

HUBUNGAN ANTARA KADAR SEROTONIN SERUM DENGAN FUNGSI KOGNITIF PADA PASIEN NYERI KEPALA TIPE TEGANG KRONIS

THE ASSOCIATION BETWEEN SEROTONIN SERUM LEVEL WITH COGNITIVE FUNCTION ON CHRONIC TENSION TYPE HEADACHE

Ega Primadona,* Dwi Pudjonarko,* Dani Rahmawati,* Endang Kustiowati,* Herlina Suryawati,* Trianggoro Budisulystio*

ABSTRACT

Introduction: Chronic tension-type headache (CTTH) is a major health problem, although the previous data is very limited, especially in Indonesia. Cognitive disorders often occur in CTTH patients. In addition, stress factors (mental or physical), anxiety, depression, temperamental instability, that is, bigger emotional status are factors that can cause CTTH. Serotonin is involved in various behavioral functions, especially in the regulation of mood, aggressiveness and impulsiveness.

Aim: To analyze the relationship between serotonin serum level with cognitive function on CTTH.

Methods: This was a cross sectional study in the outpatient of neurological clinic dr. Kariadi Hospital Semarang between April - September 2019. The data consist of serotonin levels, MoCA-Ina questionnaire, Hamilton Depression Rating scale (HDRS) score and Score Hamilton Anxiety Rating scale (HAM-A). Statistical analysis with fisher's exact.

Results: The data were obtained from 38 subjects which consisted of female (78.9%) and male (21.1%). There was a significant relationship between anxiety and cognitive function in CTTH. There was no significant relationship between depression and cognitive function on CTTH. Impaired cognitive function in CTTH is related to memory (90%) and executive domains (70%) in most cases.

Discussion: There was no significant difference between normal and abnormal serum serotonin levels with impaired cognitive function. There was a significant association between low serum serotonin levels and anxiety in CTTH patients. There was no association between low serum serotonin levels and depression in CTTH patients. CTTH patients experienced cognitive impairments regarding memory and executive domains in most cases.

Keywords: Chronic tension type headache, cognitive, MoCA-Ina, serotonin

ABSTRAK

Pendahuluan: Sakit kepala merupakan salah satu keluhan paling umum yang ditemui. Sakit kepala yang berlangsung terus menerus yang terjadi ≥ 15 hari dalam sebulan menyebabkan terjadinya *chronic tension-type headache* (CTTH). Gangguan kognitif sering terjadi pada CTTH. Selain itu faktor stres (mental/ fisik), kecemasan, depresi, ketidakstabilan temperamen, yaitu, emosi yang lebih tinggi merupakan faktor-faktor yang dapat menyebabkan CTTH. Serotonin terlibat dalam berbagai fungsi perilaku, khususnya dalam pengaturan mood, agresi dan impulsif.

Tujuan: Untuk mengetahui hubungan antara kadar serotonin serum dengan fungsi kognitif pada pasien CTTH

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*, dilaksanakan di rawat jalan poliklinik saraf RSUP dr. Kariadi Semarang bulan April-September 2019. Data yang diambil meliputi penilaian kadar serotonin, kuesioner MoCA-Ina, *Hamilton Depression Rating scale* (HDRS) dan *Hamilton Anxiety Rating scale* (HAM-A). Analisis statistik dengan uji Fisher's exact.

Hasil: Pada penelitian ini didapatkan 38 subjek yang mayoritas perempuan 30 subjek (78,9%) dan laki-laki 8 subjek (21,1%). Terdapat hubungan bermakna secara independen antara ansietas dengan fungsi kognitif pada CTTH. Tidak terdapat hubungan bermakna antara depresi dengan fungsi kognitif pada CTTH baik secara independen maupun bersama dengan faktor lain. Fungsi kognitif yang terganggu di CTTH sebagian besar terkait dengan memori (90%) dan domain eksekutif (70%).

Diskusi: Tidak terdapat Perbedaan bermakna antara kadar serotonin serum normal dan abnormal dengan gangguan fungsi kognitif. Terdapat hubungan yang bermakna antara rendahnya kadar serotonin serum dengan ansietas pada pasien CTTH. Tidak terdapat hubungan antara rendahnya kadar serotonin serum dengan depresi pada pasien CTTH. Pasien CTTH mengalami gangguan kognitif paling banyak mengenai domain memori dan eksekutif.

Kata kunci: *Chronic headache tension type*, kognitif, MoCA-Ina, serotonin

*Departemen Neurologi FK UNDIP/RSUP dr. Kariadi Semarang. **Korespondensi:** iga_primadona@yahoo.com

PENDAHULUAN

Sakit kepala merupakan salah satu keluhan paling umum yang ditemui. Sebagian besar nyeri kepala adalah *tension-type headache* (TTH).¹ TTH didefinisikan sebagai sakit kepala dengan nyeri ringan sampai sedang. Sakit kepala yang berlangsung terus menerus yang terjadi ≥ 15 hari dalam sebulan menyebabkan terjadinya *chronic tension-type headache* (CTTH).¹⁻³ Diagnosis CTTH hanya berdasarkan gejala klinis.⁴ Prevalensi pasien CTTH pada orang dewasa diperkirakan 3%. CTTH berdampak cukup besar terhadap aktivitas sehari-hari dan tingkat kehadiran di tempat kerja pada pasien CTTH. Hanya sekitar 20% dari pasien CTTH mencari perawatan medis untuk sakit kepala. Patogenesis CTTH masih belum jelas. Namun didapatkan hubungan antara CTTH dengan gangguan fungsi muskuloskeletal kranioservikal (posisi kepala depan, titik pemicu otot trapezius, mobilitas leher).¹

Meskipun ada banyak faktor yang menyebabkan CTTH, faktor kontraksi otot sering dianggap sebagai salah satu faktor utama CTTH. Penelitian ilmiah menyatakan bahwa ada *trigger points myofascial* pada otot kranial dan perikranial yang menyebabkan timbulnya sakit kepala.^{2,5} Gangguan kognitif sering terjadi pada pasien CTTH. Selain itu faktor stres (mental atau fisik), kecemasan, depresi, ketidakstabilan temperamen, yaitu, emosi yang lebih tinggi merupakan faktor-faktor yang dapat menyebabkan CTTH.^{1,6}

Pasien CTTH memiliki kadar serotonin (5-HT) yang lebih rendah dari subjek kontrol.² Beberapa penelitian menyatakan bahwa kadar serotonin otak yang rendah dikaitkan dengan daya ingat yang buruk dan stres.⁷ Serotonin (*5-hydroxytryptamine*, 5-HT) adalah neurotransmitter yang didistribusikan secara luas yang memiliki peran penting dan kompleks dalam modulasi nyeri.⁸ Serotonin pada modulasi desendens dari proses transmisi nyeri. Pada proses stimulasi elektrik RVM dapat memicu pelepasan serotonin pada cairan medulla spinalis ke serebrospinal, dan pemberian serotonin langsung pada medulla spinalis menghambat proses nosiseptif. Serotonin memiliki efek antinoseptif pada sistem saraf pusat. Serotonin berperan pada sensitisasi sentral dan jalur

antinoseptif desendens dari batang otak ke kornu posterior medulla spinalis.⁹

Serotonin 5-HT memiliki peran penting dalam mengatur berbagai jenis proses dan fungsi psikologis, termasuk suasana hati dan emosi, terutama kecemasan dan mengatur tingkah laku. Serotonin terlibat dalam berbagai gangguan neuropsikiatri, seperti kecemasan gangguan dan depresi.¹⁰ Manifestasi gangguan fungsi kognitif meliputi gangguan pada aspek bahasa, memori, emosi, visuofasial dan eksekutif. *Montreal Cognitive Assessment Versi Indonesia* (MoCA-Ina) merupakan satu instrument untuk skrining gangguan kognitif yang telah divalidasi, terdiri dari 30 poin yang terdiri dari visuospasial/eksekutif, penamaan, memori, atensi, konsentrasi, bahasa, dan orientasi.¹¹⁻¹³ MoCA-Ina memiliki spesifisitas meningkat dari 44% menjadi 63% dan sensitivitas meningkat dari 87% menjadi 98% untuk menilai fungsi kognitif.¹⁴

Pemeriksaan serotonin serum dapat membantu menggambarkan terjadinya gangguan fungsi kognitif pada pasien CTTH yang diskriminasi dengan menggunakan MoCA-Ina, sebagai instrument efisien dan praktis, sehingga diharapkan dapat memperoleh penatalaksanaan yang tepat untuk mencegah terjadinya gangguan kognitif dalam rangka mencapai kualitas hidup yang optimal.

TUJUAN

Mengetahui hubungan antara kadar serotonin serum dengan fungsi kognitif pada penderita CTTH.

METODE

Penelitian ini dilaksanakan di instalasi rawat jalan poliklinik saraf Rumah Sakit dr. Kariadi Semarang dan di Laboratorium GAKI Nasional Diponegoro Semarang untuk pemeriksaan kadar serotonin serum pada April – September 2019. Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang. Penelitian ini sudah mendapatkan ijin dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran UNDIP/RSUP dr. Kariadi Semarang dengan nomor surat 072/EC/KEPK-RSDK-2019. Penelitian ini dilakukan dengan menganalisis hubungan antara kadar serotonin serum dengan fungsi kognitif pada CTTH yang diperiksa dengan MoCA-Ina. Diagnosis CTTH ditegakkan berdasarkan klasifikasi *Internasional Classification*

of headache Disorder (ICHD-III) klasifikasi sebagai berikut:¹⁵

- 1) CTTH yang berhubungan dengan nyeri tekan perikranial.
- 2) CTTH yang tidak berhubungan dengan nyeri tekan perikranial.

Kriteria diagnostik CTTH

- A. Nyeri kepala timbul ≥ 15 hari/bulan berlangsung > 3 bulan (≥ 180 hari/tahun) dan memenuhi kriteria B-D.
- B. Nyeri kepala berlangsung beberapa jam atau terus-menerus.
- C. Nyeri kepala yang memiliki paling tidak 2 dari karakteristik, Berikut :
 1. Lokasi bilateral.
 2. Menekan/mengikat (tidak berdenyut).
 3. Intensitas ringan atau sedang.
 4. Tidak diperberat oleh aktivitas fisik rutin.
- D. Tidak didapatkan :
 1. Lebih dari satu: fotofobia, fonofobia, atau mual yang ringan.
- E. Tidak berkaitan dengan penyakit lain.

Subjek dilakukan anamnesis dan menggunakan MOCA-Ina untuk mendeteksi gangguan kognitif ringan-sedang dan membutuhkan waktu sekitar 10-15 menit dengan menilai beberapa domain. Skor total adalah 30 poin dengan skor 26 atau diatas dianggap normal.^{16,17} Kadar serotonin serum yang diperoleh dari sampel darah vena. Kadar serotonin dinilai berdasarkan *cut off point* 121 ng/dL dibedakan menjadi tinggi (≥ 121 ng/dL) dan rendah (< 121 ng/dL).

Korelasi antar variabel diuji dengan menggunakan uji Fisher's exact, sedangkan hasil analisis lebih lanjut dengan uji multivariat dengan kebermaknaan statistik bila $p < 0,05$.

HASIL

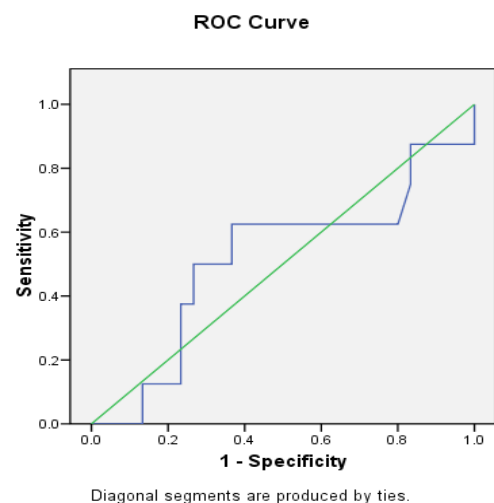
Penelitian ini melibatkan 38 subjek pasien CTTH. Peneliti telah menganalisis hubungan antara serotonin dengan fungsi kognitif (MoCA-Ina). Terdapat 11 subjek (36,7%) yang memiliki kadar serotonin serum ≥ 121 ng/mL dengan MoCA-Ina abnormal, terdapat 19 subjek (63,3%) yang memiliki kadar serotonin serum < 121 ng/mL dengan MoCA-Ina abnormal. Tiga dari 22 subjek

(13,6%) memiliki kadar serotonin serum < 121 ng/mL memiliki skor MoCA-Ina normal. Sembilan belas dari 22 subjek (86,4%) dengan kadar serotonin serum < 121 ng/mL memiliki skor MoCA-Ina abnormal. Lima dari 16 subjek (31,25%) dengan kadar serotonin serum ≥ 121 ng/mL memiliki skor MoCA-Ina normal. Sebelas dari 16 subjek (68,75 %) dengan kadar serotonin serum ≥ 121 ng/mL memiliki skor MoCA-Ina abnormal. Dari data yang disajikan dalam bentuk kuantitatif (Tabel 1) yang menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara kadar serotonin serum normal dan abnormal terhadap fungsi kognitif dengan korelasi ringan antara kadar serotonin dan fungsi kognitif. Pada ROC 0,90, dengan *cut-off point* kadar serotonin serum 121ng/mL didapatkan sensitivitas 62% dan spesifisitas 64% jika digambarkan pada *receiver operating characteristic* (ROC) akan tampak sebagai kurva pada Gambar 1.

Tabel 1. Hubungan antara kadar serotonin serum terhadap MoCA-Ina (n=38)

Kadar Serotonin Serum	MoCA-Ina				p*
	Abnormal		Normal		
	n	%	n	%	
< 121ng/mL	19	63,3	3	37,5	0,243
≥ 121 ng/mL	11	36,7	5	62,5	

*Uji Fisher's exact; MoCA-Ina: Montreal Cognitive Assesment versi Indonesia



Gambar 1. Kurva Receiver Operating Characteristic Kadar Serotonin Serum terhadap Montreal Cognitive Assesment versi Indonesia.

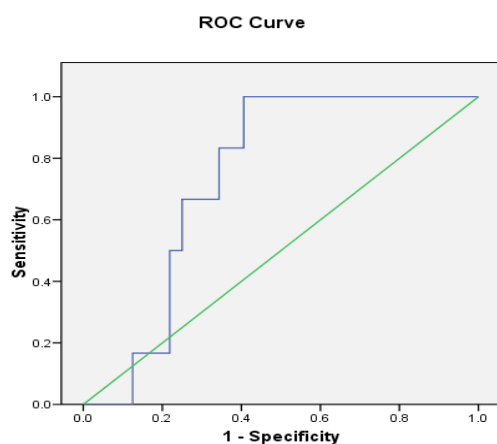
Peneliti telah menganalisis hubungan antara serotonin dengan depresi. Terdapat 4 subjek (66,7%)

dengan kadar serotonin serum serum $\geq 121\text{ng/mL}$ tidak mengalami depresi, 2 subjek (33,3%) dengan kadar serotonin serum $< 121\text{ng/mL}$ dengan tidak mengalami depresi. dua dari 23 subjek (8,7%) memiliki kadar serotonin serum $< 121\text{ng/mL}$ dengan tidak depresi. Dua puluh satu dari 23 subjek (91,3%) dengan kadar serotonin serum $< 121\text{ng/mL}$ dengan depresi. Empat dari 15 subjek (26,7%) dengan kadar serotonin serum $\geq 121\text{ng/mL}$ dengan tidak depresi. Sebelas dari 15 subjek (73,3%) dengan kadar serotonin serum $\geq 121\text{ng/mL}$ dengan depresi. Dari data yang disajikan dalam bektuk kuantitatif (Tabel 2) yang menunjukkan hubungan tidak bermakna antara kadar serotonin serum terhadap depresi. Pada ROC 0,06, dengan *cut-off point* kadar serotonin serum 121ng/mL didapatkan sensitivitas 83% dan spesifisitas 66% jika digambarkan pada *receiver operating characteristic* (ROC) akan tampak sebagai kurva pada Gambar 2.

Tabel 2. Hubungan antara Kadar Serotonin Serum terhadap Depresi (n=38)

Kadar Serotonin Serum	Depresi				p*
	Ya		Tidak		
	n	%	n	%	
< 121ng/mL	21	65,6	2	33,3	0,188
$\geq 121\text{ng/mL}$	11	34,4	4	66,7	

*Uji Chi-square



Gambar 2. Kurva Receiver Operating Characteristic Kadar Serotonin Serum terhadap Depresi.

Peneliti telah menganalisis hubungan antara serotonin dengan ansietas. Terdapat 9 subjek (69,2%) yang memiliki kadar serotonin serum $\geq 121\text{ng/mL}$ dengan ansietas ringan, 7 subjek (28,0%) yang

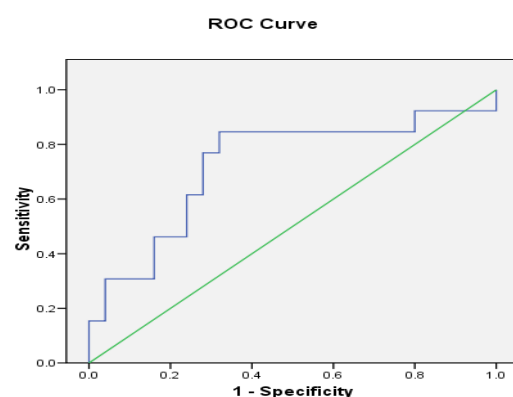
memiliki kadar serotonin serum serum $\geq 121\text{ng/mL}$ dengan ansietas ringan sedang, 4 subjek (30,8%) yang memiliki kadar serotonin serum $< 121\text{ng/mL}$ dengan ansietas ringan, Terdapat 18 subjek (72,0%) yang memiliki kadar serotonin serum $< 121\text{ng/mL}$ dengan ansietas ringan-sedang. empat dari 22 subjek (30,8%) memiliki kadar serotonin serum $< 121\text{ng/mL}$ memiliki ansietas ringan. Delapan belas dari 22 subjek (72,0%) dengan kadar serotonin serum $< 121\text{ng/mL}$ memiliki ansietas ringan-sedang. Sembilan dari 16 subjek (56,25%) dengan kadar serotonin serum $\geq 121\text{ng/mL}$ memiliki ansietas ringan. tujuh dari 16 subjek (43,75 %) dengan kadar serotonin serum $\geq 121\text{ng/mL}$ memiliki ansietas ringan-sedang.

Pada ROC 0,2, dengan *cut-off point* kadar serotonin serum 121 ng/dl didapatkan sensitifitas 69% dan spesifisitas 72% jika digambarkan pada *receiver operating characteristic* (ROC) akan tampak sebagai kurva pada Gambar 3. Dari data yang disajikan dalam bektuk kuantitatif (Tabel 3) yang menunjukkan terdapat hubungan bermakna antara kadar serotonin serum terhadap ansietas.

Tabel 3. Hubungan antara Kadar Serotonin Serum terhadap Ansietas (n=38)

Kadar Serotonin Serum	Ansietas				p*
	Ringan sedang		Ringan		
	n	%	n	%	
< 121ng/mL	18	72,0	4	30,8	0,015
$\geq 121\text{ng/mL}$	7	28,0	9	69,2	

*Uji Chi-square



Gambar 3. Kurva ROC Kadar Serotonin Serum terhadap Ansietas

Gangguan fungsi kognitif menurut domain berdasarkan kadar serotonin serum, yaitu didapatkan

gangguan memori (90%) dengan serotonin serum abnormal. Gangguan domain eksekutif (70%) dengan serotonin serum abnormal. Gangguan visuospasial (60%) dengan serotonin serum abnormal. Gangguan atensi, bahasa (40%) dengan serotonin serum abnormal. Gangguan orientasi (20%) dengan serotonin serum abnormal. Tidak didapatkan hubungan antara serotonin serum dengan domain visuospasial, eksekutif, atensi, Bahasa, dan orientasi pada *chronic tension type headache* (Tabel 4).

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 38 subyek
Tabel 4. Gangguan domain Kognitif menurut Kadar Serotonin Serum (n=38)

Domain MoCA-Ina	Kadar Serotonin Serum				p*
	Abnormal		Normal		
	n	%	n	%	
Visuospasial					
• Terganggu	6	60	21	75	0,432
• Normal	4	40	7	25	
Eksekutif					
• Terganggu	7	70	21	75	1,000
• Normal	3	30	7	25	
Memori					
• Terganggu	9	90	20	71,4	0,396
• Normal	1	10	8	28,6	
Atensi					
• Terganggu	4	40	13	46,4	1,000
• Normal	6	60	15	53,6	
Bahasa					
• Terganggu	4	40	16	57,1	0,468
• Normal	6	60	12	42,9	
Orientasi					
• Terganggu	2	20	1	3,6	0,164
• Normal	8	80	27	96,4	

*Uji Fisher's exact; MOCA-Ina: *Montreal Cognitive Assesment* versi Indonesia

pasien CTTH yang diperiksa di RSUP Dr. Kariadi Semarang, periode April 2019 – September 2019. Variabel utama pada penelitian ini adalah hubungan gangguan fungsi kognitif pada pasien CTTH yang diukur dengan MoCA-Ina, yang diukur dengan nilai MoCA-Ina. Karakteristik umum subyek penelitian terdiri dari depresi, ansietas.

Montreal cognitive assessment versi Indonesia dipilih sebagai instrument untuk menilai fungsi kognitif pada penelitian ini karena memiliki keunggulan dibandingkan instrument lain pada poin penilaian untuk domain fungsi kognitif yang sering terganggu pada pasien CTTH. *Cut off point* <26 digunakan sesuai dengan *cut off point* resmi yang dipublikasikan, dengan sensitivitas 87% dan spesifisitas 63% untuk menilai gangguan fungsi kognitif.¹⁸

Subjek penelitian ini memiliki karakteristik yang beragam, dengan proporsi depresi, ansietas ringan-sedang. Lebih banyak didapatkan subjek dengan kadar serotonin serum normal, namun proporsi MoCA-Ina abnormal. Proporsi yang tidak seimbang ini disebabkan karena metode pengambilan sampel yang *consecutive*, sehingga penelitian tidak bisa mengontrol jumlah proporsi masing-masing sub kelompok. Karakteristik subjek penelitian dikelompokkan menurut variabel faktor demografis, dan faktor-faktor risiko CTTH. Karakteristik faktor-faktor risiko CTTH yang dianalisis pada penelitian ini adalah depresi, ansietas dan serotonin serum.

Pada penelitian ini didapatkan rerata serotonin serum pada subjek adalah 103,47 ng/mL (SD = 68,66), dengan rujukan nilai rendah <121ng/mL dan tinggi ≥121ng/mL. kadar serotonin yang menurun didapatkan 10 subjek (26,32%), sebanyak 7 subjek (18,42%) mengalami gangguan fungsi kognitif, sedangkan subjek dengan kadar serotonin tinggi 28 subjek (73,68%) sebanyak 23 subjek (60,53%) mengalami gangguan fungsi kognitif. Data tersebut menunjukkan bahwa subjek dengan gangguan fungsi kognitif dengan kadar serotonin serum rendah lebih banyak di bandingkan subjek dengan gangguan fungsi kognitif dengan kadar serotonin serum tinggi.

Secara statistik tidak terdapat hubungan antara rendahnya kadar serotonin serum dengan fungsi kognitif pada pasien CTTH yang diskriming dengan MoCA-Ina. Hal ini tidak sejalan dengan beberapa penelitian sebelumnya pada berbagai kondisi nyeri. Penelitian Lars bendtsen, dkk. tahun 1997 di Denmark dengan hasil tingkat 5HT platelet dan plasma, *beta-tromboglobulin* (β-TG) dalam plasma, dan ekskresi

5-hydroxyindoleacetic acid (5HIAA) pada 40 pasien CTTH dan pada 40 kontrol sehat. Indeks platelet dihitung sebagai perbandingan antara 5HT platelet dan 5HT plasma. Tidak ada perbedaan signifikan pada 5HT platelet, 5HT plasma, β -TG, atau 5HIAA antara pasien CTTH dan kontrol. Dari hasil penelitian ini menunjukkan bahwa metabolisme 5HT sebagian besar normal pada pasien CTTH.⁹ Penelitian lain yang juga dilakukan oleh Lars Bendtsen, dkk. tahun 2012 pada pasien CTTH didapatkan kadar serotonin platelet dan plasma yang normal atau menurun dengan kadar serotonin yang normal atau meningkat pada saat bebas serangan nyeri kepala.¹⁹

Pada penelitian ini didapatkan 11 subjek (34,4%) yang memiliki kadar serotonin serum ≥ 121 ng/mL dengan depresi, 21 subjek (65,6%) yang memiliki kadar serotonin serum < 121 ng/mL dengan depresi. Data tersebut menunjukkan bahwa subjek dengan depresi dengan kadar serotonin rendah lebih banyak di bandingkan subjek dengan depresi dengan kadar serotonin serum tinggi. Secara statistik tidak terdapat hubungan antara serotonin serum dengan depresi pada pasien CTTH yang diskriminasi dengan *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS). Hal ini tidak sejalan dengan beberapa penelitian sebelumnya, bahwa penurunan serotonin terlibat dalam patogenesis depresi.²⁰⁻²¹ Penelitian yang dilakukan oleh haase tahun 2014 terdapat peran serotonin dan neurotropin yang saling berhubungan dengan depresi.²² Namun penelitian lain yang dilakukan Kaufman J, dkk. tahun 2015 mengenai serotonin pada *major depressive disorder* (MDD). Serotonin belum menghasilkan biomarker MDD yang relevan secara klinis. Salah satu alasannya adalah perbedaan jenis kelamin yang dilaporkan dalam sistem serotonergik mengacaukan perbandingan antara kelompok diagnostik.²³

Pada penelitian ini didapatkan 7 subjek (28,0%) yang memiliki kadar serotonin serum ≥ 121 ng/mL dengan ansietas ringan sedang, terdapat 18 subjek (72,0%) yang memiliki kadar serotonin serum < 121 ng/mL dengan ansietas ringan-sedang. Data tersebut menunjukkan bahwa subjek dengan ansietas dengan kadar serotonin serum rendah lebih banyak di bandingkan subjek dengan ansietas dengan kadar serotonin serum tinggi. Secara statistik tidak terdapat

hubungan antara rendahnya serotonin serum dengan depresi pada pasien CTTH yang diskriminasi dengan *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A). Hal ini sejalan dengan beberapa penelitian sebelumnya. Penelitian Albert PR tahun 2014 dengan hasil kadar serotonin berhubungan signifikan dengan ansietas.²⁰

Pada penelitian ini, didapatkan skor MoCA-Ina yang abnormal pada sebagian besar subjek penelitian. Analisis perdomain menunjukkan bahwa gangguan terbanyak pasien CTTH ditemukan pada domain memori dan eksekutif.²⁴ Hal ini belum dapat dibuktikan pada penelitian kami. Dominasi usia lebih dari 45 tahun pada penelitian ini juga dapat berperan dalam gangguan memori. Selain itu, pada penelitian ini didapatkan indeks kepercayaan dengan rentan yang cukup rendah dimungkinkan karena jumlah sampel yang sedikit.

KESIMPULAN

Tidak terdapat hubungan antara rendahnya kadar serotonin serum dengan fungsi kognitif pada pasien CTTH. Tidak terdapat hubungan antara rendahnya kadar serotonin serum dengan depresi pada pasien CTTH. Terdapat hubungan yang bermakna antara rendahnya kadar serotonin serum dengan ansietas pada pasien CTTH. Pasien CTTH mengalami gangguan kognitif paling banyak mengenai domain memori dan eksekutif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mahmoud R Kandil S. Epidemiology of tension-type headache (TTH) in Assuit Governorate, Egypt. *J Neurol Neurosci*. 2014;5(1):1–16.
2. D'Andrea G, D'Amico D, Bussone G, Bolner A, Aguggia M, Saracco MG, et al. Tryptamine levels are low in plasma of chronic migraine and chronic tension-type headache. *Neurol Sci*. 2014;35(12):1941–5.
3. Jackson JL, Mancuso JM, Nickoloff S, Bernstein R, Kay C. Tricyclic and Tetracyclic Antidepressants for the Prevention of Frequent Episodic or Chronic Tension-Type Headache in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2017;32(12):1351–8.
4. Kong X, Chen J, Jiang H, Li Q, Lv Y, Huang Y, et al. Testing of diagnosis criteria of tension-type headache: A multicenter clinical study. *Cephalalgia*. 2018;38(12):1833–40.
5. Kaniecki RG. Tension-Type Headache. *Headache Migraine Biol Manag*. 2015;149–60.

6. Angel BPL, Qu P, Yu J, Xia L, Chen G. *Biochemistry & Pharmacology : Open Access Chronic Tension Type Headache , An Analog for Fibromyalgia and Depression Disorder ?* 2015;4(5).
7. Jenkins TA, Nguyen JCD, Polglaze KE, Bertrand PP. *Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis.* 2016;1–15.
8. Shukla R, Husain M, Tandon R, Khanna VK, Nag D, Dikshit M, et al. *Platelet 3H ketanserin binding in tension-type headache.* *Headache.* 2003;43(2):103–8.
9. L bendtsen R jensen, I hindrerg, S Gammeltoff olesen J. *Serotonin metaboloc in chronic tension type headache.* 1997;8(17):843.
10. Wöhr M, Van Gaalen MM, Schwarting RKW. *Affective communication in rodents: Serotonin and its modulating role in ultrasonic vocalizations.* *Behav Pharmacol.* 2015;26(6):506–21.
11. Lestari S, Mistivani I, Rumende CM, Kusumaningsih W. *Comparison between mini mental state examination (MMSE) and Montreal cognitive assessment Indonesian version (MoCA-Ina) as an early detection of cognitive impairments in post-stroke patients.* *J Phys Conf Ser.* 2017;884(1).
12. Sciences H. *the Differences of Montreal Cognitive Assessment Scores in Indonesian Version (Moca-Ina) Between Male Patient Schizophrenic Light and Heavy Smokers.* 2017;14(1):14.
13. Akbar NL, Effendy E, Camellia V. *The Indonesian Version of Montreal Cognitive Assessment (MoCA-Ina): The Difference Scores Between Male Schizophrenia Prescribed by Risperidone and Adjunctive of Donepezil in Public Hospital of Dr Pirngadi Medan, Indonesia.* *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(11):1762–7.
14. Wittich W, Phillips N, Nasreddine ZS, Chertkow H. *Sensitivity and Specificity of the Montreal Cognitive Assessment Modified for Individuals Who Are Visually Impaired.* 2010;360–9.
15. Olesen J. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition.* *Cephalalgia.* 2018;38(1):1–211.
16. Damian AM, Jacobson SA, Hentz JG, Belden CM, Shill HA, Sabbagh MN, et al. *The montreal cognitive assessment and the mini-mental state examination as screening instruments for cognitive impairment: Item analyses and threshold scores.* *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2011;31(2):126–31.
17. Panentu D, Irfan M. *Uji Validitas Dan Reliabilitas Butir Pemeriksaan Dengan Moteral Cognitive Assessment Versi Indonesia (MoCA- INA) Pada Insan Pasca Stroke Fase Recovery.* *J Fisioter.* 2013;13(April):55–67.
18. Koski L. *Validity and applications of the montreal cognitive assessment for the assessment of vascular cognitive impairment.* *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(1):6–18.
19. Bendtsen L, Birk S, Kasch H, Aegidius K. *Reference programme : Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain . Danish Headache Society , 2nd Edition , 2012.* 2012;13.
20. Albert PR, Vahid-Ansari F, Luckhart C. *Serotonin-prefrontal cortical circuitry in anxiety and depression phenotypes: Pivotal role of pre- and post-synaptic 5-HT1A receptor expression.* *Front Behav Neurosci.* 2014;8:1–13.
21. Yuan T-F, Paes F, Arias-Carrión O, Ferreira Rocha N, de Sá Filho A, Machado S. *Neural Mechanisms of Exercise: Anti-Depression, Neurogenesis, and Serotonin Signaling.* *CNS Neurol Disord - Drug Targets.* 2015;14(10):1307–11.
22. Haase J, Brown E. *Integrating the monoamine, neurotrophin and cytokine hypotheses of depression - A central role for the serotonin transporter? Pharmacol Ther [Internet].* 2015;147:1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.10.002>
23. Kaufman J, Sullivan GM, Yang J, Ogden RT, Miller JM, Oquendo MA, et al. *Quantification of the serotonin 1A receptor using PET: Identification of a potential biomarker of major depression in males.* *Neuropsychopharmacology.* 2015;40(7):1692–9.
24. Yang FC, Lin TY, Chen HJ, Lee JT, Lin CC, Kao CH. *Increased risk of dementia in patients with tension-type headache: A nationwide retrospective population-based cohort study.* *PLoS One.* 2016;11(6):1–14.