

Tinjauan Kepustakaan

Nyeri Kepala Pascatrauma: Telaah Epidemiologi dan Patofisiologi

Post-Traumatic Headache: a Review of Epidemiology and Pathophysiology

Indarwati Setyaningsih^{1,2}, Nindriya Kurniandari¹, Muhammad Najmi Habibi¹, Desain Pambudi Sejahtera²

¹Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada / KSM Saraf RS Sardjito, Yogyakarta, Indonesia

²KSM Saraf RS Dr. Sardjito, Yogyakarta, Indonesia

Korespondensi ditujukan kepada Indarwati Setyaningsih; indarwati.dr@ugm.ac.id

Hak Cipta © 2025 Indarwati Setyaningsih 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

Post-traumatic headache (PTH) is one of the most common complications following mild traumatic brain injury (TBI). Its clinical presentation often resembles primary headache disorders, such as migraine or tension-type headache; however, it possesses a more complex and multifactorial pathophysiological basis. This article aims to review the epidemiological aspects and pathophysiological mechanisms of PTH based on recent literature. Globally, more than 69 million individuals experience TBI each year, and up to two-thirds of patients with mild TBI are reported to develop PTH. While most cases are transient, approximately 15–25% progress to persistent PTH. The pathogenesis of PTH involves interactions among structural damage, neurometabolic dysfunction, and neuroinflammatory processes that trigger activation of the trigeminovascular system and both peripheral and central sensitization. Cervical factors, hyperadrenergic mechanisms, and disturbances in the descending pain modulatory system further exacerbate symptoms. Advanced neuroimaging studies such as diffusion tensor imaging (DTI), Voxel-based morphometry (VBM), and magnetic resonance spectroscopy (MRS) provide supporting evidence of axonal injury, cortical thinning, and neuronal metabolic abnormalities associated with symptom persistence. A deeper understanding of the interaction among structural, metabolic, and inflammatory dysfunctions may serve as the foundation for developing more effective diagnostic and therapeutic strategies to improve patient's clinical outcome.

Keywords: post-traumatic headache, traumatic brain injury, neuroinflammation, central sensitization, peripheral sensitization

ABSTRAK

Tumor otak merupakan kelompok penyakit dengan heterogenitas biologis dan klinis yang tinggi, sehingga prognosis sangat bervariasi meskipun diagnosis histopatologis serupa. Penentuan prognosis yang akurat berperan penting dalam pemilihan terapi yang sesuai, pencegahan *overtreatment* maupun *undertreatment*, serta perencanaan perawatan paliatif dan suportif. Berbagai faktor prognostik memengaruhi kesintasan pasien, meliputi faktor klinis (usia, status fungsional, lokasi tumor, dan derajat reseksi), radiologis (ukuran, edema, pola penyangatan, difusi dan perfusi MRI), histopatologis (derajat WHO, sub tipe histologi), serta biomolekuler (*IDH mutation*, *1p/19q co-deletion*, *MGMT promoter methylation*, *ATRX loss*, *EGFR amplification*, *TERT mutation*). Pada high-grade glioma, status IDH mutan, MGMT termetilasi, dan ko-delesi 1p/19q berkorelasi dengan prognosis lebih baik, sementara peran *microRNA* seperti miR-15b dan miR-221 semakin diakui sebagai penanda biologis potensial. Pada meningioma, tingkat reseksi total (Simpson derajat 1–3) menurunkan risiko kekambuhan dibanding reseksi subtotal, sedangkan pada metastasis otak prognosis ditentukan oleh usia, *Karnofsky Performance Status*, jumlah lesi, serta kontrol tumor primer. Dengan demikian, estimasi prognosis bukan hanya sekadar angka kesintasan, melainkan landasan penting dalam perancangan terapi individual, alokasi sumber daya, dan komunikasi efektif dengan pasien dan keluarga, yang pada akhirnya mendukung implementasi terapi personalisasi untuk meningkatkan kualitas hidup dan kepuasan pasien.

Kata Kunci: nyeri kepala pascatrauma, cedera otak traumatik, neuroinflamasi, sensitisasi sentral, sensitisasi perifer

1. Pendahuluan

Cedera otak traumatik (*traumatic brain injury*, TBI) merupakan masalah kesehatan global dengan angka kejadian yang sangat tinggi. Diperkirakan lebih dari 69 juta orang di seluruh dunia mengalami TBI setiap tahunnya, dengan sekitar 80–90% di antaranya tergolong TBI ringan (*mild TBI*) atau gegar otak (*concussion*). Proporsi TBI akibat kecelakaan lalu lintas dilaporkan paling tinggi di wilayah Afrika dan Asia Tenggara (56%), sedangkan angka terendah di Amerika Utara (25%).

Insidensi cedera akibat kecelakaan lalu lintas di jalan raya juga menunjukkan angka yang sebanding antara Asia Tenggara (1,5% populasi per tahun) dan Eropa (1,2%). Salah satu komplikasi tersering setelah TBI ringan adalah nyeri kepala pascatrauma (*post-traumatic headache*, PTH), yang dapat muncul segera setelah cedera atau berkembang dalam beberapa hari berikutnya.^[1]

Secara klinis, PTH sering menyerupai nyeri kepala primer seperti migrain atau nyeri kepala tipe tegang (*tension-type headache*), sehingga diagnosisanya seringkali menimbulkan kesulitan klinis. Berdasarkan *International Classification of*

Headache Disorders (ICHD-3), PTH dibedakan menjadi 2 bentuk, yaitu PTH akut yang muncul <3 bulan setelah trauma, dan PTH persisten yang berlangsung ≥3 bulan pascatrauma. Kondisi ini memiliki prevalensi yang cukup tinggi; lebih dari 90% pasien TBI ringan mengalami PTH dalam tahun pertama setelah cedera, dan sekitar 15–25% di antaranya mengalami gejala yang menetap hingga menjadi kronis.^[2]

Menurut *International Classification of Headache Disorders* (ICHD), nyeri kepala didefinisikan sebagai nyeri yang terlokalisasi di kepala atau leher bagian atas, yang dirasakan berasal dari struktur tengkorak atau jaringan di sekitarnya. PTH persisten didefinisikan sebagai nyeri kepala yang muncul dalam waktu ≤7 hari setelah cedera kepala ringan (TBI ringan), berlangsung lebih dari 3 bulan sejak *onset*, dan memiliki karakteristik yang menyerupai migrain atau nyeri kepala tipe tegang, yang tidak disebabkan oleh cedera kepala sedang-berat atau kondisi lain.^[3]

2. Pembahasan

Epidemiologi

Secara global, sekitar 69 juta individu mengalami TBI setiap tahun, dengan TBI ringan sebagai bentuk yang paling sering dijumpai. Beberapa studi observasional melaporkan bahwa PTH terjadi pada 37–69% pasien dengan TBI ringan. Sebagian pasien menunjukkan gejala PTH jangka pendek yang membaik dalam tiga bulan pascacedera, sementara sebagian lainnya mengalami PTH persisten dengan gejala kronis. Dalam suatu studi kohort, 32% dan 29% pasien masih mengalami PTH masing-masing 3 dan 6 bulan setelah TBI ringan, sedangkan penelitian lain melaporkan 49–58% pasien masih mengalami tersebut hingga 12 bulan pascacedera. Dalam studi berbasis populasi di Denmark, prevalensi seumur hidup PTH mencapai 4,7% pada laki-laki dan 2,4% pada perempuan, sedangkan di Norwegia hanya 0,21% pasien dengan nyeri kepala kronis yang memiliki PTH persisten. Insidensi PTH persisten tampaknya berbanding terbalik dengan tingkat keparahan TBI, di mana 58% pasien dengan TBI ringan masih melaporkan PTH pada 12 bulan pascatrauma, dibandingkan dengan 33% pada pasien dengan TBI sedang hingga berat.^[4]

Penyebab TBI ringan paling sering adalah kecelakaan lalu lintas (24–58%) dan jatuh (24–45%), diikuti oleh cedera olahraga (3–18%) dan kekerasan fisik (5–7%). Atlet dan personel militer merupakan kelompok dengan risiko tinggi mengalami PTH, meskipun insidensi pada kelompok ini mungkin jarang dilaporkan. Pada atlet, prevalensi PTH dilaporkan mencapai 93% pasca TBI terkait olahraga, dan dianggap sebagai gejala umum dari *post-concussion syndrome* (PCS). Bahkan aktivitas atletik amatir dapat menyebabkan TBI pada sekitar 20% orang dewasa. Studi lain melaporkan bahwa 62% pasien dengan TBI ringan akibat kecelakaan lalu lintas, jatuh, cedera olahraga, atau serangan fisik dengan hasil *computed tomography* (CT) *scan* otak normal masih mengalami setidaknya 1 gejala pasca-gegar otak, dan 40% di antaranya memenuhi kriteria diagnostik PCS. PTH merupakan gejala yang paling sering dilaporkan, diikuti iritabilitas, kecemasan, pusing, kelelahan, dan gangguan konsentrasi, dengan PCS sebagai faktor risiko terkuat untuk timbulnya PTH.^[4,5]

Wilk dkk. meneliti 587 tentara infanteri Amerika Serikat yang mengalami gegar otak pasca-penugasan di Irak. Pada kelompok dengan kehilangan kesadaran, mekanisme ledakan berhubungan signifikan dengan timbulnya nyeri kepala dan tinitus 3–6 bulan pascapenugasan, dibandingkan dengan mekanisme non-ledakan. Namun, pada tentara dengan gegar otak tanpa kehilangan kesadaran, mekanisme ledakan tidak berhubungan dengan luaran klinis yang bermakna. Studi lanjutan pada kelompok yang sama melaporkan bahwa kehilangan kesadaran berkorelasi kuat dengan nyeri kepala, meskipun gejala tersebut lebih erat terkait dengan gangguan stres pascatrauma (*post-traumatic stress disorder*, PTSD) dan depresi dibandingkan dengan riwayat TBI ringan. Selain itu, riwayat TBI ringan multipel dengan kehilangan kesadaran meningkatkan risiko nyeri kepala secara signifikan dibandingkan dengan trauma tunggal, meskipun depresi tetap

menjadi prediktor kuat.^[4,6]

Patofisiologi

Post-traumatic headache berkembang melalui sejumlah mekanisme kompleks yang melibatkan interaksi antara kerusakan struktural dan fungsional, serta perubahan neurometabolik. PTH ringan dapat menyebabkan kerusakan struktural dan fungsional pada struktur kranial atau sentral (seperti jalur spinotalamik dan talamokortikal), serta mengganggu mekanisme penghambatan nyeri tubuh. Kerusakan tersebut memicu kaskade perubahan neurometabolik dan neuroinflamasi, termasuk peningkatan pelepasan neuropeptida seperti *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), yang mengaktifasi dan mensensitisasi sistem sensorik trigeminal. Kombinasi dari berbagai mekanisme ini berkontribusi terhadap munculnya PTH, sebagaimana digambarkan dalam Gambar 1.^[3] Cedera otak traumatik (*traumatic brain injury*, TBI) dapat menimbulkan kerusakan struktural maupun fungsional pada struktur servikal/kranial dan sentral, serta memicu perubahan neurometabolik. Proses ini menyebabkan aktivasi sistem sensoris trigeminal, hiper- atau hipoperfusi, peradangan neurogenik dan toksisitas glutamat. Kaskade tersebut memicu sensitisasi sentral dan perifer yang mengakibatkan nyeri kepala pascatrauma (*post-traumatic headache*, PTH) akut maupun persisten.

Pada fase akut, patofisiologi PTH terutama berkaitan dengan cedera struktural pada kepala atau leher yang menimbulkan cedera aksonal, gangguan neuromodulasi nyeri desenden, ketidakseimbangan fluks ion (masuknya kalsium dan keluarnya kalium), perubahan perfusi otak, serta inflamasi meningeal yang dimediasi oleh zat-zat peradangan CGRP, nitrit oksida, *pituitary adenylate cyclase activating polypeptide* (PACAP), dan substansi P. Aktivasi mediator-mediator ini memicu proses neuroinflamasi yang melibatkan sistem saraf pusat, nosiseptor perifer, dan sistem sensoris trigeminal. Hiperresponsivitas sistem trigeminal, yang melibatkan ganglion trigeminal, aferen perifer, atau nukleus trigeminal spinal, dikenal sebagai allodynia trigeminal. Kondisi ini berperan dalam terjadinya sensitisasi perifer pada pasien PTH akut, suatu mekanisme yang juga ditemukan pada migrain.^[3]

Transisi dari PTH akut ke persisten merupakan tantangan penelitian utama dan diduga berkaitan dengan inflamasi dan sensitisasi yang menetap. PTH persisten dapat bersumber dari perifer, sentral, atau keduanya. Mekanisme ini mencakup kerusakan struktur sentral, disfungsi neurometabolik, gangguan aliran darah otak, dan gangguan fungsi serebrovaskular. Neuroinflamasi kronis menyebabkan hiperaktivitas nosiseptor perifer, menghambat jalur nyeri endogen, memicu alodinia kranial yang dapat berkembang menjadi alodinia generalisata. Aktivasi astrosit dan mikroglia memicu pelepasan neuropeptida nosiseptif seperti CGRP, meningkatkan eksitotoksitas glutamat, serta menyebabkan kerusakan neuronal dan vaskular. Selain itu, *cortical spreading depression* (CSD), yaitu gelombang depolarisasi neuron yang menyebabkan disfungsi kortikal sementara, diduga berperan penting dalam patogenesis PTH persisten. CSD dapat dipicu oleh peningkatan produksi neurotransmitter eksitatorik (seperti glutamat) dan ketidakseimbangan fluks ion yang berujung pada akumulasi kalsium intraseluler, kerusakan aksonal, dan disfungsi neuron.^[7]

Disfungsi pada sistem modulasi nyeri desenden juga berkontribusi terhadap kronisasi PTH. Temuan pencitraan *magnetic resonance imaging* (MRI) menunjukkan adanya kerusakan aksonal pada substansia alba otak, penurunan integritas saraf di korpus kalosum, serta penipisan korteks pada area pemrosesan nyeri.^[3]

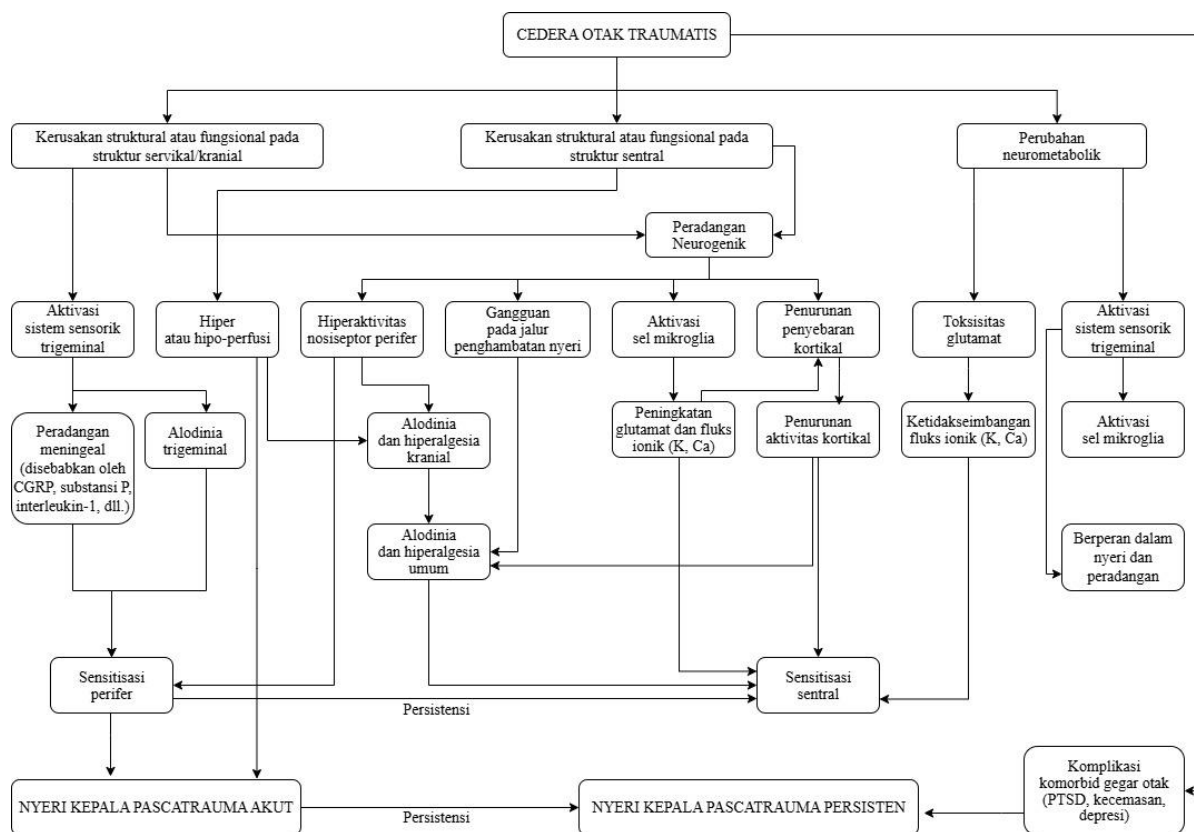
Pada tingkat seluler, trauma kepala memicu perubahan neurometabolik, menyebabkan pelepasan glutamat berlebihan dan ketidakseimbangan ionik (seperti kalium dan kalsium), yang memicu stres oksidatif, serta akumulasi asam laktat. Pemeriksaan *magnetic resonance spectroscopy* (MRS) menunjukkan bukti kerusakan neuron dan peningkatan aktivitas perbaikan membran sel, menandakan adanya gangguan metabolisme otak pascatrauma.^[8]

Aktivasi sistem trigeminal merupakan salah satu mekanisme kunci dalam patogenesis PTH. Cedera otak diduga memicu CSD, yang kemudian melepaskan berbagai mediator yang mengaktifasi dan mensensitisasi sistem trigeminovaskular. Proses ini diperberat oleh neuroinflamasi, di mana aktivasi mikroglia dan astrosit menghasilkan pelepasan mediator proinflamasi yang berkontribusi terhadap sensitisasi sentral dan alodinia.^[5]

Selain mekanisme intrakranial, nyeri juga dapat berasal dari struktur servikal. Cedera *whiplash* atau rotasi yang menyertai gegar otak dapat mengaktifasi saraf servikal atas (C1-C3), yang proyeksinya berintegrasi dengan serabut trigeminal di nukleus

trigeminalis kaudalis. Integrasi sinyal nosiseptif dari leher dan wajah pada tingkat batang otak ini berperan dalam pembentukan persepsi nyeri kepala.^[7]

Kondisi hiperadrenergik atau disfungsi sistem saraf otonom turut berperan melalui peningkatan kadar noradrenalin, yang menurunkan ambang rangsang nyeri dan meningkatkan sensitivitas neuron terhadap stimulus nyeri. Kombinasi dari berbagai mekanisme ini menjelaskan kompleksitas patogenesis PTH serta menjadi tantangan utama dalam diagnosis dan penatalaksanaannya.



Gambar 1. Mekanisme patofisiologis yang mendasari timbulnya nyeri kepala pascatrauma (*post-traumatic headache*)
PTSD: *post-traumatic stress disorders* (gangguan stres pasca-trauma); CGRP: *calcitonin gene-related peptide*
(sumber: Blumenfeld dkk.^[4])

Pemeriksaan Penunjang

Pemahaman mengenai TBI dan PTH telah berkembang pesat melalui berbagai teknik pencitraan dan pendekatan biomekanis. Pencitraan struktural seperti *diffuse tensor imaging* (DTI) mengungkap adanya kerusakan pada substansia alba otak, bahkan pada kasus TBI ringan, yang berkorelasi dengan gejala seperti nyeri kepala, pusing, dan gangguan kognitif. Sementara itu, teknik *Voxel-based morphometry* (VBM) menunjukkan penipisan korteks serebri, terutama di area frontal, parietal, dan *cingulate*, pada pasien yang mengalami PTH persisten. Melalui MRS ditemukan perubahan neurometabolik berupa penurunan kadar *N-acetyl aspartate* (NAA), penanda integritas neuron, serta peningkatan kadar kolin yang mengindikasikan proses kerusakan dan perbaikan membran sel. Temuan ini memperkuat teori bahwa TBI memicu disfungsi metabolisme energi sel, stres oksidatif, dan gangguan fungsi neuronal.^[9]

Selain itu, studi biomekanis dan neuroimunologi menunjukkan bahwa gaya mekanis akibat cedera memicu neuroinflamasi, ditandai dengan aktivasi sel mikroglia dan pelepasan sitokin proinflamasi yang berpotensi merusak jaringan saraf. Cedera juga dapat memicu CSD serta meningkatkan pelepasan CGRP. Kombinasi berbagai mekanisme tersebut diyakini berkontribusi terhadap persistensi nyeri kepala pascatrauma.^[5]

3. Kesimpulan

Post-traumatic headache merupakan salah satu komplikasi tersering dari TBI ringan, dengan mekanisme patofisiologis yang kompleks dan multifaktorial. Interaksi antara kerusakan struktural, disfungsi neurometabolik, dan proses neuroinflamasi berperan penting dalam memicu aktivasi sistem trigeminovaskular, sensitisasi perifer maupun sentral, serta disfungsi modulasi nyeri desenden. Berbagai studi pencitraan mendukung adanya perubahan pada materi putih otak, korteks serebri, serta gangguan metabolisme neuronal yang berkaitan erat dengan timbulnya dan persistensi gejala PTH. Selain itu, kontribusi faktor servikal, mekanisme hiperadrenergik, serta respons imun neural turut memperkuat kompleksitas kondisi ini. Pemahaman yang lebih mendalam mengenai mekanisme biologis dan jaringan saraf yang terlibat sangat diperlukan untuk mengembangkan strategi diagnostik dan terapeutik yang lebih efektif, sehingga dapat meningkatkan luaran klinis pasien dengan PTH.

4. Daftar Pustaka

- [1] Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung YC, Punchak M, dkk. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2019;130(4):1080–7.

- [2] Al-Khazali HM, Christensen RH, Ashina H. Clinical comparisons between post-traumatic headache and migraine: A cross-sectional study. *Cephalalgia*. 2025;45(4):03331024251331605.
- [3] Blumenfeld A, McVige J, Kniewel K. Post-traumatic headache: Pathophysiology and management - A review. *J Concussion*. 2022;6:20597002221093478.
- [4] Mavroudis I, Ciobica A, Luca AC, Balmus IM. Post-traumatic headache: A review of prevalence, clinical features, risk factors, and treatment strategies. *J Clin Med*. 2023;12(13):4233.
- [5] Ashina H, Iljazi A, Al-Khazali HM, Do TP, Eigenbrodt AK, Larsen EL, dkk. CGRP-induced migraine-like headache in persistent post-traumatic headache attributed to mild traumatic brain injury. *J Headache Pain*. 2022;23(1):135.
- [6] Wilk JE, Thomas JL, McGurk DM, Riviere LA, Castro CA, Hoge CW. Mild traumatic brain injury (concussion) during combat: Lack of association of blast mechanism with persistent postconcussive symptoms. *J Head Trauma Rehabil*. 2010;25(1):9–14.
- [7] Anarte-Lazo E, Carvalho GF, Schwarz A, Luedtke K, Falla D. Differentiating migraine, cervicogenic headache and asymptomatic individuals based on physical examination findings: A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):755.
- [8] Christensen RH, Al-Khazali HM, Iljazi A, Szabo E, Ashina H. Functional magnetic resonance imaging of post-traumatic headache: A systematic review. *Curr Pain Headache Rep*. 2025;29(1):27.
- [9] Christensen RH, Al-Khazali HM, Gollion C, Chaudhry BA, Ashina M, Ashina H. White matter tract differences in persistent post-traumatic headache, migraine, and healthy controls: A diffusion tensor imaging study. *J Headache Pain*. 2025;26(1):155.