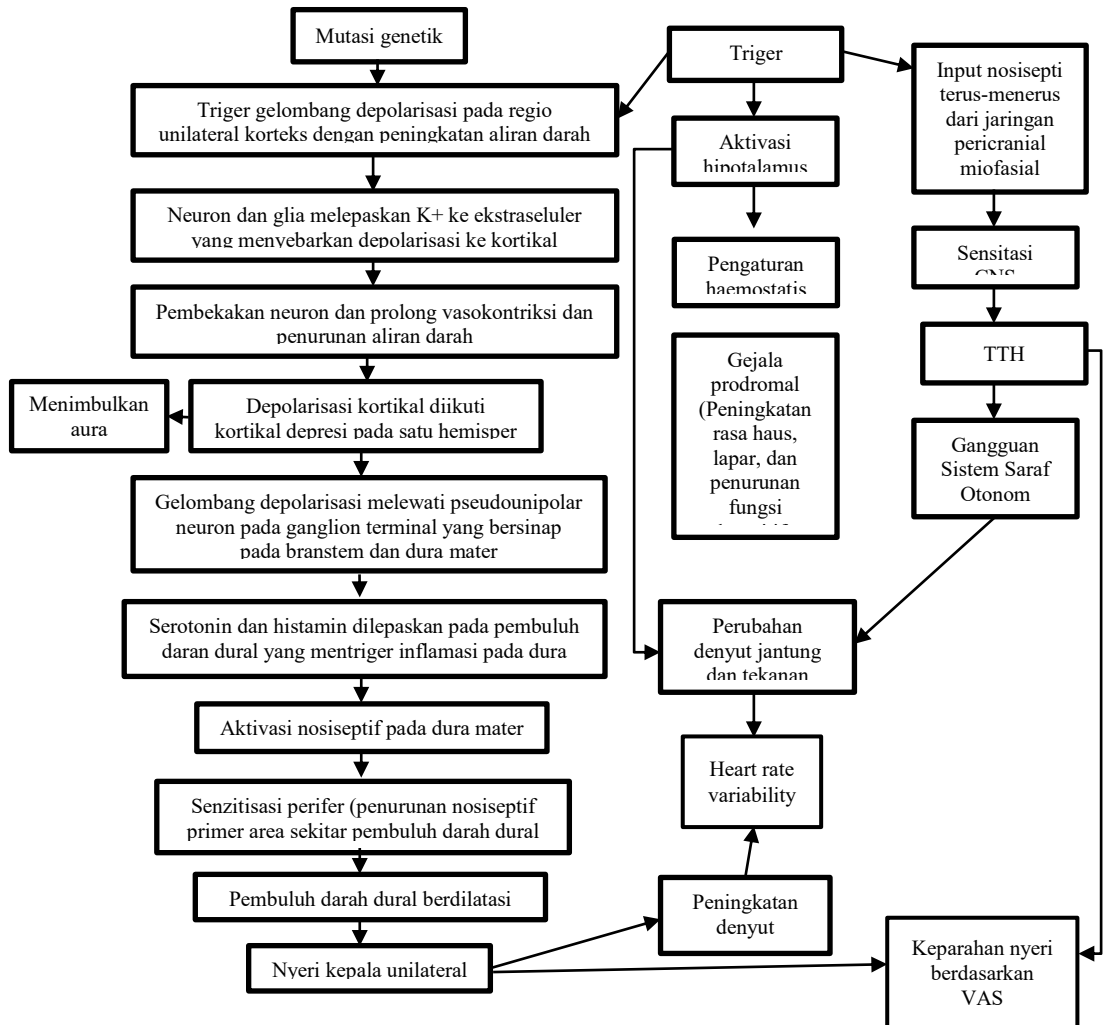
- Gejala otonom lebih menonjol pada migrain dibandingkan TTH
- Pola disfungsi otonom berbeda antara kedua gangguan
- HRV menyediakan ukuran objektif dari fungsi otonom

D. Asosiasi HRV

- Parameter HRV tertentu menunjukkan pola yang berbeda pada migrain dan TTH
- Perubahan HRV hadir selama fase iktal dan interiktal
- Profil HRV berkorelasi dengan karakteristik klinis termasuk frekuensi, intensitas, dan durasi nyeri kepala

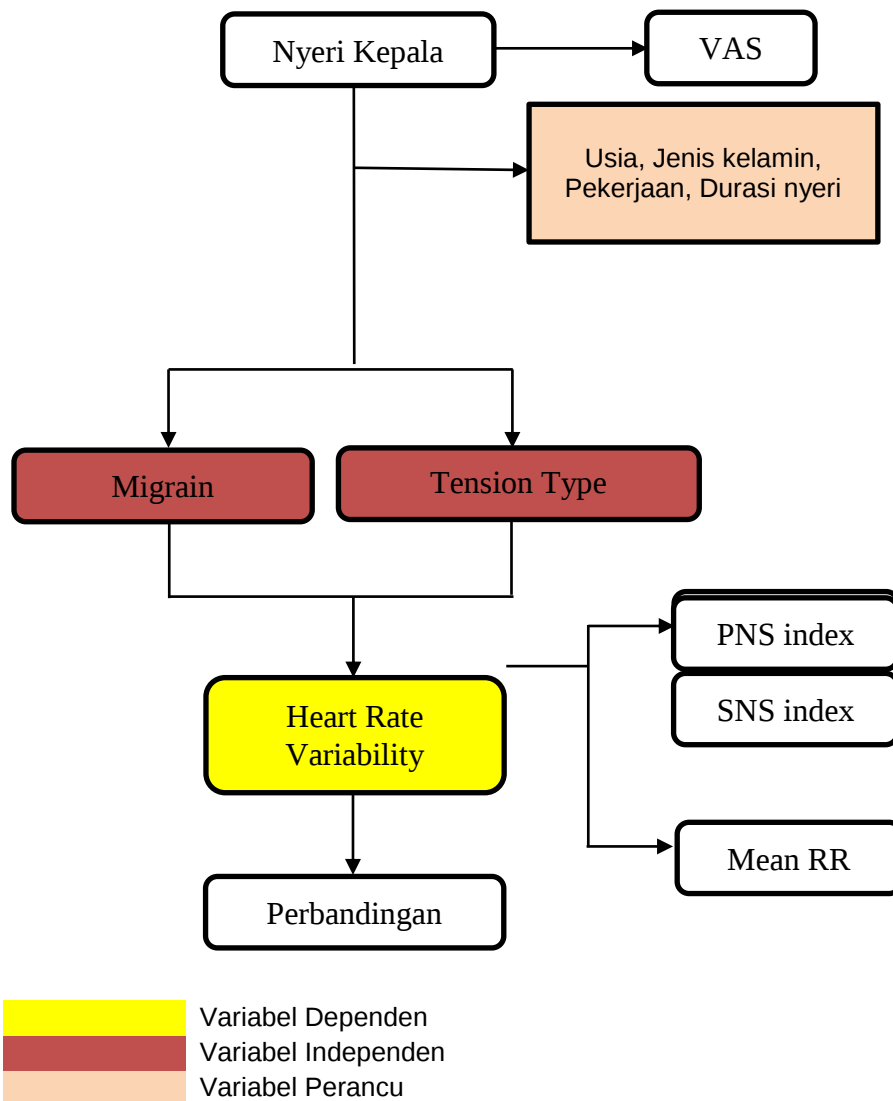
E. Aplikasi Klinis Potensial

- HRV sebagai alat diagnostik dan prognostik
- HRV sebagai biomarker untuk stratifikasi risiko dan pemantauan pengobatan
- Intervensi yang menargetkan fungsi otonom sebagai pendekatan terapeutik



Gambar 1. Kerangka Teori

1.6.7 KERANGKA KONSEP



Gambar 2. Kerangka Konsep