

PATHOPHYSIOLOGY IN CLUSTER HEADACHE: AN UPDATE

Wa Ode Nur Intan Octina¹, Shahdevi Nandar Kurniawan²

¹Neurology Specialist Study Program, Medical Faculty, Brawijaya University, Saiful Anwar General Hospital, Malang, Indonesia.

²Neurology Department, Medical Faculty, Brawijaya University, Saiful Anwar General Hospital, Malang, Indonesia.

Correspondence : shahdevinandar@ub.ac.id

Abstract

Cluster headache (CH) is a rare and very painful primary headache syndrome, with an estimated population prevalence of 0.12%. This condition can be episodic (ECH), lasting from 7 days to a year. A consensus statement from the European Headache Federation defines refractory CCH as a CCH with at least three severe attacks per week, even though at least three consecutive trials of adequate preventive care have been tested and managed with both acute and preventive treatment. Inhaled oxygen and subcutaneous sumatriptan are the two most effective acute treatment options for people with CH. Several preventive medications are also available and the most effective is verapamil. However, most of these agents are not supported by strong clinical evidence. In some patients, this option may be ineffective, particularly in those with chronic CH. Surgical procedures for chronic refractory forms of disorder should then be considered.

Keyword : Cluster headache, Verapamil, CCH Refractory, trigeminal autonomic cephalalgias (TAC)

PENDAHULUAN

Sakit kepala cluster (CH) adalah sindrom sakit kepala primer yang jarang dan sangat menyakitkan, dengan perkiraan prevalensi populasi hanya 0,12% . CH hadir dengan kombinasi gejala yang unik dan berbeda yang ditandai dengan nyeri unilateral yang intens di daerah orbita, supraorbital, dan temporal, dengan episode prototipikal berlangsung selama 15-180 menit, terjadi sesering delapan kali sehari, sering disertai dengan kegelisahan atau agitasi (HIS,2018). Kondisi ini dapat bersifat episodik (ECH), berlangsung selama 7 hari hingga satu tahun, diikuti oleh periode bebas rasa sakit hingga 3 bulan, atau kronis (CCH) yang bertahan selama satu tahun atau lebih tanpa henti atau memiliki periode bebas rasa sakit kurang dari 3 bulan antara episode selanjutnya. Individu dengan sakit kepala cluster sering melaporkan terlibat dalam aktivitas gelisah selama serangan sakit kepala, termasuk menggosok kepala, mondar-mandir atau mengayun, atau bahkan memukul diri sendiri atau membenturkan kepala ke permukaan yang keras, seperti dinding (1).

Kejadian CH yang jarang membuat sulit untuk melakukan studi besar dan terkontrol dengan baik dengan populasi ini, yang membantu menjelaskan mengapa literatur yang membahas gejala sisa psikologis yang terkait dengan kondisi tersebut tidak ekstensif. Sebuah pernyataan konsensus dari Federasi Sakit Kepala Eropa mendefinisikan.

CCH refraktori sebagai CCH dengan setidaknya tiga serangan parah per minggu, meskipun setidaknya tiga

percobaan berturut-turut dari perawatan pencegahan yang memadai telah diuji dan ditangani dengan pengobatan akut dan preventif. Inhalasi oksigen dan sumatriptan subkutan adalah dua pilihan terapi akut yang paling efektif untuk penderita CH. Beberapa obat pencegahan tersedia, yang paling efektif adalah verapamil. Namun, sebagian besar agen ini tidak didukung oleh bukti klinis yang kuat. Pada beberapa pasien, pilihan ini bisa jadi tidak efektif, terutama pada mereka yang mengalami CH kronis. Prosedur bedah untuk bentuk gangguan refraktori kronis kemudian harus dipertimbangkan (2).

DEFINISI

Sakit kepala cluster (CH) didefinisikan oleh Komite Klasifikasi Sakit Kepala Internasional, yang termasuk dalam trigeminal autonomic cephalalgias (TAC) adalah sindrom sakit kepala primer yang jarang dan sangat menyakitkan, dengan perkiraan prevalensi populasi hanya 0,12%. Hal ini dicirikan oleh nyeri jangka pendek, berat, unilateral ketat di sepanjang distribusi cabang pertama saraf trigeminal, disertai dengan ciri-ciri otonom kranial, parasimpatis, dan menonjol. CH juga merupakan diagnosis klinis yang mengandalkan kriteria diagnostik dan riwayat sakit kepala sebelumnya dengan prevalensi sekitar 1% dari populasi. CH ada dalam dua bentuk klinis, sakit kepala cluster episodik (ECH) dan sakit kepala cluster kronis (CCH) dengan rasio sekitar 6:1. ECH melibatkan periode serangan (cluster) dengan periode remisi.

Article History:

Received: March 30, 2023; Accepted: April 4, 2023; Published: April 4, 2023

Cite As:

Octina W, Kurniawan SN. Pathophysiology in cluster headache: An update. Journal of Pain, Headache and Vertigo; 2023.4:20-26.
DOI: 10.21776/ub.jphv.2023.004.01.5

Secara karakteristik, serangan CH terjadi dengan keteraturan sirkadian dan sirkannual sering kali dengan pengulangan serangan harian seperti jam selama periode cluster (3).

EPIDEMIOLOGI

Berdasarkan survei epidemiologi dari Amerika Serikat dan Eropa, cluster sakit kepala memiliki prevalensi sekitar 0,1% dari populasi umum. Timbulnya penyakit ini dapat terjadi pada hampir semua usia, dimana tahun dan usia onset yang khas sekitar 30 tahun. Prevalensi penyakit ini mungkin menurun secara substansial dengan bertambahnya usia. Biasanya, pria lebih sering terkena daripada wanita dengan rasio pria dan wanita sekitar 3:1. Namun, rasio ini telah menurun selama beberapa dekade terakhir dengan lebih banyak wanita yang didiagnosis dengan sakit kepala cluster, sehingga keakuratan rasio historis ini dipertanyakan. Alasan di balik penurunan dominasi laki-laki tidak sepenuhnya dipahami dan beberapa faktor telah dibahas dalam konteks ini—misalnya, penurunan mungkin mencerminkan peningkatan akurasi diagnostik daripada perubahan rasio jenis kelamin. Akurasi diagnostik yang meningkat ini mungkin sangat relevan pada wanita, yang ketidaksadarannya akan gangguan tersebut mungkin menyebabkan seringnya salah diagnosis sakit kepala cluster sebagai migrain (3).

ETIOLOGI

Etiologi pasti dari *cluster headache* masih belum jelas. Namun, diperkirakan ada hubungan antara sistem trigeminovaskular, serabut saraf parasimpatis yang terlibat dalam refleksi otonom trigeminal, dan hipotalamus. Namun, tidak pasti bagaimana struktur ini berinteraksi untuk menyebabkan sakit kepala ini. Terdapat hubungan definitif antara vasodilatasi dan serangan nyeri. Aktivasi sistem trigeminovaskular menyebabkan saraf aferen perivaskular menginduksi terjadinya vasodilatasi. Selain itu, Hipotalamus memiliki hubungan yang pasti dengan *cluster headache*. Serangan memiliki periodisitas sirkadian, paling sering terjadi pada malam hari. Serabut saraf parasimpatis adalah bagian dari refleksi otonom trigeminal, yang menyebabkan gejala otonom, termasuk injeksi atau lakrimasi konjungtiva, rinore, dan vasodilatasi. Seperti hipotalamus, ini adalah komponen yang diketahui dari *cluster headache*, tetapi pemicu pasti bagaimana refleksi trigeminal diaktifkan masih belum pasti. Terdapat beberapa faktor risiko dari *cluster headache*, yaitu laki-laki, Usia lebih dari 30, konsumsi alkohol, dan Operasi atau trauma otak sebelumnya (4).

PATOFISIOLOGI

Patofisiologi CH kompleks dan masih belum sepenuhnya dipahami. CH ditandai sebagai penyakit neurovaskular di mana aktivasi hipotalamus dan refleksi trigeminal-otonom sangat penting untuk memahami manifestasi CH.

Aktivasi hipotalamus

Periodisitas sirkadian dan sirkannual yang khas dari serangan CH dan gejala otonom yang menyertai melibatkan keterlibatan hipotalamus dalam gangguan tersebut. Jam biologis, yang menentukan periodisitas banyak fungsi fisiologis, terletak di nukleus suprachiasmatic di hipotalamus. Selain itu, hipotalamus mengontrol sistem saraf otonom; oleh

karena itu, disfungsi hipotalamus mungkin dapat menjelaskan periodisitas yang diamati dari serangan CH dan gejala otonom yang menyertainya. Selain itu, hipotalamus anterior, tempat nukleus suprachiasmatic, membesar pada pasien CH dibandingkan dengan kontrol. Studi pencitraan telah mengkonfirmasi peran hipotalamus dalam serangan CH, karena aktivasi materi abu-abu hipotalamus ipsilateral terjadi selama serangan yang diinduksi dan spontan. Apakah hipotalamus bertanggung jawab untuk memulai serangan, atau aktivasinya merupakan konsekuensi dari mekanisme lain, masih belum diketahui. Sementara aktivasi batang otak (bukan hipotalamus) awalnya diamati selama serangan migrain, pencitraan resonansi magnetik fungsional resolusi tinggi juga telah mengkonfirmasi terjadinya aktivasi hipotalamus selama serangan migrain. (5–8)

Refleks trigeminootonom

Tonus pembuluh darah kranial diatur oleh sistem trigeminovaskular, parasimpatis, dan simpatis. Lengan aferen refleksi otonom trigeminal mengandung neuron dari saraf trigeminal, yang berkumpul di trigeminal ganglion (TG) dan berproyeksi ke kompleks trigeminoservikal. Dari kompleks trigeminoservikal, informasi sensorik diteruskan ke otak untuk integrasi dan akhirnya persepsi. Selain itu, dihasilkan aktivasi refleksi eferen dari nukleus salivatorius superior, yang menghasilkan gejala otonom kranial yang terkait dengan CH. Neuron dari sinapsis nukleus salivatorius superior di ganglion sphenopalatina (SPG) dan saraf wajah masing-masing memiliki proyeksi yang bertindak sebagai efektor parasimpatis. Karena SPG memiliki proyeksi ke pembuluh darah tengkorak, kelenjar lakrimal, kelenjar hidung, kelenjar palatine, dan kelenjar faring, aktivasi SPG menghasilkan vasodilatasi dan aliran keluar tengkorak, (9,10) keduanya berasosiasi dengan CH. Seperti CH, keterlibatan jalur trigeminal dan parasimpatis dan perubahan vaskular terkait serangan terjadi selama serangan migrain. (9)

Pelepasan neuropeptida

Penderita yang mengalami serangan CH spontan mengalami peningkatan kadar cranial neuropeptides calcitonin gene-related peptide (CGRP), polipeptida usus vasoaktif (VIP), dan peptida pengaktif adenilat siklase hipofisis (ADCYAP1/PACAP) (11). VIP, PACAP, dan CGRP semuanya bersifat vasoaktif dan dengan demikian dapat berkontribusi pada komponen neurovaskular CH. CGRP dan PACAP hadir di TG, SPG, dan lamina nukleus trigeminal caudalis (TNC), konstituen dari kompleks trigeminoservikal. VIP juga hadir di SPG, yang konsisten dengan perannya sebagai neurotransmitter parasimpatis. Karena rasa sakit yang luar biasa terkait dengan CH, nosisepsi yang berubah telah diusulkan sebagai mekanisme yang berkontribusi pada CH. Untuk mendukung hal ini, penerapan CGRP ke neuron lamina II-IV TNC, seperti yang akan terjadi dari stimulasi TG, mempercepat penembakan neuron dan menurunkan ambang arus untuk memunculkan kereta lonjakan. Ini menunjukkan bahwa ambang stimulus yang lebih rendah dapat mengaktifkan TNC di hadapan CGRP, menghasilkan rangsangan yang biasanya tidak berbahaya disebarkan dan dianggap sebagai rasa sakit. Selanjutnya, PACAP memunculkan pelepasan CGRP yang meningkat secara signifikan di lamina I/II TNC ($p < 0,01$), tetapi tidak di TG atau dura mater, sehingga berkontribusi pada penyebaran nyeri di CH (5).

Peradangan neurogenik

Mekanisme lain yang dihipotesiskan untuk mendasari CH melibatkan peradangan neurogenik. Sebelumnya, CH diusulkan terjadi karena peradangan berulang pada sinus kavernosus. Temuan patologis pada phlebography orbital konsisten dengan ini; namun, temuan ini tidak eksklusif untuk CH dan saat ini terdapat sedikit bukti yang mendukung hipotesis ini. Pada tikus, stimulasi listrik dari TG menghasilkan pelepasan CGRP, degranulasi sel mast, ekstrasvasi protein plasma dan vakuolasi pada sel endotel venula post-kapiler, yang semuanya konsisten dengan peradangan neurogenik (12). Selain peran CGRP sebagai vasodilator, ia juga memodulasi pelepasan sitokin dari sel glial satelit, yang mengelilingi TG, menghasilkan peningkatan sekresi interleukin 1 beta (IL-1 β) misalnya. Umpan balik positif antara glia, TG, dan peradangan neurogenik dapat berkontribusi pada patofisiologi CH. In vitro, pra-perawatan neuron trigeminal dengan IL-1 β meningkatkan pelepasan CGRP dari neuron setelah stimulasi, menunjukkan mekanisme untuk eksitasi silang ini dan nyeri yang diucapkan pada CH (12–15).

MANIFESTASI KLINIS

Rasa sakit dapat dianggap timbul dari sinus atau dari gigi, dan pasien sering datang ke otolaryngologist atau dokter gigi untuk alasan ini. Kualitas rasa sakitnya parah, intens, tajam, dan terbakar serta biasanya digambarkan lebih buruk daripada melahirkan. Serangan umumnya meningkat dengan cepat dalam intensitas yang mengakibatkan rasa sakit yang parah, yang menghilang dalam jangka waktu yang sama, dengan serangan dan resolusi serangan yang jelas. Serangan benar-benar sepihak, namun, terkadang serangan dapat berpindah sisi dalam pertarungan yang sama (14%), atau pergeseran sisi dapat terjadi dari satu pertarungan ke pertarungan lainnya (18%) (16).

Tanpa pengobatan, serangan *cluster headache* dapat berlangsung dari 15 menit sampai 3 jam, dengan durasi rata-rata 45-90 menit. Selama serangan, pasien mengalami gejala otonom kranial, yang meliputi lakrimasi, mata merah, ketidaknyamanan mata seperti grittiness, ptosis, hidung tersumbat, rhinorrhea, aural fullness, pembengkakan tenggorokan, dan pembilasan. Gejala otonom kranial ini muncul pada ipsilateral terhadap rasa sakit dan diduga karena aktivasi parasimpatis (16).

DIAGNOSIS

Klasifikasi Internasional Gangguan Sakit Kepala (ICHD-3 beta) mendefinisikan sakit kepala klaster sebagai sakit kepala unilateral yang terjadi dalam serangan berdurasi 15-180 menit dan umumnya terlokalisasi di dalam atau di atas orbit (panel). Serangan ini disertai dengan setidaknya satu gejala otonom (misalnya, oedema kelopak mata, atau dahi dan keringat di wajah) yang terjadi ipsilateral terhadap sisi nyeri atau rasa gelisah atau gelisah. Frekuensi serangan berkisar antara satu serangan setiap dua hari sekali hingga delapan serangan dalam sehari. Jika episode tersebut tidak sembuh dalam waktu 12 bulan, penyakit ini diklasifikasikan sebagai sakit kepala cluster kronis. Bentuk kronis biasanya berkembang dari bentuk episodik (3).

Tabel 1. Kriteria Diagnosis *Cluster headache*. Menurut International Classification of Headache Disorders (ICHD-3) (17).

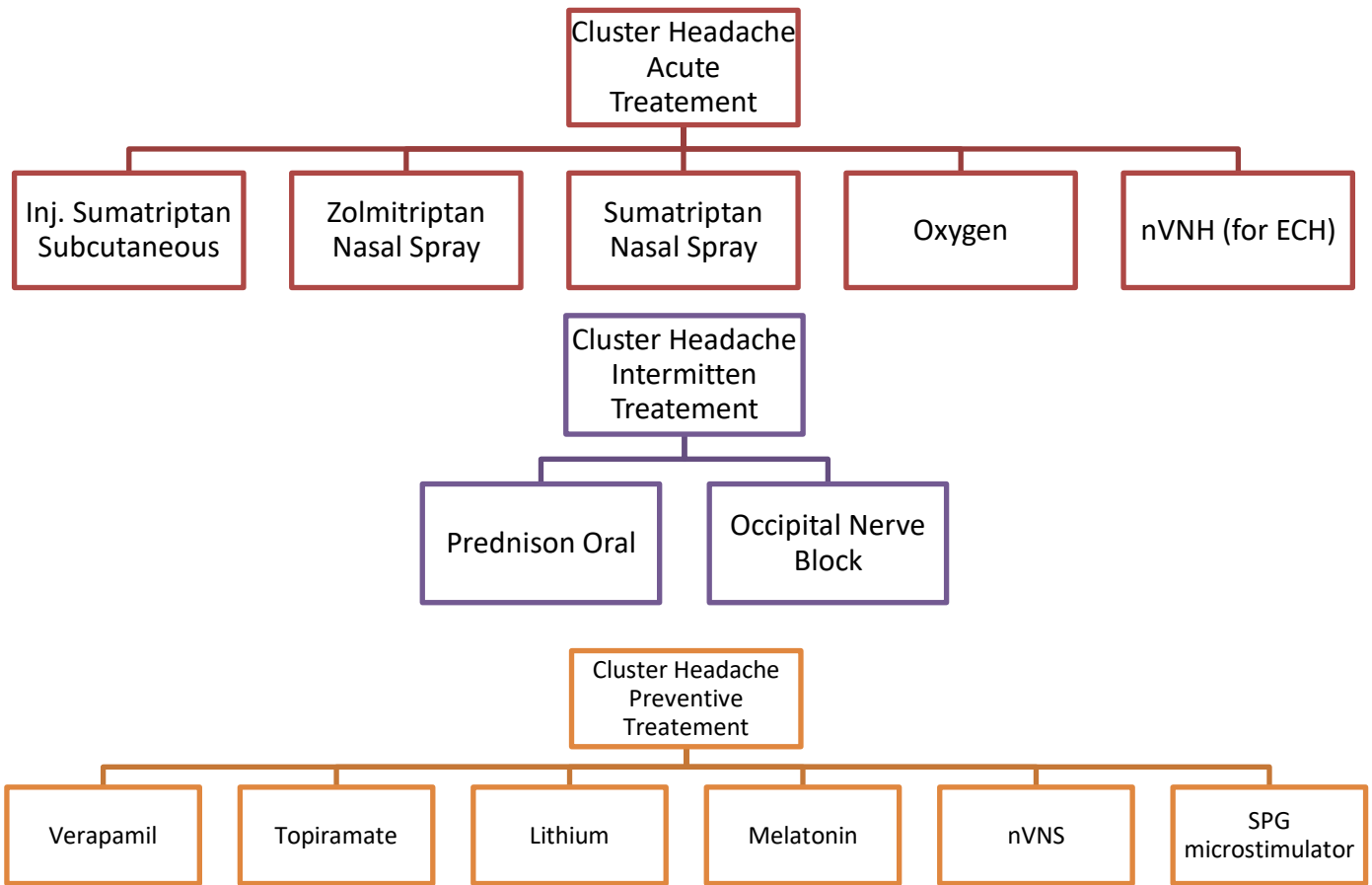
Kriteria Diagnosis <i>Cluster headache</i> menurut ICHD-3
Cluster headache
A. Setidaknya lima serangan yang memenuhi kriteria
B. Nyeri orbital, supraorbital, dan/atau temporal unilateral yang parah atau sangat parah yang berlangsung 15-180 menit (bila tidak diobati)
C. Salah satu atau kedua hal berikut: <ol style="list-style-type: none"> 1. Setidaknya satu dari gejala atau tanda berikut, ipsilateral dari sakit kepala: <ol style="list-style-type: none"> a. Injeksi konjungtiva dan/atau lakrimasi b. Hidung tersumbat dan/atau rinore c. Edema kelopak mata d. Dahi dan wajah berkeringat e. Dahi dan wajah memerah f. Sensasi penuh di telinga g. Miosis dan/atau ptosis 2. Perasaan gelisah atau agitasi
D. Serangan memiliki frekuensi antara satu setiap hari dan 8/hari selama lebih dari separuh waktu gangguan aktif
E. Tidak lebih baik dijelaskan oleh diagnosis ICHD-3 lainnya
Cluster headache episodik: Serangan <i>cluster headache</i> terjadi dalam periode yang berlangsung dari 7 hari sampai 1 tahun, dipisahkan oleh periode bebas rasa sakit yang berlangsung setidaknya 3 bulan tanpa pengobatan pencegahan
A. Serangan yang memenuhi kriteria <i>cluster headache</i> dan terjadi dalam serangan (periode cluster)
B. Setidaknya dua periode cluster berlangsung dari 7 hari sampai 1 tahun (bila tidak diobati) dan dipisahkan oleh periode remisi bebas nyeri >3 bulan
Cluster headache kronis: Serangan <i>cluster headache</i> terjadi selama >1 tahun tanpa remisi, atau dengan periode remisi yang berlangsung <3 bulan tanpa pengobatan pencegahan
A. Serangan yang memenuhi kriteria sakit kepala cluster dan kriteria B dibawah ini
B. Terjadi tanpa masa remisi, atau dengan remisi yang berlangsung < 3 bulan setidaknya selama 1 tahun.

Sakit kepala cluster sering dikaitkan dengan komorbiditas psikiatri, yang secara substansial dapat meningkatkan beban penyakit dan kompleksitas pengobatannya. Depresi, kecemasan, dan perilaku agresif adalah beberapa komorbiditas psikiatri yang paling sering diamati (3)

PEMERIKSAAN KHUSUS

Diagnosis sakit kepala cluster didasarkan pada sejarah dan pemeriksaan kesehatan Tes laboratorium. Penggunaan Radiologi juga sangat membantu, meskipun tidak menyingkirkan kemungkinan diagnostik penyebab sakit kepala lainnya. CT scan kepala atau MRI dengan kontras jika perlu defisit neurologis didiagnosis atau tidak diobati sudah 3 bulan membaik dan gejala semakin parah. Studi pencitraan pada CH juga melibatkan area otak lain yang umumnya terkait dengan matriks nyeri (3).

Studi MRI telah melaporkan perubahan materi abu-abu dan putih pada sakit kepala Cluster yang serupa dengan yang ditemukan pada migrain. Studi pencitraan PET pada provokasi nitroglicerine atau CH spontan telah menemukan aktivasi pada materi abu-abu hipotalamus posterior. Studi SPECT Xe-133 menunjukkan perbedaan aliran darah otak di daerah sensorimotor primer kontralateral dan daerah thalamus.



Gambar 2. Tatalaksana Cluster headache (20).

Sebuah studi FDG-PET menunjukkan peningkatan metabolisme di ACC perifer, korteks cingulate posterior, OFC, nukleus accumbens, korteks prefrontal ventrolateral, korteks prefrontal dorsolateral, dan korteks temporal serta penurunan metabolisme di daerah otak kecil (18).

TATA LAKSANA

Terapi migrain dan CH meliputi terapi akut untuk menghentikan serangan tunggal, dan terapi preventif untuk mengurangi frekuensi serangan, durasi dan tingkat keparahan serta penggunaan obat sakit kepala akut (19).

Terapi akut

Serangan CH berespon baik terhadap terapi akut dengan triptan. Rute pemberian oral biasanya tidak direkomendasikan pada CH, karena efeknya yang tertunda dibandingkan dengan pemberian subkutan atau intranasal. Di sisi lain, asetaminofen dan obat antiinflamasi nonsteroid hanya digunakan dalam terapi migrain akut dan bukan pada CH. Mekanisme patofisiologis bersama seperti yang diulas di bagian sebelumnya dapat menjelaskan kemanjuran triptan pada kedua penyakit. Terakhir, pada pasien yang terkena CH, ketika oksigen dan triptan tidak efektif, lidokain intranasal (disempatkan ke lubang hidung ipsilateral) harus dipertimbangkan. Uji klinis memberikan data yang bertentangan tentang kemanjurannya pada migrain. Secara bersama-sama, yang sebelumnya menunjukkan bahwa,

meskipun dengan rute pemberian yang berbeda (untuk triptan) dan tingkat respons (untuk inhalasi oksigen), migrain dan CH berbagi respons terhadap beberapa strategi akut (lihat Tabel 2) (19).

Tabel 2. Khasiat terapi akut pada migrain dan sakit kepala cluster (19).

	Migrain	Sakit Kepala Cluster
NSAID	Efektif	Tidak efektif
Triptan	rute pemberian oral	Sumatriptan subkutan/sumatriptan intranasal atau zolmitriptan efektif
Oksigen Inhalasi	Efektif pada sekitar 46% pasien	Efektif: sekitar dua pertiga pasien
Lidokain intranasal	Data yang bertentangan	Efektif

Naratriptan

Injeksi sumatriptan subkutan dilaporkan efektif dalam pengobatan akut cluster headache. Efektivitasnya dalam hal ini telah dibuktikan di Jepang. Oksigen murni yang diberikan melalui selang samping masker wajah dengan kecepatan 7 L/menit selama 15 menit juga telah dilaporkan bermanfaat. Di sisi lain, di antara penghambat saluran kalsium, verapamil (360 mg/hari) telah terbukti memiliki efek profilaksis di luar negeri. Namun, efek buruk dari konduksi jantung yang tertunda menyebabkan bradikardia dan gagal jantung menjadi perhatian. Ergotamin tartrat (1-2 mg) diminum sebelum tidur mungkin efektif sebagai profilaksis). Civamide (analog

struktural dari capsaicin) semprotan hidung juga telah dilaporkan efektif di luar negeri, tetapi tidak ada uji klinis yang dilakukan di Jepang. Kortikosteroid juga dianggap efektif, tetapi bukti yang jelas masih kurang. Selain itu, pengobatan ini tidak selalu efektif untuk semua pasien dan mungkin memiliki efek samping. Dengan cara ini, beberapa terapi efektif untuk mencegah *cluster headache*. Naratriptan, agonis 5-hydroxytryptamine_{1B/D} (5-HT_{1B/D}), tampaknya efektif sebagai farmakoterapi untuk migrain. Naratriptan juga telah dilaporkan mengurangi frekuensi *cluster headache* (21).

Terapi oksigen

Oksigen adalah pengobatan akut untuk CH dan merupakan pengobatan lini pertama bersama dengan triptan yang dapat disuntikkan. Ini pertama kali digunakan secara efektif oleh Horton. Mekanisme aksi oksigen dalam CH tidak sepenuhnya dipahami. Telah ditunjukkan bahwa oksigen memiliki efek penghambatan langsung pada serabut parasimpatis kranial. Terapi oksigen tidak berpengaruh pada aktivasi aferen trigeminal sebagai respons terhadap stimulasi struktur dural. tampaknya oksigen bertindak sebagai neuromodulator yang mempengaruhi tingkat neurotransmitter dan bekerja melalui penonaktifan busur refleksi trigemino-otonom. Menghirup oksigen murni melalui masker wajah nonbreathing, dengan laju aliran minimal 7 L/menit, secara efektif menghentikan serangan CH. Rozen menerbitkan serangkaian kasus dari tiga pasien yang refrakter terhadap inhalasi oksigen pada laju aliran rendah (7-10 L/menit). Oksigen aliran tinggi (14-15 L/mnt) dicoba yang menghasilkan pereda sakit kepala total pada dua dari tiga pasien, dengan pasien ketiga mengalami 70%-100% pereda. Cohen et al membandingkan oksigen 100% aliran tinggi (12 L/mnt) dengan udara dalam uji silang *double-blind*, acak, terkontrol plasebo. Pada 78% dari serangan, pasien dengan CH mengalami kebebasan dari rasa sakit atau pereda yang adekuat pada 15 menit ketika mereka diobati dengan oksigen aliran tinggi, sementara hanya 20% memiliki respon yang sama terhadap plasebo. Pengobatan oksigen hiperbarik sebagai pengobatan akut tampaknya memiliki efek yang kecil. Dalam studi crossover double-blind terkontrol plasebo yang melibatkan 16 pasien dengan CH, dua sesi oksigen hiperbarik tidak lebih efektif daripada dua perawatan palsu dalam mengganggu periode CH. Efek tersebut diduga disebabkan oleh kondisi hiperbarik itu sendiri, atau oleh efek plasebo yang nyata. Tinjauan Cochrane menyimpulkan bahwa tidak cukup bukti untuk menetapkan efek pengobatan oksigen hiperbarik sebagai pengobatan untuk serangan CH akut atau sebagai profilaksis (2).

Terapi pencegahan

Kategori obat yang berbeda efektif dalam pengobatan profilaksis pasien yang terkena episodik atau CCH, meskipun, tidak seperti migrain, beberapa uji klinis acak telah dilakukan. Kesamaan dan perbedaan terapi pencegahan migrain dan CH dirangkum dalam Tabel 3 (19).

Verapamil

Cara kerja verapamil yang tepat pada CH tidak diketahui tetapi diperkirakan disebabkan oleh efek pada saluran Ca²⁺ yang diaktifkan tegangan rendah (tipe T) atau tegangan tinggi (L-, N-, P-, Q-type) di hipotalamus. Bukti kemanjurannya dalam CH muncul dari beberapa studi terbuka dan uji coba terkontrol plasebo acak, memberikan tingkat bukti kelas C.

Namun demikian, hal itu dianggap andalan pengobatan profilaksis untuk CH sesuai pedoman Eropa. Leone et al melakukan penelitian acak tersamar ganda, terkontrol plasebo yang melibatkan 30 pasien (15 menerima verapamil 120 mg qid dan 15 menerima plasebo). Penurunan frekuensi serangan yang signifikan ditemukan pada kelompok verapamil. Bussone et al menemukan verapamil sama efektifnya dengan lithium untuk pencegahan CH kronis, tetapi verapamil memiliki onset kerja yang lebih cepat. Dosis mulai dari 240 mg/hari hingga 960 mg/hari digunakan sebagai pengobatan pilihan untuk CH episodik dan kronis. Pasien biasanya dimulai dengan 80 mg tiga kali sehari setelah elektrokardiogram dasar (EKG), dan setelah itu, dosis harian total meningkat dengan penambahan 80 mg setiap 10-14 hari.

Tabel 3. kemanjuran terapi pencegahan pada migrain dan sakit kepala cluster (19)

	Migrain	Sakit Kepala Cluster
Verapamil	Efektif	Efektif dalam dosis tinggi (360 hingga 960 mg)
Litium	Tidak ada RCT besar; tidak efektif dalam uji coba kecil; petunjuk kemanjuran dalam "siklus migrain"	Efektif
Steroid	Mengurangi kekambuhan serangan pada pasien yang datang ke keadaan darurat departemen	Efektif (dosis biasa \geq 40 mg)
Antiepilepsi narkoba	Efektif	Petunjuk kemanjuran dalam studi terbuka tidak terkontrol, tidak dikonfirmasi oleh RCT.
blokade GON	Efektif pada migrain kronis	Efektif
Melatonin	3 mg per hari efektif	10 mg per hari efektif

EKG dilakukan sebelum setiap kenaikan. Beberapa pasien dengan CH bahkan mungkin membutuhkan dosis harian yang tidak biasa dan sangat tinggi dari 720 mg menjadi 1.200 mg, yang setidaknya dua kali dosis yang digunakan pada gangguan kardiovaskular. Pemantauan rutin dengan EKG diperlukan dengan penggunaan verapamil dan bahkan lebih penting dengan penggunaan dosis yang lebih tinggi. Lanteri-Minet et al mengidentifikasi 29 pasien yang diobati dengan verapamil dosis sangat tinggi (720 mg/hari) untuk CH, yang mewakili 14,8% pasien dengan CH yang dirawat di dua pusat yang mewakili pusat tersier sakit kepala Prancis. Perubahan EKG ditemukan pada sebelas (38%) pasien: bradikardia (detak jantung 60 bpm) pada tujuh pasien, blok jantung derajat pertama (interval PR 0,2 detik) pada dua pasien, blok jantung derajat dua pada satu pasien, dan blok jantung derajat tiga pada satu pasien (2).

Kortikosteroid

Kemanjuran kortikosteroid sebagai terapi transisi jangka pendek telah ditunjukkan dalam studi label terbuka dan studi kasus, tetapi tidak ada uji coba terkontrol secara metodologis atau berskala besar. Manfaatnya, sekali lagi, pertama kali dicatat oleh Horton. Tidak sepenuhnya dipahami bagaimana kortikosteroid bekerja pada CH. Pemberian kortikosteroid

telah ditemukan secara signifikan menurunkan kadar plasma CGRP dan meningkatkan ekskresi urin nokturnal dari 6-sulfatoxymelatonin – metabolit melatonin yang stabil. Antonaci et al merawat 13 pasien CH dengan metilprednisolon intravena dengan dosis 30 mg/kg. Dalam semua kasus, serangan berhenti setelah pemberian metilprednisolon dan tidak berulang selama 2 hari. Ada perbedaan yang signifikan antara rata-rata frekuensi serangan harian selama 7 hari sebelum pemberian metilprednisolon dan periode 7 hari setelah pengobatan. Studi label terbuka terbesar yang melibatkan 77 pasien melaporkan pemulihan yang signifikan dari CH pada 77% pasien dan pemulihan parsial pada 12% lebih lanjut. Sebuah percobaan prospektif, acak, tersamar ganda, terkontrol plasebo, untuk menilai apakah prednison oral yang ditambahkan ke verapamil agen lini pertama membantu mengurangi jumlah dan intensitas serangan CH pada awal episode CH dibandingkan dengan monoterapi dengan verapamil, saat ini sedang berlangsung di delapan pusat Jerman (German Clinical Trials Register DRKS00004716). Meskipun kurangnya bukti kelas I, pengalaman klinis dan kesimpulan peneliti menunjukkan manfaat yang jelas untuk kortikosteroid di CH. Pemberian agen profilaksis lain untuk CH secara bersamaan dianjurkan karena serangan sering kambuh ketika dosis kortikosteroid diturunkan secara bertahap (2).

PROGNOSIS

Riwayat sakit kepala kluster sulit diprediksi. Pada pasien dengan ECH awal, 13% selanjutnya dapat berkembang menjadi CCH. Sebaliknya, 33% pasien dengan CCH awal dapat berubah menjadi pola episodik selama gangguan tersebut. Secara anekdot, cluster sakit kepala cenderung mereda dengan usia dengan serangan yang lebih jarang dan periode remisi yang lebih lama di antara serangan (3).

KESIMPULAN

Sakit kepala cluster (CH) adalah sindrom sakit kepala primer yang jarang dan sangat menyakitkan, dengan perkiraan prevalensi populasi hanya 0,12%. Kondisi ini dapat bersifat episodik (ECH), berlangsung selama 7 hari hingga satu tahun. Sebuah pernyataan konsensus dari Federasi Sakit Kepala Eropa mendefinisikan CCH refraktori sebagai CCH dengan setidaknya tiga serangan parah per minggu, meskipun setidaknya tiga percobaan berturut-turut dari perawatan pencegahan yang memadai telah diuji dan ditangani dengan pengobatan akut dan preventif. Inhalasi oksigen dan sumatriptan subkutan adalah dua pilihan terapi akut yang paling efektif untuk penderita CH. Beberapa obat pencegahan juga tersedia dan yang paling efektif adalah verapamil. Namun, sebagian besar agen ini tidak didukung oleh bukti klinis yang kuat. Pada beberapa pasien, pilihan ini bisa jadi tidak efektif, terutama pada mereka yang mengalami CH kronis. Prosedur bedah untuk bentuk gangguan refraktori kronis kemudian harus dipertimbangkan.

DAFTAR PUSTAKA

- Schenck LAM, Andrasik F. Behavioral and psychological aspects of cluster headache: An overview. *Neurological Sciences*. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2019.
- Gooriah R, Buture A, Ahmed F. Evidence-based treatments for cluster headache. Vol. 11, *Therapeutics and Clinical Risk Management*. Dove Medical Press Ltd.; 2015. p. 1687–96.
- Hoffmann J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. Vol. 17, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 75–83.
- Sharon A. Kandel 1 PM 2. Cluster Headache. StatPearls Publishing; 2022.
- Gibson KF, Santos A dos, Lund N, Jensen R, Stylianou IM. Genetics of cluster headache. *Cephalalgia*; 2019. Sep 1;39(10):1298–312.
- Schulte LH, Allers A, May A. Hypothalamus as a mediator of chronic migraine: Evidence from high-resolution fMRI. *Neurology [Internet]*; 2017. May 23 [cited 2023 Jan 9];88(21):2011–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28446645/>
- Sprenger T, Boecker H, Tolle TR, Bussone G, May A, Leone M. Specific hypothalamic activation during a spontaneous cluster headache attack. *Neurology [Internet]*. 2004 Feb 10 [cited 2023 Jan 9];62(3):516–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14872051/>
- Arkink EB, Schmitz N, Schoonman GG, van Vliet JA, Haan J, van Buchem MA, et al. The anterior hypothalamus in cluster headache. *Cephalalgia [Internet]*. 2017 Oct 1 [cited 2023 Jan 9];37(11):1039–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27530226/>
- Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. *Ann Indian Acad Neurol [Internet]*. 2012 Aug [cited 2023 Jan 9];15(5):15. Available from: <https://www.annalsofian.org/article.asp?issn=0972-2327;year=2012;volume=15;issue=5;page=15;epage=22;aulast=Goadsby>
- Tepper SJ, Caparso A. Sphenopalatine Ganglion (SPG): Stimulation Mechanism, Safety, and Efficacy. *Headache*; 2017 Apr 1;57:14–28.
- Tuka B, Szabó N, Tóth E, Kincses ZT, Párdutz Á, Szok D, et al. Release of PACAP-38 in episodic cluster headache patients - An exploratory study. *Journal of Headache and Pain [Internet]*; 2016. Jul 30 [cited 2023 Jan 9];17(1):1–7. Available from: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-016-0660-7>
- Csati A, Tajti J, Tuka B, Edvinsson L, Warfvinge K. Calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human sphenopalatine ganglion -- interaction with the sensory system. *Brain Res [Internet]*; 2012. Jan 30 [cited 2023 Jan 9];1435:29–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22208649/>
- Hannerz J. Orbital phlebography and signs of inflammation in episodic and chronic cluster headache. *Headache [Internet]*; 1991. [cited 2023 Jan 9];31(8):540–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1720429/>
- Remahl IN, Waldenlind E, Bratt J, Ekbom K. Cluster headache is not associated with signs of a systemic inflammation. *Headache [Internet]*; 2000. [cited 2023 Jan 9];40(4):276–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10759931/>
- Capuano A, de Corato A, Lisi L, Tringali G, Navarra P, dello Russo C. Proinflammatory-activated trigeminal

- satellite cells promote neuronal sensitization: relevance for migraine pathology. *Mol Pain* [Internet]; 2009. Aug 6 [cited 2023 Jan 9];5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19660121/>
16. Gosalia H, Wei DY, Goadsby PJ. *Medical Research*; 2022.
 17. Schor LI, Pearson SM, Shapiro RE, Zhang W, Miao H, Burish MJ. Cluster headache epidemiology including pediatric onset, sex, and ICHD criteria: Results from the International Cluster Headache Questionnaire. *Headache*; 2021. Nov 1;61(10):1511–20.
 18. Buture A, Gooriah R, Nimeri R, Ahmed F. Current understanding on pain mechanism in migraine and cluster headache. Vol. 6, *Anesthesiology and Pain Medicine*. Kowsar Medical Institute; 2016.
 19. Vollesen AL, Benemei S, Cortese F, Labastida-Ramírez A, Marchese F, Pellesi L, et al. Migraine and cluster headache - the common link. Vol. 19, *The journal of headache and pain*; 2018. p. 89.
 20. Tfelt-Hansen PC, Jensen RH. *Management of Cluster Headache*.
 21. Ito Y, Mitsufuji T, Asano Y, Shimazu T, Kato Y, Tanahashi N, et al. Naratriptan in the prophylactic treatment of cluster headache. Vol. 56, *Internal Medicine*. Japanese Society of Internal Medicine; 2017. p. 2579–82.