



Artikel Penelitian

Hubungan Kadar Transforming Growth Factor Beta dengan Derajat Nyeri pada Migrain dan Tension-Type Headache

Correlation Between Transforming Growth Factor Beta and Pain Severity in Migraine and Tension-Type Headache

Nadya Ayu Ningsih¹, Khairul P. Surbakti², R. A. Dwi Pujiastuti²

¹Residen Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara/ RS Adam Malik, Medan, Indonesia

²Staf Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara/ RS Adam Malik, Medan, Indonesia

Korespondensi ditujukan kepada Nadya Ayu Ningsih; nadie11nadya@gmail.com

Editor Akademik: dr. Fajar Prabowo, Sp.N, FINA.

Hak Cipta © 2025 Nadya Ayu Ningsih dkk. Ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah Creative Commons Attribution License, yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apa pun, asalkan karya aslinya dikutip dengan benar.

ABSTRACT

Introduction: Primary headaches, which mainly include Tension-type Headache (TTH) and migraine, account for 90% of all headaches and are the leading cause of disability worldwide. Migraine and TTH have pathogenesis that is not fully known, with one theory proposing neurogenic inflammation. Human Transforming Growth Factor β (TGF- β) is a pro-inflammatory cytokine that is thought to be involved in the occurrence of migraine and TTH.

Aim: To determine the correlation between human TGF- β levels and the pain severity in migraine and TTH.

Methods: This study used a cross-sectional design in patients with a diagnosis of migraine and TTH who sought treatment at the Ambulatory Clinic of Adam Malik Hospital and Prof. Dr. Chairuddin P. Lubis Hospital. We use Numeric Rating Scale score to determine the pain severity and ELISA kit to measure the TGF- β levels. This study involved 30 patients who met the inclusion and exclusion criteria.

Results: The study subjects were found to be mostly female, 22 people (73.3%), with the age range of 18 to less than 26 years which was 20 people (66.7%). The mean TGF- β level of patients was 0.400 ± 0.531 ng/mL. The mean pain severity of patients was 2.60 ± 2.415 . The results of the Spearman correlation test showed a moderate positive correlation (r : 0.523) which was found significant with a p value of 0.003 between TGF- β and the pain severity in migraine and TTH.

Conclusion: There was significant correlation between human TGF- β levels and pain severity in migraine and TTH.

Keywords: migraine, pain severity, TGF- β , TTH

ABSTRAK

Pendahuluan: Nyeri kepala primer, yang terutama meliputi Tension-type Headache (TTH) dan migrain, mencakup 90% dari keseluruhan nyeri kepala dan merupakan salah satu penyebab utama kecacatan di seluruh dunia. Migrain dan TTH memiliki patogenesis yang belum sepenuhnya diketahui, dengan salah satu teori mengusulkan mengenai peradangan neurogenik. Human Transforming Growth Factor β (TGF- β) merupakan sitokin pro-inflamasi yang diduga terlibat dalam terjadinya migrain dan TTH.

Tujuan: Untuk mengetahui hubungan antara kadar TGF- β dengan derajat nyeri pada migrain dan TTH.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional* pada pasien dengan diagnosis migrain dan TTH yang berobat di Poliklinik Neurologi Rumah Sakit Adam Malik Medan dan Rumah Sakit Prof. dr. Chairuddin P. Lubis. Kami menggunakan skor *Numeric Rating Scale* untuk menentukan derajat nyeri dan kit ELISA untuk mengukur kadar TGF- β . Penelitian ini melibatkan 30 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian.

Hasil: Subjek penelitian sebagian besar berjenis kelamin perempuan, yaitu 22 orang (73,3%), dengan rentang usia 18 hingga kurang dari 26 tahun sebanyak 20 orang (66,7%). Kadar TGF- β rata-rata pasien adalah $0,400 \pm 0,531$ ng/mL. Rerata derajat nyeri pasien adalah $2,60 \pm 2,415$. Hasil uji korelasi *Spearman* menunjukkan adanya korelasi positif moderat (r : 0,523) yang terbukti signifikan dengan p value 0,003 antara nilai TGF- β dengan derajat nyeri pada migrain dan TTH.

Kesimpulan: Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar TGF- β dengan derajat nyeri pada migrain dan TTH.

Kata Kunci: derajat nyeri, migrain, TGF- β , TTH

1. Pendahuluan

Nyeri kepala primer, yang terutama meliputi Tension-type Headache (TTH) dan migrain mencakup 90% dari keseluruhan nyeri kepala dan merupakan salah satu penyebab utama kecacatan di seluruh dunia.^[1] Dalam *Global Burden of Disease Survey* 2019,

nyeri kepala termasuk dalam penyebab utama disabilitas dalam lima tahun kehidupan (*disability-adjusted life-years/ DALYs*).^[2] Sementara itu di wilayah Asia Pasifik, prevalensi median gangguan nyeri kepala primer selama 1 tahun adalah 9,1% (1,5-22,8%) untuk migrain dan 16,2% (10,8-33,8%) untuk TTH.^[3]

Patogenesis nyeri kepala primer pada TTH dan migrain belum sepenuhnya dipahami. Salah satu teori dari patogenesis nyeri kepala primer adalah adanya peradangan neurogenik.^[4] Hal ini pertama kali dijelaskan oleh Dalessio, yang menunjukkan bahwa migrain terjadi sebagai akibat dari vasodilatasi yang terkait dengan reaksi peradangan lokal yang steril.^[5]

Sitokin adalah protein kecil yang penting dalam aktivitas sinyal pada sel, terutama dalam pengaturan sistem kekebalan tubuh. Sitokin memiliki mekanisme kerja yang kompleks tetapi secara luas diklasifikasikan sebagai pro-inflamasi ataupun anti-inflamasi.^[6] Secara khusus, model praklinis nyeri kepala primer telah menekankan peran peradangan neuron yang mengikuti aktivasi jalur trigeminal di beberapa area perifer dan pusat, termasuk pembuluh darah dural, ganglion trigeminal, dan nukleus trigeminal kaudal.^[7]

Beberapa penelitian telah mengukur kadar serum sitokin pada pasien dengan gangguan nyeri kepala primer, baik berupa perbandingan antara pasien dengan gangguan nyeri kepala primer dan kontrol yang sehat, atau antara periode iktal dan interiktal migrain.^[8] Sitokin yang pernah dinilai sebelumnya berupa sitokin proinflamasi [interleukin (IL)-1 β , *tumour necrosis factor- α* (TNF- α), *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1)] maupun sitokin anti-inflamasi [antagonis reseptor *interleukin-1* (IL-1ra), IL-4, IL-10 dan *transforming growth factor- β 1* (TGF- β 1)].^[9]

Penelitian sebelumnya telah menemukan peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi pada pasien selama serangan migrain.^[10] Selain itu, penelitian lain juga menunjukkan bahwa kadar TNF- α meningkat secara signifikan pada pasien dengan migrain episodik dan migrain kronis.^[11] Sementara itu, ada juga penelitian yang menunjukkan bahwa kadar TNF- α justru menurun pada pasien migrain saat tidak mengalami serangan.^[12] Sementara itu pada pasien TTH, empat sitokin dinilai dalam setidaknya dua penelitian yang membandingkan TTH dan kontrol yang sehat. Ditemukan kadar TGF- β dan TNF- α yang secara signifikan lebih tinggi pada pasien TTH.^[6]

2. Tujuan

Pada penelitian ini, kami bertujuan untuk menyelidiki korelasi antara TGF- β dan derajat nyeri pada migrain dan TTH.

3. Metode

Subjek Penelitian

Subjek penelitian diambil dari populasi pasien dengan diagnosis migrain dan TTH yang berobat di Poliklinik Neurologi Rumah Sakit Adam Malik Medan dan Rumah Sakit Prof. dr. Chairuddin P. Lubis. Penentuan jumlah subjek penelitian dilakukan menurut metode *sampling non-random* secara konsekutif. Metode ini mengumpulkan sampel secara berurutan sesuai dengan persyaratan inklusi dan eksklusi hingga jumlah sampel minimal tercapai.

Kriteria Inklusi berupa pasien yang datang dengan diagnosis migrain maupun TTH berdasarkan Konsensus Nasional VI Kelompok Studi Nyeri Kepala Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia tahun 2023, berusia di atas 18 tahun, dan memberikan persetujuan untuk ikut serta dalam penelitian ini. Kriteria Eksklusi berupa pasien dengan kondisi-kondisi lain yang dapat menyebabkan perubahan kadar TGF- β seperti peradangan akut, alergi, autoimun, penyakit kronis, atau penggunaan kortikosteroid ataupun obat yang menurunkan sistem imun.

Rancangan Penelitian

Penelitian ini bersifat analitik korelatif dengan desain *cross sectional* menggunakan sumber data primer yang diperoleh secara konsekutif dari semua pasien migrain dan TTH yang datang ke Poliklinik Neurologi Rumah Sakit Adam Malik Medan dan Rumah Sakit Prof. dr. Chairuddin P. Lubis.

Instrumen Penelitian

Pengukuran derajat nyeri dilakukan menggunakan NRS (*Numeric Rating Scale*). Pemeriksaan kadar *Human Transforming*

Growth Factor β diukur menggunakan kit ELISA (*Bioassay Technology Laboratory*) dari serum pasien yang diambil setelah penilaian NRS.

Analisa Statistik

Data yang dikumpulkan akan melalui proses *editing*, *coding*, *data entry*, dan *cleaning*. Data ini kemudian dianalisa dengan sistem komputerisasi secara statistik menggunakan perangkat lunak SPSS. Pada analisis univariat data yang berskala kategorial dinyatakan dalam jumlah dan presentase. Uji hipotesis analisis bivariat untuk menilai hubungan antara kadar TGF- β pasien dengan derajat nyeri dengan skor NRS pada pasien dengan migrain dan TTH dilakukan menggunakan uji *Spearman* dikarenakan data tidak terdistribusi normal.

4. Hasil

Penelitian ini terdiri dari 30 sampel yang didiagnosis dengan nyeri kepala primer (migrain dan TTH). Dari data yang diperoleh, subjek penelitian paling banyak ditemukan pada wanita, yaitu 22 pasien (73,3%), dibandingkan pria 8 pasien (26,7%). Rentang usia rata-rata berada pada usia 18 hingga kurang dari 26 tahun sebanyak 20 orang (66,7%), sisanya 26 hingga 35 tahun sebanyak 9 orang (30%), dan lebih dari 35 tahun sebanyak 1 orang (1%). Tingkat pendidikan terbanyak adalah pelajar SMP atau SMA yaitu sebanyak 25 orang (83,3%), disusul dengan S1 sebanyak 5 orang (16,7%). Jenis pekerjaan yang diperoleh adalah pelajar/mahasiswa sebanyak 20 orang (66,7%), karyawan sebanyak 5 orang (16,7%), dan tidak bekerja sebanyak 5 orang (16,7%).

Dari subjek penelitian, rerata kadar TGF- β adalah 0.400 dengan standar deviasi 0.531, median 0.167 dengan nilai minimum 0.008 dan maksimum 2.174. Rerata derajat nyeri pada subjek penelitian adalah 2,60 dengan standar deviasi 2,415, median 2,50 dengan nilai minimum 0 dan maksimum 7.

Uji normalitas yang digunakan adalah uji *Saphiro Wilk* dan hasil menunjukkan bahwa data TGF- β dan derajat nyeri tidak berdistribusi normal ($p < 0,05$), sehingga dilakukan uji korelasi *Spearman*. Hasil uji korelasi *Spearman* menunjukkan adanya korelasi positif moderat ($r: 0,523$) antara nilai TGF- β dengan derajat nyeri pada migrain dan TTH, serta terbukti signifikan dengan p value ($0,003 < 0,05$).

5. Pembahasan

Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional* pada pasien dengan diagnosis migrain dan TTH yang berobat di Poliklinik Neurologi Rumah Sakit Adam Malik Medan dan Rumah Sakit Prof. dr. Chairuddin P. Lubis. Penelitian berlangsung di bulan Januari 2024 hingga Juli 2024 sejak persiapan hingga penyusunan laporan penelitian. Dilakukan uji analisis *Spearman* untuk mengetahui hubungan kadar *Human Transforming Growth Factor β* dengan derajat nyeri pada migrain dan TTH. Penelitian ini melibatkan 30 orang pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian.

Pada penelitian ini, rerata derajat nyeri pada subjek penelitian adalah $2,60 \pm 2,415$, median 2,50 dengan nilai minimum 0 dan maksimum 7. Alasan sebagian pasien datang ke rumah sakit dengan derajat nyeri 0 sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Dermitzakos dkk. (2010), di mana 89,7% pasien nyeri kepala datang ke rumah sakit setelah 24 jam hingga lebih dari 1 minggu sejak awal nyeri kepala. Hanya sebagian kecil sekitar 9,4% pasien yang langsung datang ke rumah sakit segera setelah mengalami keluhan.^[13] Selain itu, menurut penelitian Sakai dkk. (2022), lebih dari 80% pasien nyeri kepala menggunakan obat yang dijual bebas, dan sekitar 6,1% hanya menggunakan obat dengan resep dokter. Hal ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien telah menggunakan obat yang dijual bebas sebelum datang ke rumah sakit. Hal ini menjelaskan mengapa beberapa pasien datang ke rumah sakit setelah nyeri kepala mereda atau tidak lagi mengalami nyeri.^[14]

Penelitian sebelumnya mengevaluasi hubungan TGF- β 1 dengan karakteristik klinis pada pasien migrain dan melaporkan

bahwa TGF- β 1 mungkin memiliki peran dalam patogenesis migrain.^[4] Perubahan-perubahan yang dilaporkan pada pasien migrain termasuk TGF- β 1 yang diduga memiliki peran dalam inflamasi. TGF- β 1 adalah anggota polipeptida dari superfamil faktor pertumbuhan beta.^[15] Ini adalah protein yang disekresikan yang terlibat dalam banyak fungsi seluler, termasuk kontrol pertumbuhan sel, proliferasi sel, diferensiasi sel, apoptosis, dan inflamasi.^[16]

Dalam penelitian ini, kami menemukan korelasi positif yang sedang (r : 0,523) antara nilai TGF- β dan derajat nyeri, dan ditemukan signifikan dengan nilai p sebesar 0,003 ($<0,05$). Hal ini berarti bahwa peningkatan TGF- β memiliki korelasi dengan peningkatan derajat nyeri dan sebaliknya. Penelitian oleh Taheri dkk. (2020) juga menemukan ekspresi IL-4, IL-17, TGF- β dan TNF- α juga ditemukan berkorelasi secara signifikan pada pasien migrain dengan atau tanpa aura dibandingkan dengan kontrol, dengan korelasi pasangan terkuat adalah antara TGF- β dan TNF- α serta TNF- α dan interferon gamma (IFN- γ).^[8] Sementara itu pada pasien TTH, setidaknya ada dua penelitian yang membandingkan TTH dan kontrol sehat yang menunjukkan bahwa terdapat kadar TGF- β dan TNF- α yang secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan TTH.^[6]

Beberapa penelitian juga menemukan hubungan antara kadar TGF- β 1 dan kejadian migrain dan TTH. Studi pada pasien migrain telah menunjukkan bahwa sitokin pro-inflamasi, seperti IL-1 β dan TNF- α , dapat meningkat selama atau di luar serangan migrain.^[6] Studi praklinis telah menunjukkan bahwa sitokin pro-inflamasi, termasuk IL-6 dan IL-10 dapat mengaktifkan dan menyensitisasi nosiseptor meningeal dan otot.^[4] Temuan ini menunjukkan bahwa sitokin, termasuk TGF- β dapat berperan dalam menstimulasi nosiseptor meningeal dan dengan demikian berkontribusi terhadap migrain dan TTH.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	n (%)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	8(26.7)
Perempuan	22(73.3)
Usia	
18–<26 tahun	20(66.7)
26–35 tahun	9(30)
>35 tahun	1(3.3)
Tingkat Pendidikan	
Pendidikan Dasar/ Menengah	25(83.3)
Pendidikan Tinggi	5(16.7)
Pekerjaan	
Mahasiswa	20(66.7)
Karyawan	5(16.7)
Tidak bekerja	5(16.7)

Tabel 2. Rerata Kadar TGF- β dan Derajat Nyeri Subjek Penelitian

	Mean $\pm$ SD	Median (Min-Maks)
TGF- β	0.400 $\pm$ 0.531	0.167 (0.008-2.174)
Derajat Nyeri	2.60 $\pm$ 2.415	2.50 (0-7)

SD: standard deviasi; TGF- β : *Transforming Growth Factor β* ; TTH: *Tension Type Headache*

Tabel 3. Hubungan antara Kadar TGF- β dengan Derajat Nyeri

	Derajat Nyeri	
	r	P
TGF- β	0.523	0.003

TGF- β : *Transforming Growth Factor β* ; r: koefisien korelasi; p : *P-value*.

6. Kesimpulan

Terdapat hubungan signifikan antara nilai TGF- β dengan

derajat nyeri pada migrain dan TTH. Hasil uji korelasi *Spearman* menunjukkan adanya korelasi positif moderat (r : 0,523) yang terbukti signifikan dengan p value 0,003. Hal ini berarti bahwa peningkatan pada TGF- β memiliki korelasi dengan meningkatnya derajat nyeri, dan begitu pula sebaliknya.

7. Daftar Pustaka

- [1] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 2013;33(9):629–808.
- [2] Wang Z, Yang X, Zhao B, & Li W. Primary Headache Disorders: From Pathophysiology to Neurostimulation Therapies. *Heliyon*; 2023. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14786>.
- [3] Song T, Cho S, Kim W, Yang K, Yun C, Chu M. Anxiety and depression in tension – type headache: A population-based study. *PLoS ONE*. 2016;11: 1–32. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165316>
- [4] Thuraiaiyah J, Erritzoe-Jervild M, Al-Khazali HM, Schytz HW, Younis S. The Role of Cytokines in Migraine: A Systematic Review. *Cephalalgia*; 2022; Vol.42(14):1565–1588. DOI:10.1177/03331024221118924.
- [5] Güzel I, Tasdemir N, Çelik Y. Evaluation of Serum Transforming Growth Factor B1 and C-Reactive Protein Levels in Migraine Patients. *Neurologia I Neurochirurgia Polska*. 2013; 47,4:357–362. DOI: 10.5114/ninp.2013.36760.
- [6] Musubire AK, Cheema S, Ray JC, Hutton EJ, Matharu M. Cytokines in Primary Headache Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Headache and Pain*. 2023; 24:36. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01572-7>
- [7] Biscetti L, De Vanna G, Cresta E, Bellotti A, Corbelli I, Cupini ML, Clabresi P, dkk. Immunological Findings in Patients with Migraine and Other Primary Headaches: A Narrative Review. *Clinical and Experimental Immunology*. 2022; 207, 11–26. <https://doi.org/10.1093/cei/uxab025>.
- [8] Taheri M, Nicknafs F, Hesami O, Javadi A, Arsang-Jang S, Sayad A, & Ghafouri-Fard S. Differential Expression of Cytokine-Coding Genes among Migraine Patients with and without Aura and Normal Subject. *Journal of Molecular Neuroscience*; 2020. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01745-y>.
- [9] Bo SH, Davidsen EM, Gulbrandsen P, Dietrich E, Bovim G, Stovner LJ, White LR. *Cerebrospinal Fluid Cytokine Levels in Migraine, Tension-Type Headache and Cervicogenic Headache*. *Cephalalgia*, 2008, 29, 365–372. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01727.x.
- [10] Han D. *Association of Serum Levels of Calcitonin Gene-related Peptide and Cytokines during Migraine Attacks*. *Annals of Indian Academy of Neurology*. July-September 2019, Volume 22, Issue 3. Wolters Kluwer - Medknow DOI: 10.4103/aian.AIAN_371_18.
- [11] Martami F, Jahromi SR, Togha M, Ghorbani Z, Seifishahpar M, Saidpour A. *The serum level of inflammatory markers in chronic and episodic migraine: a case-control study*. Springer-Verlag Italia S.r.l., part of Springer Nature; 2018. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3493-0>.
- [12] Michalak S, Kalinowska-Lyszczarz A, Węgrzyn D, Niezgoda A, Losy J, Osztynowicz K, Kozubski W. *Increased Serum CD14 Level Is Associated with Depletion of TNF in Monocytes in Migraine Patients during Interictal Period*. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18, 398; doi:10.3390/ijms18020398.
- [13] Dermitzakis EV, Georgiadis G, Rudolf J, Nikiforidou D, Kyriakidis P, Gravas I, Bouziani C, dkk. Headache Patients in the Emergency Department of a Greek Tertiary Care Hospital. *J Headache Pain*. 2010; 11:123–128.
- [14] Sakai F, Hirata K, Igarashi H, Takeshima T, Nakayama T, Sano H, Kondo H, Shibasaki Y, Koga N. A Study to Investigate the Prevalence of Headache Disorders and Migraine Among People Registered in a Health Insurance Association in Japan. *The Journal of Headache and Pain*. 2022; 23(1):70. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01439-3>.
- [15] Kubickova L, Sedlarikova L, Hajek R, Sevcikova S. TGF- β – *An Excellent Servant but A Bad Master*. *Journal of Translational Medicine*. 2012; 10:183. <http://www.translational-medicine.com/content/10/1/183>.
- [16] Aisyah R, Jatmiko SW. Jalur Sinyal Tgf-B Berperan Dalam *Self Renewal*, Diferensiasi, dan Proliferasi stem Cell. *Jurnal Saintika Medika*. Vol. 15 No. 1 Juni 2019. DOI: <https://doi.org/10.22219/sm.Vol15.SMUMM1.8002>.