

KADAR SUBSTANSI P SERUM TINGGI SEBAGAI FAKTOR RISIKO CHRONIC TENSION TYPE HEADACHE PADA MAHASISWA FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS UDAYANA

HIGH SUBSTANCE P SERUM LEVELS AS RISK FACTOR FOR CHRONIC TENSION TYPE
HEADACHE AMONG MEDICAL STUDENT FACULTY OF MEDICINE UDAYANA UNIVERSITY

Daniel Siagian,* I Made Oka Adnyana,* I Putu Eka Widyadharm*

ABSTRACT

Introduction: Several studies revealed that serum substance P (SP) levels increase in people with headache, particularly chronic tension-type headache (CTTH). One of the examples of population at risk of CTTH is medical students because of their stressful academic load.

Aim: To determine whether high serum SP levels are the risk factors of CTTH among medical students.

Methods: A case-control study was conducted to medical students, aged 19 to 21, of the Faculty of Medicine, Udayana University from December 2018 to January 2019. Subjects were classified into case group (with CTTH) and control group (without CTTH). SP serum levels were measured on both groups. Analyses included univariate, bivariate with Fisher's test to calculate relative risk (RR), and multivariate logistic regression analysis.

Results: Sixty-two subjects, predominantly female (51.6%), were involved in this study. In the case group, most of the subjects had mild depression (71%), mild stress (93.5%), pericranial tenderness (61,3%), and elevated SP serum levels (83.9%). From the multivariate analysis, a high level of SP serum ($\geq 349,06\text{ng/L}$) was the risk factor of CTTH (adjusted Odds ratio 9.9; 95% CI 1.06-93.16). Besides that, other factors, for example, mild stress, mild anxiety, mild depression, pericranial tenderness, and sleep disturbances, were related to the prevalence of CTTH ($p=0.001$).

Discussion: This study concluded that high serum SP levels significantly increased the risk of CTTH occurrence among medical students.

Keywords: Chronic tension-type headache (CTTH), medical student, SP serum levels

ABSTRAK

Pendahuluan: Beberapa penelitian menunjukkan kadar substansi P (SP) serum meningkat pada penderita *chronic tension type headache* (CTTH). Salah satu populasi yang rentan mengalami CTTH adalah mahasiswa kedokteran karena beban akademik relatif tinggi yang diduga berkaitan dengan stres psikologis.

Tujuan: Mengetahui apakah kadar SP serum merupakan salah satu faktor risiko CTTH pada mahasiswa kedokteran.

Metode: Studi kasus kontrol dilakukan terhadap mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Udayana berusia 19-21 tahun pada bulan Desember 2018 hingga Januari 2019. Subjek dikelompokkan ke dalam kelompok kasus (dengan CTTH) dan kontrol (tanpa CTTH), kemudian seluruhnya diperiksa kadar SP serum. Analisis data dilakukan secara univariat, bivariat dengan uji Fisher untuk menghitung risiko relatif (RR), dan analisis regresi logistik multivariat.

Hasil: Sebanyak 62 subjek yang mayoritas perempuan (51,6%) ikut serta dalam studi ini. Pada kelompok kasus, sebagian besar mengalami depresi ringan (71%), stres ringan (93,5%), nyeri tekan perikranial (61,3%), dan memiliki kadar SP serum yang tinggi (83,9%). Berdasarkan analisis multivariat, kadar SP serum tinggi ($\geq 349,06\text{ng/L}$) merupakan faktor risiko CTTH (*adjusted* rasio Odds 9,9; IK 95% 1,06-93,16). Selain itu, faktor depresi ringan, stres ringan, ansietas ringan, nyeri tekan perikranial, dan gangguan tidur masing-masing berhubungan dengan kejadian CTTH ($p=0,001$).

Diskusi: Kadar SP serum tinggi merupakan faktor risiko terjadinya CTTH pada populasi mahasiswa kedokteran.

Kata kunci: *Chronic tension type headache* (CTTH), mahasiswa kedokteran, substansi P

*Departemen/KSM Neurologi FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar. **Korespondensi:** okaadnyanadrps@yahoo.com.

PENDAHULUAN

Tension-type headache (TTH) merupakan nyeri kepala yang berlangsung selama beberapa menit hingga beberapa hari, nyeri dirasakan bilateral, menekan atau mengikat dengan intensitas ringan sampai sedang. Nyeri tidak bertambah pada aktivitas fisik rutin, tidak didapatkan mual dengan ada fotofobia dan atau fonofobia. TTH yang berlangsung

secara terus-menerus dapat berkembang menjadi kronis (*chronic TTH/CTTH*).¹

Prevalensi CTTH dalam satu tahun adalah sekitar 2,2% dari populasi secara umum, namun sebaran prevalensi tidak merata, yakni meningkat seiring tingkat pendidikan.² Hal tersebut relevan dengan mahasiswa yang merupakan kelompok berisiko tinggi mengalami CTTH. Lebih lanjut,

penderita CTTH melaporkan durasi absen bekerja jauh lebih lama dibandingkan TTH episodik (27,4 hari dibandingkan 8,9 hari), serta penurunan hari kerja efektif secara signifikan dibandingkan kelompok yang sama (20,4 hari dibandingkan 5 hari).²

Mahasiswa merupakan salah satu populasi yang rentan mengalami nyeri kepala, termasuk TTH, karena beban akademik relatif tinggi yang diduga berkaitan dengan stres psikologis.³ Kondisi ini seringkali dilaporkan sebagai alasan cukup tingginya prevalensi kecemasan dan kejadian TTH di kalangan mahasiswa kedokteran.⁴ Selain itu, gangguan pola tidur juga dapat memicu terjadinya CTTH.⁵

Kejadian nyeri kepala pada mahasiswa ternyata membawa dampak bagi kualitas hidup, presensi kuliah, dan prestasi belajarnya.³ Sebuah studi mengatakan lebih dari sepertiga mahasiswa (38,3%) tidak masuk kuliah dikarenakan nyeri kepala, dan pada akhirnya berpengaruh pada prestasi belajarnya.⁶

Timbulnya CTTH berkaitan dengan aktivasi sensitisasi perifer dan sensitisasi sentral. Proses tersebut dipengaruhi oleh neurotransmitter dan mediator inflamasi seperti SP, bradikinin, *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), 5-hidroksitriptamin, dan norepinefrin. Kondisi ini akan mengaktifkan nosiseptor perifer yang diikuti dengan sensitisasi sentral yang dapat berlanjut menjadi nyeri kronis akibat dari impuls nyeri yang terus-menerus dipersepsikan.⁷

Neurotransmitter seperti SP merupakan suatu *neuropeptide pain transmitter* yang berfungsi sebagai nosisepsi modulator, inflamasi neurogenik, dan menjadi suatu bagian integral pada perjalanan sistem saraf pusat dari stres psikologis. Jika timbul suatu stres psikis, maka SP akan dilepas sebagai respons terhadap stres atau depresi tersebut.⁸ Kadar SP yang diukur dari sirkulasi perifer pada penderita di hari tanpa nyeri kepala lebih tinggi dibandingkan pada kontrol.⁹

Data praklinis mendukung bahwa SP merupakan bagian penting dalam persepsi nyeri. Fungsi sensorik SP diduga terkait dengan transmisi informasi nyeri ke dalam sistem saraf pusat. SP dan glutamat merupakan neurotransmitter yang merespons

rangsangan nyeri pada aferen primer. SP dan neuropeptida sensorik lainnya dapat dilepaskan dari terminal perifer serabut saraf sensoris di kulit, otot, dan persendian.¹⁰

Hubungan antara kadar SP serum tinggi dengan CTTH memang telah dilakukan penelitian, namun hasilnya masih bervariasi.⁹ Selain itu, penelitian tentang CTTH pada populasi mahasiswa kedokteran belum banyak dilakukan, terutama di Indonesia.

TUJUAN

Mengetahui kadar SP serum pada mahasiswa kedokteran dengan CTTH dan faktor-faktor risiko yang memengaruhinya.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain kasus-kontrol terhadap mahasiswa kedokteran di kampus FK Universitas Udayana pada bulan Desember 2018 hingga Januari 2019. Kriteria inklusi adalah mahasiswa berusia 19-21 tahun, kooperatif, dan bersedia ikut dalam penelitian dengan menandatangani surat persetujuan (*informed consent*). Rentang usia tersebut dipilih sesuai dengan kelompok rentang umur mahasiswa kedokteran semester 1 hingga 6 yang sedang aktif menjalani perkuliahan preklinik. Kriteria eksklusi adalah subjek menggunakan obat-obatan (analgetik, antibiotik, obat kemoterapi), memiliki komorbid stres sedang-berat, ansietas sedang-berat, serta depresi sedang-berat.

Metode pengambilan sampel adalah *purposive sampling* yang selanjutnya dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok kasus (subjek dengan CTTH) dan kelompok kontrol (tanpa CTTH) dengan rasio 1:1. Diagnosis TTH ditegakkan berdasarkan Konsensus Nasional IV Kelompok Studi Nyeri Kepala PERDOSSI oleh dokter spesialis saraf,¹¹ yaitu nyeri kepala yang berlangsung beberapa menit sampai beberapa hari. Nyeri kepala bilateral menekan atau mengikat, tidak berdenyut. Intensitas ringan atau sedang, tidak bertambah dengan aktivitas rutin, tidak ada mual/muntah, tetapi mungkin terdapat fotofobia/fonofobia. Dinyatakan kronik bila nyeri kepala timbul ≥ 15 hari/bulan, berlangsung > 3 bulan (≥ 180 hari/tahun).

Pengukuran SP dari serum dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Depresi, ansietas, dan stres dievaluasi dan diukur menggunakan kuesioner *Depression Anxiety and Stress Scale-42* (DASS-42) yang telah dilakukan uji reabilitas dan validasi di Indonesia.¹² Nyeri tekan perikranial dinilai dengan *total tenderness score*. Nilai >8 poin dikategorikan sebagai TTH dengan nyeri tekan perikranial. Gangguan tidur menggunakan *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) dengan skor ≥ 5 dan <5 masing-masing dikategorikan sebagai kualitas tidur buruk dan baik secara berurutan.¹³

Penelitian ini disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana dengan nomor surat layak etik 37/UN14.2.2.VII.14/LP/2019. Analisis data menggunakan SPSS versi 20. Analisis deskriptif untuk menentukan karakteristik dasar subyek penelitian pada masing-masing kelompok. Hubungan antara kadar SP serum tinggi sebagai variabel bebas dengan CTTH sebagai variabel tergantung menggunakan analisis bivariat. Uji hipotesis yang digunakan adalah *Chi-square* dengan kemaknaan secara statistik ditentukan berdasarkan nilai p, yang dinyatakan bermakna bila $p < 0,05$. Ukuran kekuatan diketahui dengan nilai rasio Odds (RO) dan interval kepercayaan (IK) 95%. Analisis multivariat dilakukan untuk menentukan faktor risiko independen terhadap CTTH dengan metode regresi logistik. Variabel yang dimasukkan dalam analisis multivariat adalah variabel yang pada analisis bivariat didapatkan dengan nilai $p < 0,001$.

HASIL

Terdapat total 62 subjek penelitian yang masing-masing terdiri dari 31 orang pada kelompok kasus dan kontrol (Tabel 1). Komposisi jenis kelamin pada kedua kelompok relatif proporsional. Subjek kelompok kasus sebagian besar mengalami depresi ringan (71%), ansietas ringan (41,9%), stres ringan (93,5%), dan nyeri tekan perikranial (61,3%).

Kadar SP serum memiliki beberapa distribusi nilai normal, dengan nilai normal yang bervariasi. sehingga dilakukan metode statistik prosedur *receiver operating characteristic* (ROC) dan menilai *area under the curve* (AUC) untuk mengetahui

kemampuan akurasi pemeriksaan kadar SP serum pada subjek CTTH. Kurva ROC (Gambar 1) menunjukkan bahwa nilai SP memiliki nilai diagnostik yang cukup baik, karena kurva berada di atas garis 50%. Nilai AUC yang diperoleh dari metode ROC menunjukkan kekuatan diagnostik yang baik, yaitu 96,8% (IK 95% 0,933-1,004) dan $p < 0,001$.

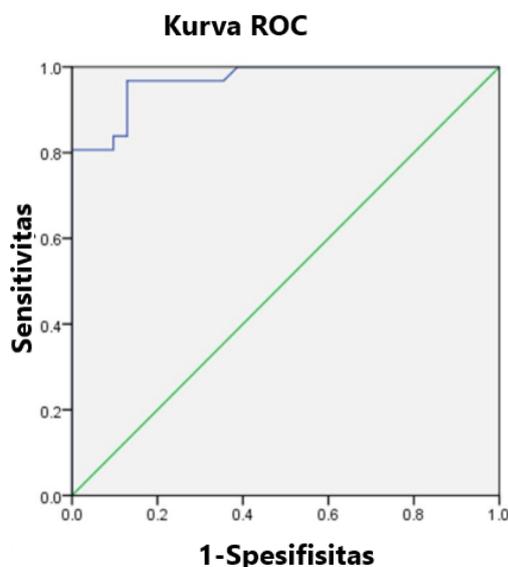
Hasil dari koordinat ROC menunjukkan bahwa ambang batas (*cut off*) SP $\geq 349,06$ ng/L yang dipakai pada penelitian ini memiliki sensitivitas 83,8% dan spesifisitas 87%. Subjek penelitian kemudian dikelompokkan SP tinggi ($\geq 349,06$ ng/L) berjumlah 30 orang (48,8%) dan kelompok SP tidak tinggi ($< 349,06$ ng/L) berjumlah 32 orang (51,6%) (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian (n=62)

Variabel	Kasus n (%)	Kontrol n (%)
Umur (tahun), Rerata\pmSD	19,74 \pm 0,723	19,25 \pm 0,82
Jenis Kelamin		
• Laki-laki	15 (50)	15 (50)
• Perempuan	16 (50)	16 (50)
Depresi Ringan		
• Ya	22 (71)	3 (9,7)
• Tidak	9 (29)	28 (90,3)
Ansietas Ringan		
• Ya	13 (41,9)	1 (3,2)
• Tidak	18 (58,1)	30 (96,8)
Stres Ringan		
• Ya	21 (67,7)	2 (6,5)
• Tidak	10 (32,3)	29 (93,5)
Gangguan Tidur		
• Ya	20 (64,5)	3 (9,7)
• Tidak	11 (35,5)	28 (90,3)
Nyeri Tekan Perikranial		
• Ya	19 (61,3)	0 (0)
• Tidak	12 (38,7)	31 (100)
Kadar SP		
• Tinggi ($\geq 349,06$ ng/L)	26 (83,9)	4 (12,9)
• Tidak tinggi ($< 349,06$ ng/L)	5 (16,1)	27 (87,1)

SD: standar deviasi; SP: substansi P.

Tabel 2 menunjukkan kadar SP serum tinggi secara signifikan meningkatkan risiko 35,1 kali mengalami CTTH (RO=35,1; IK 95% 8,47-145,33; $p < 0,001$). Di samping itu, faktor-faktor lain, seperti stres ringan, depresi ringan, ansietas ringan, nyeri



Gambar 2. Kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) terhadap Kadar Substansi P

tekan perikranial, dan gangguan tidur, juga memiliki hubungan yang bermakna dengan CTTH secara statistik ($p=0,001$). Selanjutnya, analisis multivariat dengan regresi logistik didapatkan adanya empat faktor risiko independen yang berpengaruh, yaitu kadar SP serum tinggi, stres ringan, depresi ringan, dan gangguan tidur (Tabel 2). Lebih lanjut, *adjusted* RO variabel kadar SP, stres ringan, depresi ringan, dan gangguan tidur berada di luar nilai IK karena rentang (*variance*) yang lebar. Hal ini diduga disebabkan karena variasi kadar SP yang tinggi pada sampel, serta adanya proporsi yang relatif rendah pada kadar SP tinggi, stres ringan, dan depresi ringan tanpa CTTH.

PEMBAHASAN

Penelitian ini mendapatkan rerata usia subjek adalah 19,74 tahun dengan proporsi laki-laki hampir sama dengan perempuan pada kedua kelompok. Berdasarkan kurva ROC, kadar SP serum tinggi pada penelitian ini didefinisikan jika $\geq 349,06\text{ng/L}$ yang ditemukan mayoritas pada kelompok kasus (83,9%). Kadar SP serum yang tinggi meningkatkan risiko subjek 35,1 kali untuk mengalami CTTH secara signifikan ($RO=35,100$; IK 95% 8,477-145,330; $p=0,001$). Kadar SP dilaporkan meningkat pada nyeri kepala sehingga berpotensi menjadi kandidat *biomarker* terhadap nyeri kepala kronis,

termasuk CTTH.¹⁴ Namun tidak disebutkan secara spesifik nilainya. Lebih lanjut, studi SP lebih banyak dilakukan pada penderita migren, dan relatif jarang diteliti pada penderita TTH maupun CTTH. Substansi P merupakan neuropeptida yang bekerja sebagai neurotransmitter dan sebagai neuromodulator. Hubungan antara kadar SP serum dengan CTTH belum banyak diketahui dan belum banyak yang melakukan penelitian hubungan kadar SP serum tinggi sebagai faktor risiko CTTH. Hal ini mungkin disebabkan karena sampai saat ini, belum ada metode tunggal yang dapat digunakan secara memuaskan untuk menilai kadar SP.¹⁵

Penelitian ini mendapatkan sebagian besar kelompok kasus merupakan subjek penderita CTTH mengalami depresi ringan (71%), ansietas ringan (41,9%), stres ringan (93,5%), dan nyeri tekan perikranial (61,3%). Lebih lanjut faktor-faktor ini beserta gangguan tidur, dan nyeri tekan perikranial bermakna secara statistik sebagai faktor risiko terhadap terjadinya CTTH ($p<0,05$). Hal ini sesuai dengan studi Blaauw dkk yang mendapatkan gangguan psikis tersebut dapat menyebabkan TTH ($RO=2,05$; IK 95% 1,61-2,61; $p<0,001$).¹⁶ Penelitian lain oleh Setiawan dkk di Bandung menunjukkan bahwa depresi meningkatkan risiko terjadinya TTH kronik ($RO=22,815$; IK 95% 5,509-94,478).¹⁷

Individu yang rentan dengan gangguan psikis mempunyai kecenderungan terjadi peningkatan kadar glutamat melalui reseptor n-metil-d-aspartat (NMDA). Stimulus pada reseptor NMDA mengaktifkan NFkB, yang menyebabkan transkripsi iNOS dan COX-2, serta enzim-enzim lainnya. Kadar nitrit oksida (NO) yang tinggi menyebabkan vasodilatasi struktur intrakranial, seperti sinus sagitalis superior. Hal ini menimbulkan nyeri akibat terangsangnya daerah nyeri seperti duramater.¹⁸

Pada penelitian ini, subjek dengan depresi ringan memiliki risiko lebih tinggi mengalami CTTH daripada tanpa depresi ringan ($RO=22,82$; IK 95% 0,003-0,479; $p=0,001$). Seseorang yang depresi akan lebih mudah mengalami nyeri kepala, peningkatan skala nyeri kepalanya, dan akhirnya akan menimbulkan disabilitas.¹⁹ CTTH juga

Tabel 2. Analisis Bivariat Faktor-faktor yang Berhubungan dengan CTTH (n=62)

Variabel	CTTH (+) n (%)	CTTH (-) n (%)	RO (IK 95%)	p*	Adjusted RO (IK 95%)
Kadar SP					
• Tinggi	26 (83,9)	4 (12,9)	35,1	<0,001	9,9 (1,06-93,16)
• Tidak tinggi	5 (16,1)	27 (87,1)	(8,47-145,33)		
Stres Ringan					
• Ya	21 (67,7)	2 (6,5)	30,45	0,001	61,9 (3,40-1128,7)
• Tidak	10 (32,3)	29 (93,5)	(6,03 – 153,67)		
Depresi Ringan					
• Ya	22 (71)	3 (9,7)	22,82	0,001	26,3 (2,09-332,04)
• Tidak	9 (29)	28 (90,3)	(5,51 – 94,48)		
Ansietas Ringan					
• Ya	13 (41,9)	1 (3,2)	21,67	0,001	2,48 (1,67-3,67)
• Tidak	18 (58,1)	30 (96,8)	(2,61 – 179,82)		
Nyeri Tekan Perikranial					
• Ya	19 (61,3)	0 (0)	3,58	0,001	3,1 (2,09-97,4)
• Tidak	12 (38,7)	31 (100)	(2,22 – 5,79)		
Gangguan Tidur					
• Ya	20 (64,5)	3 (9,7)	16,97	0,001	3,08 (1,82-5,21)
• Tidak	11 (35,5)	28 (90,3)	(4,19 – 68,79)		

*Uji *Chi-square*; CTTH: *chronic tension-type headache*; RO: rasio Odds; IK: interval kepercayaan.

meningkatkan risiko terjadinya depresi secara bermakna, sehingga kedua variabel tersebut membentuk siklus berkesinambungan.¹⁹ Hubungan bermakna juga dijumpai antara faktor ansietas ringan dengan CTTH pada subjek penelitian ini (RO=21,67; IK 95% 2,61-179,83; p=0,001). Hal ini sesuai dengan penelitian Yasa dkk di Denpasar, bahwa ansietas berkorelasi positif dengan TTH pada mahasiswa kedokteran (p=0,001; r=0,516).²⁰ Stres psikologis diduga memegang peranan dalam sensitisasi sentral yang menyebabkan TTH episodik dan berlanjut menjadi CTTH. Pendidikan kedokteran dikenal dengan beban akademik yang berat dengan tingkat stres yang tinggi. Kondisi ini seringkali dilaporkan sebagai alasan cukup terjadinya TTH di kalangan mahasiswa kedokteran.²⁰

Faktor gangguan tidur mempunyai hubungan yang bermakna secara statistik dengan CTTH pada penelitian ini (RO=16,97; IK 95% 0,007-1,08; p=0,001). Hal ini sesuai dengan Rains dkk²¹ bahwa gangguan tidur merupakan faktor risiko TTH dan mayoritas penderita CTTH mengalami insomnia. Penelitian lain oleh Caspersen dkk²² terhadap

subjek TTH dan subjek normal berusia 18-65 tahun menunjukkan hal yang sejalan, yaitu hasil total skor tidur secara signifikan berpengaruh terhadap TTH (p<0,001).

Nyeri tekan perikranial pada penelitian ini berhubungan secara bermakna dengan CTTH (RO=3,58; IK 95% 2,22-5,80; p=0,001). Penelitian Aaseth dkk²³ yang melibatkan 30.000 orang berusia 30-40 tahun mendapatkan skor total nyeri otot perikranial secara signifikan lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki, yaitu 19,3 vs 16,8 (p=0,02). Subjek dengan CTTH juga memiliki skor total nyeri otot perikranial yang lebih tinggi dibandingkan populasi pada umumnya. Ditemukan juga adanya perbaikan secara signifikan pada penderita CTTH pascatindakan rilis miofasial. Hal ini sesuai dengan teori bahwa nyeri otot disebabkan oleh terangsangnya nosiseptor di otot.²⁴ Nosiseptor otot merupakan ujung saraf bebas yang merespons rangsangan eksternal mekanik, termal atau kimia, serta rangsangan langsung yang disebabkan oleh zat algogenik endogen.²⁵

Asal nyeri kepala pada TTH sejak dahulu dikaitkan dengan kontraksi otot yang berlebihan, iskemia, dan inflamasi pada otot-otot kepala dan leher. Sejumlah studi menunjukkan bahwa inflamasi jaringan miofasial pada penderita TTH lebih hebat dibandingkan pada kontrol. Selain itu, nyeri tekan pada saat palpasi juga berkaitan dengan intensitas dan frekuensi nyeri pada TTH. Bukti lain mengatakan nyeri tekan pada perikranium muncul oleh karena adanya dilatasi pembuluh darah intrakranial, duramater, dan struktur lainnya, baik yang terjadi melalului sensitasi perifer maupun sentral yang terus menerus, sehingga terjadilah CTTH.²⁶

Pada penelitian ini didapatkan hasil yang bermakna secara statistik terhadap variabel kadar SP. Pada subjek CTTH dengan kadar SP serum tinggi (>349,06ng/L) mengalami peningkatan risiko lebih tinggi (RO=35,1; IK 95% 0,011-0,940; p=<0,001). SP merupakan vasodilatasi kuat yang tergantung pada pelepasan NO yang terjadi di endotel. Fungsi sensorik SP berkaitan dengan transmisi informasi nyeri ke SSP. Kejadian ini tersensitasi secara terus menerus, sehingga terjadinya CTTH dan mengaktifasi sistem *miofasial perifer* (sensitisasi perifer) dan sensititasi sentral. Nyeri menjadi bersifat kronik akibat dari impuls nyeri yang terus-menerus.⁷

Kelemahan penelitian ini adalah tidak dapat ditentukan durasi peningkatan kadar SP yang dapat menyebabkan CTTH serta peningkatan kadar SP serum minimal yang menyebabkan CTTH. Selain itu pada penelitian ini memakai subjek pada populasi tertentu dan pada tempat tertentu, sehingga hasil penelitian ini belum tentu menggambarkan kondisi yang sama pada populasi dan tempat yang berbeda. Namun penelitian ini menemukan titik potong kadar SP yang berkaitan dengan peningkatan risiko CTTH pada mahasiswa fakultas kedokteran yang dapat dijadikan referensi bagi penelitian selanjutnya.

KESIMPULAN

Mayoritas mahasiswa kedokteran dengan CTTH (83,9%) memiliki kadar SP serum yang tinggi (>349,06ng/L). Adapun faktor stres ringan, depresi ringan, ansietas ringan, gangguan tidur, dan nyeri tekan perikranial masing-masing berisiko menyebabkan terjadinya CTTH, yaitu sebesar 30,45;

22,82; 21,67; 16,97; dan 3,58 kali secara bermakna (p<0,05).

DAFTAR PUSTAKA

1. Society IH. The International Classification of Headache Disorders. Edisi ketiga. International Headache Society; 2019.
2. Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of tension-type headache. JAMA. 1998;279:381-3.
3. Ghorbani A, Abtahi SM, Fereidan-Esfahani M, et al. Prevalence and clinical characteristics of headache among medical students, Isfahan, Iran. J Res Med Sci. 2013;18:S24-7.
4. Desouky DE, Zaid HA, Taha AA. Migraine, tension-type headache, and depression among Saudi female students in Taif University. J Egypt Public Health Assoc. 2019;94:7.
5. Palacios-Cena M, Fernandez-Munoz JJ, Castaldo M, et al. The association of headache frequency with pain interference and the burden of disease is mediated by depression and sleep quality, but not anxiety, in chronic tension type headache. J Headache Pain. 2017;18:19.
6. M AL, Al Qadire M, Aloush S, et al. Assessment of headache among high school students in Jordan. J Sch Nurs. 2019;35:88-95.
7. Bendtsen L, Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: mechanisms. Dalam: Nappi G, Moskowitz MA, editor. Handbook of Clinical Neurology 3rd Ed: Elsevier. 2011:395-466.
8. Won E, Kang J, Choi S, et al. The association between substance P and white matter integrity in medication-naive patients with major depressive disorder. Sci Rep. 2017;7:9707.
9. Bendtsen L, Ashina S, Moore A, Steiner TJ. Muscles and their role in episodic tension-type headache: implications for treatment. Eur J Pain. 2016;20:166-75.
10. Zieglgansberger W. Substance P and pain chronicity. Cell Tissue Res. 2019;375:227-41.
11. PERDOSSI. Konsensus Nasional V Kelompok Studi Nyeri Kepala. In: (PERDOSSI) PDSSI, ed.2018:8.
12. Damanik, Debora E. Pengujian reliabilitas, validitas, analisis item dan pembuatan norma Depression Anxiety Stress Scale (DASS): Berdasarkan penelitian pada kelompok sampel Yogyakarta dan Bantul yang mengalami gempa bumi dan kelompok sampel Jakarta dan sekitarnya yang tidak mengalami gempa bumi [Research]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2006.
13. Rezaei M, Khormali M, Akbarpour S, Sadeghniaat-Hagighi K, Shamsipour M. Sleep quality and its

- association with psychological distress and sleep hygiene: a cross-sectional study among pre-clinical medical students. *Sleep Sci.* 2018;11:274-80.
14. Riesco N, Cernuda-Morollón E, Pascual J. Neuropeptides as a Marker for Chronic Headache. *Current Pain and Headache Reports.* 2017;21:18.
 15. He ZX, Liu TY, Yin YY, Song HF, Zhu XJ. Substance P plays a critical role in synaptic transmission in striatal neurons. *Biochem Biophys Res Commun* 2019;511:369-73.
 16. Blaauw B, Dyb G, Hagen K, et al. Anxiety, depression and behavioral problems among adolescents with recurrent headache: the Young-HUNT study. *J Headache Pain.* 2014;15:38.
 17. Setiawan W, Adnyana O, Samatra D, Widyadharma E. Poor sleep quality increased the risk of frequent episodic tension-type headache on the medical students in Udayana University. *IJSR.* 2017;6:1145-8.
 18. Chen Y. Advances in the pathophysiology of tension-type headache: from stress to central sensitization. *Curr Pain Headache Rep.* 2009;13:484-94.
 19. Janke EA, Holroyd KA, Romanek K. Depression increases onset of tension-type headache following laboratory stress. *Pain.* 2004;111:230-8.
 20. Yasa M, Widyadharma E, Adnyana O. Korelasi kecemasan dengan tension type headache pada mahasiswa fakultas kedokteran. *Neurona* 2016;33.
 21. Rains JC, Davis RE, Smitherman TA. Tension-type headache and sleep. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15:520.
 22. Caspersen N, Hirsvang JR, Kroell L, et al. Relations between tension-type headache, sleep problems and temporomandibular pain? *J Headache Pain.* 2013;14:P53-P.
 23. Aaseth K, Grande RB, Lundqvist C, Russell MB. Pericranial tenderness in chronic tension-type headache: the Akershus population-based study of chronic headache. *J Headache Pain.* 2014;15:58.
 24. Doraisamy M, Anshul C, Chandran G. Chronic tension type headache and the impact of myofascial trigger point release in the short term relief of headache. *GJHS.* 2010;238-44.25. Arendt-Nielsen L. Headache: muscle tension, trigger points and referred pain. *Int J Clin Pract Suppl* 2015:8-12.
 26. Do TP, Heldarskard GF, Kolding LT, Hvedstrup J, Schytz HW. Myofascial trigger points in migraine and tension-type headache. *J Headache Pain* 2018;19:84.