

## Peran Hormon Estrogen Pada Siklus Menstruasi Sebagai Faktor Pemicu Terjadinya Migrain

Vanessa Faradise Inonu

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Migrain merupakan nyeri kepala berulang disertai adanya tanda dan gejala seperti mual, muntah, fotofobia, dan fonofobia. Migrain dibagi menjadi dua subtipe, yaitu migrain tanpa aura dan migrain dengan aura. Prevalensi migrain meningkat pada perempuan setelah pubertas dan lebih dari 50% serangan terjadi saat menstruasi. Migrain dapat dipicu oleh berbagai faktor, seperti usia, jenis kelamin, faktor psikologis, dan yang terpenting faktor hormon pada siklus menstruasi, penggunaan kontrasepsi oral, kehamilan, maupun menopause. Akan tetapi, menstruasi menjadi faktor risiko yang signifikan dalam memicu terjadinya migrain tanpa aura. Siklus menstruasi terdiri dari tiga fase, yaitu fase folikular, ovulasi, dan fase luteal. Pada siklus menstruasi, terdapat teori penting yang dapat menjelaskan terjadinya migrain saat menstruasi, yaitu teori estrogen withdrawal yang dikembangkan oleh Somerville. Risiko migrain tanpa aura akan meningkat pada dua hari sebelum menstruasi hingga hari ketiga menstruasi. Hal ini berkaitan dengan terjadinya estrogen withdrawal atau penurunan atau penurunan besar hormon estrogen pada fase folikular awal dan fase luteal akhir. Dengan adanya estrogen withdrawal, akan terjadi penekanan sistem serotonergik dan pemulihan yang lambat dari sistem glutamatergik pada sistem saraf pusat. Hormon estrogen withdrawal pada siklus menstruasi yang memfasilitasi sistem neurotransmitter inilah yang berperan dalam memicu terjadinya migrain tanpa aura.

**Kata kunci :** *Estrogen withdrawal*, migrain, siklus menstruasi

## The Role of Estrogen Hormone In Menstrual Cycle As A Trigger Factor For Migraine

### Abstract

Migraine is a recurrent attacks of headache with signs and symptoms such as nausea, vomiting, photophobia, and phonophobia. Migraine is divided into two subtypes, migraine without aura and migraine with aura. Prevalence of migraine is increase in women after puberty and more than 50% the attack occurs on menstruation. Migrain can be triggered by many factors, such as age, gender, psychologic factors, and the more important is hormonal factor on menstrual cycle, oral contraceptive used, pregnancy, and menopause. However, the menstruation is a significant risk factor in triggering the incidence of migraine without aura. The menstrual cycle consists of three phases, that are the follicular phase, ovulation, and the luteal phase. In the menstrual cycle, there is an important theory that can explain the occurs of menstrual migraine, that is estrogen withdrawal theory that developed by Somerville. The risk of migraine without aura will increase on two days before the menstruation begin until three days of menstruation. This matter is related to estrogen withdrawal or a big decline of estrogen hormone on early follicular phase and late luteal phase. In the presence of estrogen withdrawal, there will be a suppressed of serotonergic system and a delayed recovery from the glutamatergic system on central nervous system. The estrogen withdrawal in menstrual cycle which facilitated these neurotransmitter system has a role in triggering the migraine without aura.

**Keywords:** Estrogen withdrawal, menstrual cycle, migraine

Korespondensi : Vanessa Faradise Inonu, alamat Jl. Cut Mutia No. 20, Teluk Betung Utara, Bandar Lampung, HP 082361171773, e-mail [vanessainonu@gmail.com](mailto:vanessainonu@gmail.com)

### Pendahuluan

Migrain merupakan gangguan neurovaskular yang dikarakteristikan sebagai nyeri kepala berulang, disertai adanya tanda dan gejala seperti mual, muntah, fotofobia, dan fonofobia.<sup>1</sup> Prevalensi migrain pada perempuan setelah pubertas meningkat menjadi 2-3 kali dibandingkan dengan laki-laki.<sup>2</sup> Sebanyak 50-60% perempuan dengan migrain mengalami nyeri kepala saat menstruasi.<sup>3</sup>

Gangguan hormon, penggunaan kontrasepsi oral, siklus menstruasi, kehamilan, dan menopause dapat menjadi faktor pemicu terjadinya migrain.<sup>1,4</sup> Persentase perempuan dengan serangan migrain sebelum, selama, dan setelah menstruasi mengindikasikan adanya hubungan antara migrain dengan penurunan hormon estrogen beberapa hari sebelum terjadi menstruasi.<sup>1,3</sup>

Siklus menstruasi dibagi menjadi fase folikular, ovulasi, dan fase luteal.<sup>2</sup> Fase folikular

dimulai dari hari pertama menstruasi hingga hari sebelum ovulasi. Fase luteal dimulai dari ovulasi hingga hari terakhir sebelum periode menstruasi selanjutnya.<sup>5</sup> Pada fase luteal akhir, terjadi penurunan kadar estrogen dan progesteron yang berhubungan dengan kejadian migrain.<sup>2</sup>

Hormon estrogen merupakan hormon steroid wanita yang disintesis dari ovarium dan dapat memengaruhi fungsi hipotalamus, pituitari, dan homeostasis kalsium. Estrogen juga dapat mengontrol siklus menstruasi pada wanita sehingga hormon ini menjadi sangat penting untuk sistem reproduksi wanita. Sebagai hormon reproduksi utama, estrogen memengaruhi pertumbuhan, perkembangan, maturasi, dan fungsi saluran reproduksi, serta diferensiasi seksual dan perilaku.<sup>6,7</sup>

Hubungan hormon estrogen dengan migrain dapat dijelaskan dengan teori 'estrogen withdrawal' yang dikembangkan oleh Somerville. Hasil eksperimen pemberian injeksi estradiol valerate sebelum terjadi estrogen withdrawal atau sebelum menstruasi dapat menunda kejadian migrain saat menstruasi.<sup>5</sup>

## Isi

Migrain merupakan nyeri kepala yang dapat diperberat oleh aktivitas fisik rutin dan dapat menyebabkan disabilitas, serta merupakan keluhan nyeri kepala yang paling sering dijumpai oleh dokter.<sup>8,9</sup> Migrain dimanifestasikan sebagai nyeri kepala berulang dengan minimal lima kali serangan dan serangan berlangsung selama 4-72 jam.<sup>8,10</sup>

Migrain dibagi menjadi dua subtipe, yaitu migrain tanpa aura dan migrain dengan aura. Kriteria diagnosis migrain tanpa aura menurut *International Classification of Headache Disorders III (ICHD-3 beta version)*, antara lain:

- a. Minimal lima kali serangan yang memenuhi kriteria b-d
- b. Serangan nyeri kepala dapat berlangsung 4-72 jam jika tidak ditangani atau penanganan yang tidak berhasil
- c. Karakteristik nyeri kepala minimal memenuhi dua dari empat di bawah ini:
  1. Lokasi unilateral
  2. Berdenyut
  3. Intensitas nyeri sedang hingga berat

4. Diperberat oleh aktivitas
- d. Selama nyeri kepala minimal terdapat satu dari berikut ini:
  1. Nausea dan/atau vomiting
  2. Fotofobia dan fonofobia
- e. Tidak lebih baik dijelaskan dengan diagnosis ICHD-3 lainnya.<sup>11</sup>

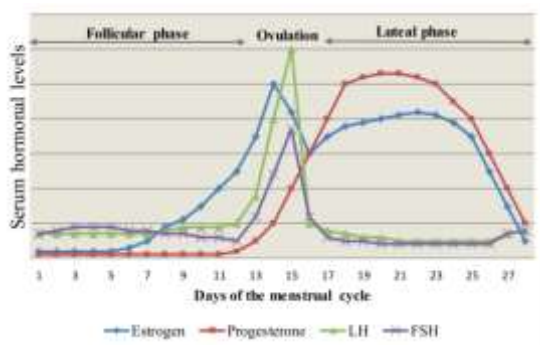
Migrain dengan aura memiliki manifestasi yang sama dengan migrain tanpa aura ditambah dengan gejala aura. Gejala aura dapat berupa gejala visual, sensori, bahasa, motorik, brainstem, dan retinal yang berlangsung antara 5-60 menit.<sup>8,11</sup> Faktor-faktor yang dapat memicu terjadinya migrain, antara lain jenis kelamin, usia, gangguan hormon, penggunaan kontrasepsi oral, siklus menstruasi, kehamilan, menopause, diet, stres, minuman beralkohol, kurang tidur, suhu dan kelembapan lingkungan, cahaya, bau, kontras radiologi, puasa, trauma, dan faktor psikologis lainnya.<sup>1,3,9</sup> Adanya penyakit komorbiditas seperti penyakit jantung koroner juga dikatakan bermakna sebagai faktor risiko terjadinya migrain.<sup>9</sup>

Menstruasi merupakan faktor risiko signifikan untuk terjadinya migrain tanpa aura, tetapi tidak signifikan untuk migrain dengan aura.<sup>12</sup> Risiko migrain tanpa aura meningkat selama hari-hari menstruasi, dimulai dua hari sebelum terjadinya menstruasi dan berlanjut hingga tiga hari setelah hari pertama menstruasi.<sup>3</sup> Siklus menstruasi rata-rata berlangsung selama 28 hari dimulai dari hari pertama terjadinya menstruasi.<sup>13</sup> Siklus menstruasi dibagi menjadi tiga fase. Fase pertama merupakan fase folikular, yaitu dimulai dari hari pertama menstruasi dan berakhir hingga terjadi ovulasi.<sup>2</sup> Pada fase folikular, kelenjar hipotalamus mensekresikan *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) yang menstimulasi kelenjar pituitari untuk mensekresikan *follicle stimulating hormone* (FSH). Hormon FSH kemudian menstimulasi ovarium sehingga terjadi perkembangan folikel secara cepat yang disebut sebagai folikulogenesis.<sup>2,13</sup> Folikulogenesis akan berakhir hingga terjadi pelepasan folikel matang saat ovulasi.<sup>14</sup>

Folikel yang berkembang akan menghasilkan estrogen yang menjadi umpan balik negatif dalam pelepasan FSH dan

menstimulasi pelepasan *luteinizing hormone* (LH).<sup>2,13</sup> Peningkatan estradiol secara drastis yang dihasilkan oleh folikel preovulasi akan memicu terjadinya lonjakan LH. Saat LH mencapai puncak, 10-12 jam setelahnya, terjadilah fase kedua siklus menstruasi, yaitu ovulasi. Sesaat sebelum LH mencapai puncaknya, kadar hormon estradiol akan menurun secara drastis.<sup>14</sup> Fase ketiga, yaitu fase luteal yang berlangsung selama 14 hari.<sup>14</sup> Pada fase ini, folikel yang telah kosong disebut sebagai corpus luteum yang menskresikan hormon progesteron dan estrogen. Peningkatan hormon estrogen yang kedua kali terjadi pada fase ini, dan endometrium disiapkan untuk terjadinya fertilisasi.<sup>2,13</sup>

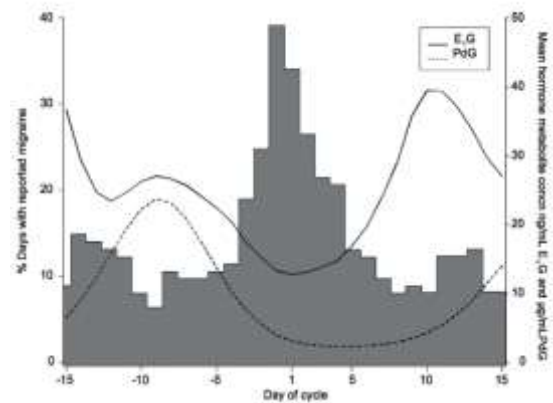
Peningkatan dan penurunan kadar hormon estrogen terjadi dua kali pada siklus menstruasi. Kadar hormon estrogen meningkat pada fase folikular pertengahan dan kemudian menurun drastis setelah ovulasi. Hal ini kemudian diikuti dengan peningkatan hormon estrogen yang kedua pada fase luteal pertengahan dengan terjadinya penurunan pada akhir siklus menstruasi.<sup>14</sup> Hal ini dapat dilihat pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Siklus Menstruasi<sup>2</sup>

Fluktuasi kadar hormon estrogen disinyalir berperan dalam memicu nyeri kepala terutama migrain.<sup>9</sup> Migrain dapat terjadi sebelum atau selama periode menstruasi, hal ini berkaitan dengan terjadinya penurunan besar kadar hormon estrogen selama fase luteal siklus menstruasi.<sup>9,12</sup> Pemicu terjadinya estrogen 'withdrawal' ini, yaitu keadaan bebas ovulasi yang dapat memicu terjadinya migrain pada saat interval bebas hormon kontrasepsi gabungan.<sup>12</sup> Insidensi migrain saat menstruasi terbanyak terjadi pada fase folikular awal dan

fase luteal akhir, hal ini dapat dilihat pada Gambar 2.<sup>13</sup>

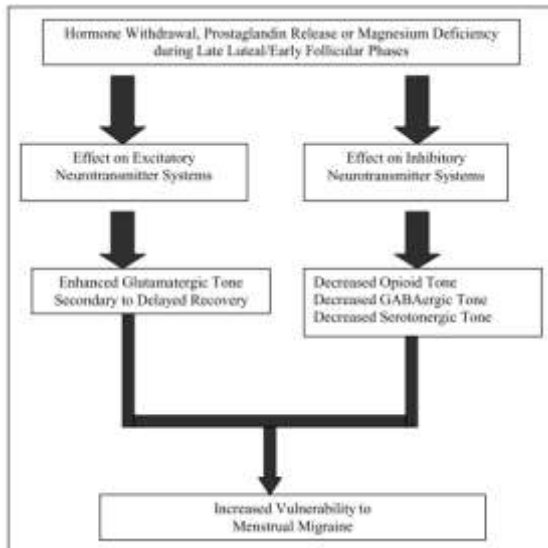


**Gambar 2.** Insidensi Migrain, kadar *estrone-3-glucuronide* (E1G) urin dan *pregnanediol-3-glucuronide* (PdG) setiap hari pada siklus menstruasi dengan 120 siklus pada 38 wanita.<sup>13</sup>

Teori estrogen *withdrawal* merupakan teori yang paling dapat diterima dalam menjelaskan patofisiologi terjadinya migrain saat menstruasi. Teori ini dikembangkan oleh Somerville yang mendemonstrasikan pemberian injeksi *estradiol valerate* IM segera sebelum periode menstruasi. Hal ini dapat menunda onset terjadinya migrain saat menstruasi dengan meningkatkan kadar estradiol serum selama fase luteal akhir dan fase folikular awal dari siklus menstruasi.<sup>5</sup>

Penurunan estrogen dan pengaruhnya pada sistem saraf pusat merupakan mekanisme utama yang bertanggung jawab dalam menjelaskan gejala nyeri kepala.<sup>15</sup> Hormon estrogen dikatakan memiliki kaitan dalam memfasilitasi sistem glutamatergik dan serotonergik. Jika dibandingkan dengan fase lain pada siklus menstruasi, tampaknya sistem serotonergik/opiatergik ditekan selama fase folikular awal dan luteal akhir. Hal ini dibuktikan dengan kadar terendah serotonin platelet yang terjadi pada fase ini.<sup>5</sup> Kaitannya dengan sistem glutamatergik, yaitu terjadi pemulihan yang lambat dari sistem neuroeksitatorik ini sebagai akibat dari inaktivasi sistem neuroinhibitorik yang disebabkan oleh hormon estrogen withdrawal. Selain hormon estrogen withdrawal, pelepasan prostaglandin dan defisiensi magnesium selama fase folikular awal dan luteal akhir juga

dapat memengaruhi perubahan fungsi sistem neurotransmitter yang relevan terhadap patofisiologi terjadinya migrain.<sup>5</sup> Hal ini dapat dijelaskan melalui Gambar 3.



Gambar 3. Patogenesis Migrain Saat Menstruasi<sup>5</sup>

Migrain saat menstruasi dikenal menjadi dua subtipe, yaitu *pure menstrual migraine without aura* dan *menstrually related migraine without aura*. Kriteria diagnosis untuk kedua subtipe tersebut menurut ICHD-3 beta, yaitu:

- a. Serangan terjadi pada wanita yang sedang menstruasi, dan memenuhi kriteria migrain tanpa aura
- b. Serangan terjadi pada hari  $1 \pm 2$  siklus menstruasi (dua hari sebelum menstruasi hingga hari ketiga menstruasi), minimal terjadi 2 dari 3 siklus menstruasi

Perbedaan antara *pure menstrual migraine without aura* dan *menstrually related migraine without aura* hanya terletak pada serangan yang terjadi di luar waktu siklus menstruasi. Pada *pure menstrual migraine without aura*, tidak ada tambahan serangan migrain yang terjadi di luar waktu siklus menstruasi. Sementara *menstrually related migraine without aura* ada tambahan pada waktu lain dari siklus.<sup>11</sup>

### Ringkasan

1. Migrain merupakan nyeri kepala berulang yang serangannya dapat dipicu oleh berbagai faktor, salah satunya yaitu menstruasi.

2. Menstruasi merupakan faktor risiko signifikan dalam terjadinya migrain tanpa aura. Risiko migrain tanpa aura meningkat pada dua hari sebelum menstruasi hingga hari ketiga menstruasi.
3. Siklus menstruasi terdiri dari tiga fase, fase folikular, ovulasi, dan fase luteal. Fase folikular awal dan fase luteal akhir berperan penting dalam terjadinya migrain.
4. Estrogen withdrawal memengaruhi sistem glutamatergik dan serotonergik pada sistem saraf pusat sehingga memicu terjadinya migrain saat menstruasi. Sistem serotonergik ditekan pada fase folikular awal dan fase luteal akhir dibandingkan dengan fase lainnya.

### Simpulan

Insiden migrain tanpa aura meningkat pada fase folikular awal dan fase luteal akhir siklus menstruasi oleh karena adanya estrogen withdrawal yang berperan dalam menekan sistem serotonergik dan memperlambat pemulihan dari sistem glutamatergik pada sistem saraf pusat.

### Daftar Pustaka

1. Cibian AP, Pereira LD. Temporal resolution hearing in menstrual migraine. *Rev. CEFAC*. 2014;16(3):747-756.
2. Vetvik KG. Menstrual migraine in the general population -prevalence , clinical characteristics and classification [disertasi]. Oslo: University of Oslo; 2014.
3. Ferreira K dos S, Bolinelli LP, Pagotto LC. Migraine and menstrual cycle synchrony in females: is there a relationship? *Case report. Rev Dor*. 2015;16(2):156-8.
4. Faubion SS, Casey PM, Shuster LT. Hormonal contraception and migraine:clinical considerations. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16:461-6.
5. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis - part 2. *Headache*. 2006;46:365-386.
6. Hamilton KJ, Arao Y, Korach KS. Estrogen hormone physiology: Reproductive findings from estrogen receptor mutant

- mice. *Reprod Biol.* 2014;14(1):3-8.
7. Çiftci HB. Estrogen and growth hormone and their roles in reproductive function. *Int J Anim Vet Adv.* 2013;5(1):21-28.
  8. Green MW. Headache & facial pain. Dalam: Brust JCM, editor. *Current diagnosis & treatment neurology.* Edisi ke-2. New York: McGraw-Hill Medical; 2012:63-77.
  9. Riyadina W, Turana Y. Faktor risiko dan komorbiditas migrain. *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan.* 2014;17(4):371-8.
  10. Utami MN, Oktarlina RZ, Himayani R. Korelasi antara migrain dengan kejadian stroke. *Medula.* 2017;7(4):42-6.
  11. International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version).* *Cephalgia.* 2013;33(9):629-808.
  12. MacGregor EA. Migraine management during menstruation and menopause. *Continuum.* 2015;21(4):990-1003.
  13. MacGregor A. *Menstrual migraine: the role of oestrogen [tesis].* London: University of London; 2008.
  14. Reed BG, Carr BR. The normal menstrual cycle and the control of ovulation. Dalam: DeGroot L, Dungan K, Chrousos G, Kaltsas G, Rebar R, Feingold K, Dkk, editor. *Endotext [Internet].* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2018 [diperbarui tanggal 5 Agustus 2018; disitasi tanggal 13 November 2018]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279054/>
  15. Dhillon KS, Singh J, Lyall JS. A new horizon into the pathobiology, etiology and treatment of migraine. *Med Hypotheses.* 2011;77(1):147-151