

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Kualitas Tidur**

##### **2.1.1 Definisi tidur**

Tidur merupakan kebutuhan fisiologis manusia. Cukup tidaknya tidur manusia dinilai dari dua faktor, yakni kuantitas tidur dan kualitas tidur. Kualitas tidur yang baik apabila terdapat durasi tidur yang cukup, pola tidur yang tidak berubah-ubah, dan merasa segar kembali saat terbangun (Caesarridha, 2021).

##### **2.1.2 Definisi Kualitas Tidur**

Kualitas tidur adalah kemampuan untuk mencukupi kebutuhan tidur dalam memenuhi jumlah maksimal dari siklus tidur REM dan NREM (Sulana et al., 2020). Kualitas tidur juga dapat diartikan sebagai parameter kepuasan tidur seseorang yang dinilai dari aspek kuantitatif dan kualitatif, seperti waktu yang diperlukan untuk tertidur, lama tidur, frekuensi terbangun, keputasan, dan kedalaman tidur (Setyorini et al., 2022). Kualitas tidur yang buruk memiliki dampak buruk, seperti sulit fokus dalam mengambil keputusan, mudah lelah, terlalu sensitif dan mudah marah, dan bisa meningkatkan resiko gangguan jantung dan diabetes (Setyorini et al., 2022).

##### **2.1.3 Epidemiologi Kualitas Tidur**

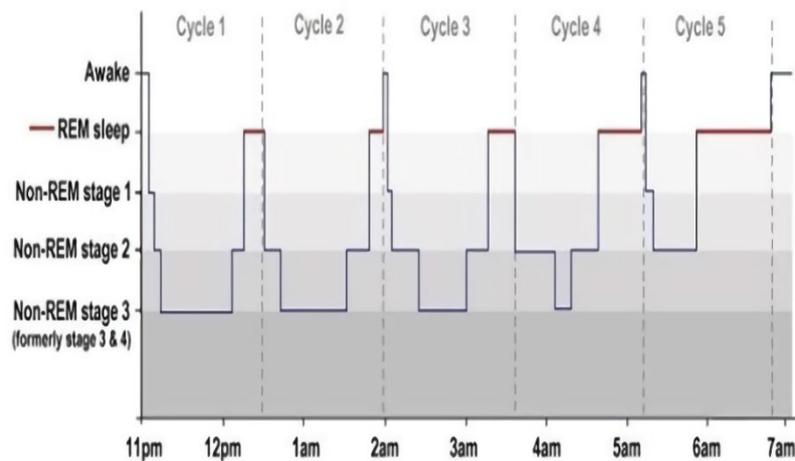
Di Indonesia, terutama pada penelitian yang dilakukan di Karawang, manusia dewasa yang mengalami kualitas tidur buruk sebanyak 83%, dengan perempuan sebanyak 49,8% dan laki-laki sebesar 33,2% (Kharimah et al., 2022). Pada kalangan mahasiswa, proporsi mahasiswa dengan kualitas tidur buruk sebanyak 50,8% (M. Yang et al., 2021).

#### 2.1.4 Faktor yang Mempengaruhi Kualitas Tidur

Banyak faktor yang mempengaruhi kualitas tidur pada mahasiswa kedokteran (Jia et al., 2022). Faktor-faktor tersebut dikelompokkan menjadi dua, faktor internal dan eksternal. Faktor internal terdiri dari *sleep hygiene*, gaya hidup, dan penyakit lain yang dimiliki individu tersebut. Faktor eksternal terdiri dari gangguan psikiatrik dan faktor lingkungan (Putri et al., 2021). Elemen *sleep hygiene* dan gaya hidup yang dinilai meliputi durasi tidur siang, perbedaan waktu tidur dan bangun dari hari ke hari, penggunaan tempat tidur untuk kegiatan lain selain tidur, konsumsi minuman berkafein dan berenergi sebelum tidur, penggunaan media elektronik sebelum tidur, begadang untuk belajar, sulit tidur karena perbedaan jadwal tidur dengan teman sekamar, dan tidur di kamar dan tempat tidur yang tidak nyaman (Rezaei et al., 2018). Penyakit lain yang mendasari meliputi hipertensi dan diabetes (Tentero et al., 2016) (Alfi & Yuliwar, 2018). Sedangkan, faktor external seperti gangguan psikiatrik meliputi stress, kecemasan, dan depresi. Faktor lingkungan meliputi tinggal di daerah dengan kebisingan dan cahaya yang berlebihan (Medic et al., 2017).

#### 2.1.5 Fisiologi Tidur (Siklus Tidur Manusia)

Siklus tubuh manusia diatur melalui dua fase tidur, *Rapid Eye Movement* (REM) dan *Non-Rapid Eye Movement* (NREM) (Patel et al., 2022). NREM dibagi menjadi tiga tahap, N1, N2, dan N3. Setiap fase dan tahapan tidur mencakup variasi tonus otot, pola gelombang otak, dan gerakan mata. Tubuh manusia melakukan siklus pada semua tahap ini sebanyak 4 sampai 6 kali setiap malam, rata-rata 90 menit untuk setiap siklus (Andreou & Edvinsson, 2019).



**Gambar 2. 1** Siklus Tidur Manusia

### 2.1.5.1 Mekanisme Tidur

Tidur terjadi dalam lima tahap: bangun, N1, N2, N3, dan REM. Tahap N1 hingga N3 termasuk tidur *non-rapid eye movement* (NREM), secara berurutan menunjukkan tingkat kedalaman tidur. Sekitar 75% dari tidur dihabiskan di tahap NREM, dengan mayoritas dihabiskan di tahap N2 (J. Malik et al., 2018). Tidur malam biasanya terdiri dari 4 hingga 5 siklus tidur, dengan perkembangan tahapan tidur dalam urutan sebagai berikut: N1, N2, N3, N2, REM. Siklus tidur yang lengkap membutuhkan waktu sekitar 90 hingga 110 menit.

### 2.1.5.2 Bangun (*Wake*)

Tahap pertama adalah tahap bangun atau tahap W, yang selanjutnya bergantung pada apakah mata terbuka atau tertutup. Selama terjaga dengan mata terbuka, gelombang beta mendominasi. Saat individu menjadi mengantuk dan memejamkan mata, gelombang alfa menjadi pola yang dominan (Varga et al., 2018).

### **2.1.5.3 N1 (Tahap 1) – Tidur Ringan (5%)**

N1 adalah tahap tidur paling ringan dan dimulai ketika lebih dari 50% gelombang alfa diganti dengan *low-amplitude mixed-frequency* (LAMF). Terdapat tonus otot pada otot rangka dan pernapasan cenderung terjadi secara teratur. Tahap ini berlangsung sekitar 1 sampai 5 menit, terdiri dari 5% dari total siklus.

### **2.1.5.4 N2 (Tahap 2) – Tidur Lebih Nyenyak (45%)**

Tahap ini mewakili tidur yang lebih dalam saat detak jantung dan penurunan suhu tubuh. (Antony et al., 2019). Saat memasuki tidur yang lebih nyenyak, individu akan memasuki tahap N3. Tahap 2 tidur berlangsung sekitar 25 menit pada siklus awal dan diperpanjang dengan setiap siklus berturut-turut, akhirnya terdiri dari sekitar 50% dari total tidur (Gandhi & Emmady, 2022).

### **2.1.5.5 N3 (Tahap 3) – Tidur Non-REM Terdalam (25%)**

N3 juga dikenal sebagai sebagai *slow-wave sleep* (SWS). N3 dianggap sebagai tahap tidur terdalam dan ditandai dengan frekuensi yang jauh lebih lambat dengan sinyal amplitudo tinggi dikenal sebagai gelombang delta. Tahap ini adalah yang paling sulit untuk dibangunkan, dan bagi sebagian individu, bahkan suara keras (lebih dari 100 desibel) tidak dapat membangunkan mereka. Ini adalah tahap ketika tubuh melakukan perbaikan dan regenerasi jaringannya, membentuk tulang dan otot, serta memperkuat sistem kekebalan tubuh (Hilditch & McHill, 2019).

### **2.1.5.6 REM (25%)**

Rekaman EEG: gelombang beta - mirip dengan gelombang otak saat terjaga. REM dikaitkan dengan mimpi dan tidak dianggap sebagai tahap tidur

nyenyak. Sementara EEG mirip dengan individu yang terjaga, otot rangka bersifat atonik dan tanpa gerakan, kecuali mata dan otot pernapasan diafragma, yang tetap aktif. Namun, laju pernapasan menjadi lebih tidak menentu dan tidak teratur. Tahap ini biasanya dimulai 90 menit setelah individu mulai tertidur. Periode pertama biasanya berlangsung 10 menit, dengan yang terakhir berlangsung hingga satu jam (Della Monica et al., 2018) (Ferri et al., 2017)

### **2.1.6 PSQI (*Pittsburgh Sleep Quality Index*)**

Indeks Kualitas Tidur Pittsburgh (PSQI) adalah kuesioner yang paling banyak digunakan dalam penelitian dan praktik klinis untuk menilai kualitas tidur (Sancho-Domingo et al., 2021). Pada PSQI, terdapat tujuh komponen penilaian yang meliputi kualitas tidur subyektif, latensi tidur, durasi tidur, efisiensi tidur, gangguan tidur, penggunaan obat, dan disfungsi di siang hari. Keterangan nilai skor secara berturut-turut adalah 0 sangat baik, 1 cukup baik, 2 agak buruk, dan 3 sangat buruk. Untuk menentukan skor akhir yang menyimpulkan kualitas tidur secara keseluruhan adalah dengan menjumlahkan semua hasil skor dari komponen 1 hingga 7, dengan hasil ukur baik jika  $\leq 5$  dan buruk jika  $> 5$ . PSQI menghasilkan sensitivitas sebesar 75,82% dan spesifisitas 76,99% untuk mengklasifikasikan kualitas tidur (Sancho-Domingo et al., 2021). PSQI dikatakan sebagai kuisisioner pengukuran kualitas tidur yang paling sering digunakan, karena reliabilitas dan validitasnya yang bagus.

## **2.2 Migrain**

### **2.2.1 Klasifikasi Nyeri Kepala**

Nyeri kepala dibagi menjadi nyeri kepala primer, nyeri kepala sekunder, dan nyeri neuropatik kranial, sentral, atau nyeri fasial primer dan nyeri kepala lainnya. Nyeri kepala primer dibagi menjadi migrain, *Tension Type Headache* (TTH), *Trigeminal Autonomic Cephalgia* (TAC). Sedangkan nyeri kepala sekunder meliputi nyeri kepala terkait trauma kepala-leher, infeksi, kelainan homeostasis, terkait kelainan psikiatrik, dan lain-lain (Aninditha & Rasyid, 2017).

### **2.2.2 Definisi dan Epidemiologi Migrain**

#### **2.3.2.1 Definisi Migrain**

Migrain adalah penyakit yang dipengaruhi secara genetik yang ditandai dengan episode sakit kepala dengan intensitas sedang hingga berat, karakteristik unilateral, memberat dengan aktivitas fisik, rangsangan suara (fonofobia), cahaya (fotofobia), dan diikuti gejala gastrointestinal seperti mual dan muntah (Ruschel & Jesus, 2022a).

#### **2.3.2.2 Epidemiologi Migrain**

Migrain terjadi pada 12% populasi dunia, menyerang hingga 17% wanita dan 6% pria setiap tahunnya. Pada anak-anak, migrain sering terjadi pada anak perempuan daripada laki-laki (MacGregor, 2017). Prevalensi migrain paling tinggi di dunia, secara berurutan, di Amerika Utara, Amerika Selatan, Amerika Tengah, Eropa, Asia, dan Afrika. Migrain sudah menjadi penyebab utama kedua penyebab disabilitas di dunia (Stovner et al., 2018). Migrain juga disebut sebagai penyakit genetik atau diturunkan dari keluarga. Risiko genetik ini menyumbang sebesar 40%

jika salah satu orang tua memiliki riwayat migrain dan meningkat menjadi 75% jika kedua orang tua memiliki riwayat migrain. Hal ini menyebabkan migrain secara konsisten menjadi alasan paling umum keempat atau kelima sebagai kunjungan darurat yang menyumbang 3% dari semua alasan kunjungan darurat ke layanan kesehatan (R. Burch et al., 2018). Prevalensi migrain meningkat pada masa pubertas dan terus meningkat hingga usia 35 hingga 39 tahun, menurun terutama setelah menopause (Ruschel & Jesus, 2022b).

### **2.2.3 Patofisiologi Migrain**

Patofisiologi migrain dibagi menjadi empat fase yang meliputi *Premonitory*, *Aura*, *Nyeri Kepala*, dan *Postdormal*. Fase-fase ini dapat terjadi secara berurutan atau bisa jadi tumpang tindih. Vasodilatasi meningeal bersama dengan inflammasi diakibatkan oleh aktivasi jaringan vaskuler yang menyebabkan nyeri kepala. Penelitian menunjukkan bahwa brain stem dan nuclei pada diencephalon memiliki kontrol pada sistem trigeminovascular yang meliputi neuron efferen yang suplai jaringan pembuluh darah dan neuron aferen yang memberikan informasi ke nucleus trigeminal caudalis (Goadsby et al., 2017a). Nyeri kepala dirasakan akibat dari inflammasi dan vasodilatasi meningeal karena aktivasi dari kedua hubungan ini. Neurotransmitter, seperti serotonin memainkan peran penting pada patofisiologi dan tatalaksana migrain. Serotonin memulai kaskade jaringan intraseluler yang menyebabkan hambatan atau rangsangan transmisi saraf. Reseptor serotonin tersebar di otak, termasuk yang digunakan dalam sirkuit persinyalan nyeri dan pembuluh darah kranial (Khan et al., 2021).

### 2.2.3.1 Fase 1: Premonitory

#### 1. Interaksi antara perubahan homeostasis dan onset migrain

Fase *premonitory* migrain dimulai 3 hari sebelum migrain dan pasien biasanya sudah dapat memprediksi 12 jam sebelum onset mulainya. Gejala umum pada fase ini meliputi kelelahan, perubahan suasana hati, kelaparan, menguap, nyeri otot, dan photophobia, yang mengarahkan ke keterlibatan hipotalamus, brainstem, sistem limbik, dan area kortikal tertentu selama fase serangan. Menurut penelitian, hipotalamus memainkan peran kunci dalam memfasilitasi atau memperkuat transmisi nyeri selama serangan. Terdapat dua teori utama untuk mekanisme ini. Teori pertama yaitu peningkatan tonus parasimpatis dapat mengaktifkan nosiseptor meningeal. Teori kedua yaitu modulasi sinyal nosiseptif dari trigeminal nukleus kaudalis (TNC) ke struktur supratentorial yang terlibat dalam pemrosesan nyeri (Dodick, 2018).

#### 2. Aktivasi nosiseptor meningeal melalui peningkatan aktivitas parasimpatis

Gejala dari migrain, seperti mual, muntah, kehausan, gejala otonomik kranial, seperti lakrimasi, kongesti nasal, dan *rhinorrhea* adalah gejala akibat dari perubahan fungsi otonom pada sistem saraf pusat. Perubahan tonus simpatis dan parasimpatis dapat ditemukan dari fase *premonitory* hingga *postdromal* (Gazerani & Cairns, 2017). Penelitian lain mengatakan bahwa pencetus migrain, seperti stress, terbangun dari tidur, perubahan homeostasis emosional dan fisiologikal mengaktifasi jalur nosiseptif melalui peningkatan tonus parasimpatis. Aliran simpatis ke meninges yang

melibatkan pelepasan norepinephrine diketahui berkontribusi dalam persinyalan pronosiseptif melalui aksi pada dural afferent dan dural fibroblast. Mekanisme fisiologis, seperti stress, juga melibatkan jaringan yang berproyeksi ke neuron parasimpatis preganglion pada nukleus salivatory superior, yang menyebabkan aktivasi nosiseptor peripheral melalui pelepasan transmitter neuropeptida yang berasal dari parasimpatis efferent yang menginervasi meninges dan pembuluh darah meningeal.

### **3. Modulasi sinyal nosiseptif dari thalamus ke korteks dan Treshold oleh siklus aktivitas brainstem.**

Sinyal nosiseptif trigeminovaskuler yang mencapai thalamus bisa jadi dimodulasi oleh pelepasan neuropeptida atau neurotransmitter eksitatori dan inhibitori dari hipotalamus dan neuron brainstem. Keseimbangan neurotransmitter ini mengatur perangsangan relay neuron trigeminovaskuler. Penelitian menunjukkan bahwa transisi fase premonitory ke fase nyeri kepala bisa jadi dipengaruhi oleh siklus sirkadian dan aktivitas brainstem (Goadsby et al., 2017b). Jika aktivitas brainstem tinggi, ambang nosiseptif trigeminovaskuler akan naik dan sinyal nosiseptif akan terhambat. Jika siklus aktivitas brainstem rendah, ambang sinyal nosiseptif akan rendah, dan menyebabkan nyeri kepala pada migrain.

#### **2.2.3.2 Fase Aura**

Sekitar sepertiga dari serangan migrain didahului oleh aura. Terjadi inisiasi dan propagasi dari *Cortical Spreading Depression* (CSD). CSD dimulai dari peningkatan lokal potassium ekstraseluler (K<sup>+</sup>) yang mendepolarisasi neuron selama 30-50 detik. Akumulasi awal ekstraseluler

K<sub>1</sub> terjadi akibat depolarisasi dan repolarisasi berulang dari neuron yang hipereksitasi di korteks serebral. Akumulasi ekstraseluler K<sub>1</sub> ini kemudian mendepolarisasi sel-sel. Efflux K<sub>1</sub> berhubungan dengan gangguan mayor pada gradien ionic pada membran sel, influx sodium (Na<sup>+</sup>), dan kalsium (Ca<sup>2+</sup>), dan pelepasan glutamat. Pada awalnya, difusi intersisial baik dari K<sub>1</sub> atau glutamate dianggap menyebabkan propagasi CSD, tetapi terdapat pendapat lain yang juga menyebutkan bahwa propagasi CSD dimediasi oleh *gap junction* antara sel glial atau neuron. CSD bisa mengaktifasi nosisepsi trigeminal dan menyebabkan mekanisme nyeri kepala.

### 2.2.3.3 Fase 3: Headache

Nyeri berdenyut karakteristik migrain diterima secara luas sebagai hasil aktivasi jalur trigeminovaskuler.

#### 1. Trigeminovascular Pathway

Jalur trigeminovaskuler menyampaikan informasi nosiseptif dari meninges ke daerah sentral otak, dan selanjutnya ke korteks.

#### 2. Aktivasi Trigeminovascular Pathway

Aktivasi nyeri pada migrain dimulai secara perifer ketika neuron nosiseptif yang menginversi duramater distimulasi dan melepaskan neuropeptida vasoaktif seperti *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) dan *pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38*, menyebabkan persinyalan di sepanjang jalur neurovaskular trigeminovaskuler, vasodilatasi pembuluh darah otot polos, degranulasi sel mast dan plasma ekstrasvasasi yang terlibat. Beberapa penelitian menduga bahwa CSD memulai aktivasi nociceptors

meningeal. Molekul seperti ATP, glutamat, K<sup>+</sup>, ion hidrogen, CGRP, dan *nitrous oksida* yang dilepaskan secara lokal selama CSD diperkirakan berdifusi dan mengaktifkan meningeal nosiseptor. CSD dapat menyebabkan peningkatan aktivitas di neuron trigeminovaskular sentral di nukleus trigeminal tulang belakang. CSD menghasilkan aktivasi berurutan neuron trigeminovaskuler perifer lalu sentral. Rasa nyeri migrain mungkin juga timbul oleh mekanisme sentral. Kejadian fisiologis yang terjadi selama fase premonitory (yang terjadi lebih awal dari aura) mungkin menjadi penyebab utama aktivasi jalur trigeminovaskular dan aktivitas neuronal/glial kortikal (Dodick, 2018).

### **3. Peripheral Sensitisasi**

Setelah diaktifkan oleh mediator endogen, neuron trigeminovaskuler perifer menjadi peka terhadap rangsangan dural, artinya ambang untuk respon menurun dan besarnya respon neuron ini menjadi meningkat. Sensitisasi perifer dianggap bertanggung jawab atas nyeri berdenyut yang menjadi karakteristik migrain. Sensitivitas yang meningkat terhadap rangsangan sensorik diduga disebabkan oleh hiperresponsivitas dalam serabut aferen primer dan atau neuron pusat. Studi trigeminovaskuler menunjukkan bahwa degranulasi sel mast menghasilkan aktivasi yang tahan lama dan sensitisasi nosiseptor dural. Beberapa hewan penelitian melibatkan pelepasan CGRP dalam inisiasi dan pemeliharaan sensitisasi perifer (Iyengar et al., 2017). Pada penelitian, studi injeksi berulang CGRP ke kaki tikus, ambang respons terhadap stimulus mekanik berbahaya secara signifikan diturunkan sebagai akibat dari sensitisasi perifer (Dodick, 2018).

#### 2.2.3.4 Fase Postdromal

Fase ini sebagian besar diabaikan dan tidak dilaporkan oleh pasien. Akan tetapi, fase ini biasanya merupakan lanjutan dari patologi yang sama. Pasien biasanya mengeluh mudah lelah, lemah otot, perubahan mood, kesulitan berkonsentrasi, dan nafsu makan berkurang. Penjelasan yang mungkin dari fase postdromal mungkin akibat aktivasi yang terus menerus dari brainstem dan diencephalon dan setelah memproses rangsangan nyeri (Khan et al., 2021).

#### 2.2.4 Faktor Risiko Migrain

Faktor risiko migrain meliputi stress emosional (80%), hormonal (65%), diet (57%), cuaca (53%), kualitas tidur (50%), wewangian (parfum) (44%), nyeri leher, cahaya, asap rokok, alkohol (38%), makanan, olahraga (27%), dan aktivitas seksual (5%) (Ruschel & Jesus, 2023). Stress adalah gangguan pada kesehatan mental yang menyebabkan penderitanya mengalami penurunan dalam kemampuan untuk menghadapi kondisi yang terjadi (Manita et al., 2019). Stres dapat menjadi faktor pencetus migrain karena dapat menimbulkan respon fisiologis terhadap stressor (M. Malik, 2017). Faktor risiko selanjutnya adalah hormon pada perempuan, gangguan hormonal pada perempuan dikaitkan dengan penggunaan kontrasepsi oral, kehamilan, menstruasi, menopause, yang dapat menjadi faktor risiko terjadinya migrain. Estimasi 50%-60% wanita saat menstruasi mengalami serangan migrain. (Inonu, 2020).

### 2.2.5 MSQ (Migraine Screening Questionnaire)

MS-Q adalah kuisisioner diagnostik untuk skrining migrain yang dikembangkan berdasarkan kriteria *International Headache Society* (IHS) pada diagnosis migrain (Manzar et al., 2020). MS-Q memiliki tingkat akurasi diagnostik migrain dengan sensitivitas sebesar 82% dan spesifisitas bernilai 97% (Delic et al., 2018). Di Indonesia, kuisisioner ini telah divalidasi dengan nilai reliabilitas baik yakni indeks Kappa > 0,7. MS-Q berisi lima item pertanyaan dengan pilihan jawaban “Ya” atau “Tidak”. Nilai 1 untuk jawaban “Ya”, sedangkan nilai 0 untuk jawaban “Tidak”. Total skor adalah 5, jika skor  $\geq 4$ , maka dianggap memiliki kemungkinan menderita migrain (Nurrezki & Irawan, 2020a).

### 2.3 Hubungan Kualitas Tidur terhadap Kejadian Migrain

Beberapa penelitian memberikan hasil bahwa individu dengan migrain cenderung memiliki kualitas tidur yang lebih buruk dibandingkan dengan individu tanpa migrain. Hal ini dikarenakan adanya keterkaitan antara kualitas tidur yang buruk terhadap peningkatan frekuensi serangan migrain (Tiseo et al., 2020b). Migrain dan kualitas tidur buruk adalah kondisi medis yang tidak berhubungan, namun bisa jadi hasil dari dua fenomena yang secara intrinsik berhubungan dalam pathogenesis yang serupa (Stanyer et al., 2021) (Song, Cho, et al., 2018a). Penelitian bidang biokimia dan fungsional terbaru, yang membahas mengenai struktur sistem saraf pusat dan neurotransmitter yang terlibat dalam mekanisme migrain, menunjukkan adanya kemungkinan penyebab dalam pathogenesis keduanya. Batang otak dan diencephalon diketahui terlibat dalam pathogenesis migrain melalui siklus tidur-bangun, yang diregulasi oleh *pituitary adenylate*

*cyclase-activating peptide* (PACAP). Melatonin, orexin, PACAP, serotonin, adenosin, dopamin, adalah molekul yang diduga memiliki peran sebagai mediator dari hubungan ini (Tiseo et al., 2020b).

