

HUBUNGAN ANTARA OBESITAS DAN MIGREN PADA PERAWAT DI RSUP DR. HASAN SADIKIN BANDUNG

THE ASSOCIATION BETWEEN OBESITY AND MIGRAINE IN NURSES OF HASAN SADIKIN GENERAL HOSPITAL

Dina Meliana*, Yusuf Wibisono*, Nani Kurniani*

ABSTRACT

Introduction: Migraine is a common primary headache that occurs in 10% of adult. Recent research reported that obesity is associated with migraine, the frequency of migraine attack increases in obese individuals. The plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) and inflammatory mediators are increased in obese individuals cause neurogenic inflammation and neuronal sensitization in the trigeminal caudalis nucleus.

Aim: To analyze the correlation between obesity and frequency and intensity of migraine attacks.

Method: This was a cross-sectional observational-analytical study in nurses with migraine in Hasan Sadikin General Hospital, Bandung from August to October 2014, diagnosed by neurologists. Data was obtained from interview and measurement of body weight, height, and waist circumference (WC). Chi-Square and Spearman tests were used to analyze the correlation between body mass index (BMI) and WC with frequency and intensity of migraine attack.

Result: A total of 157 subjects fulfilled criteria for migraine and 21 subjects were obese. Obese subjects had frequency of migraine attacks of 10-14 days/month with a significant correlation between obesity and frequency of migraine attacks ($p < 0.05$). Spearman test demonstrated a positive correlation between BMI and WC with frequency of migraine attacks ($r = 0.822$; $p < 0.05$ and $r = 0.767$; $p < 0.05$).

Discussion: The frequency and intensity of migraine attacks were higher in obese individuals. Higher BMI and WC correlated with higher frequency and intensity of migraine attacks.

Keywords: Frequency of migraine attack, intensity of migraine attack, migraine, obesity

ABSTRAK

Pendahuluan: Migren merupakan nyeri kepala primer yang terjadi pada 10% populasi dewasa. Penelitian terkini melaporkan obesitas berhubungan dengan migren; frekuensi serangan migren meningkat pada individu dengan obesitas akibat peningkatan *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) dan mediator-mediator inflamasi di dalam darah.

Tujuan: Menganalisis hubungan antara obesitas dan frekuensi serta intensitas serangan migren.

Metode: Penelitian analitik observasional secara potong lintang pada perawat di RS Hasan Sadikin, Bandung, dari bulan Agustus sampai Oktober 2014, yang dinyatakan memenuhi kriteria diagnosis migren berdasarkan *International Headache Society* (IHS) tahun 2004 oleh dokter spesialis saraf. Subjek diwawancara mengenai frekuensi dan intensitas nyeri tiap serangan, diukur berat dan tinggi badan, serta lingkar pinggang. Analisis statistik menggunakan uji *Chi-Square* dan uji Spearman untuk analisis korelasi antara indeks massa tubuh (IMT) dan lingkar pinggang (LP) dengan frekuensi serangan dan intensitas nyeri migren.

Hasil: Dari 1078 subjek penelitian didapatkan 157 orang terdiagnosis migren dengan usia rerata $35,83 \pm 7,64$ tahun dan mayoritas perempuan (77,1%). Subjek dengan obesitas mengalami frekuensi serangan migren dan intensitas nyeri tinggisecara bermakna ($p < 0,001$). Pada uji korelasi *Spearman* didapatkan korelasi positif dan kuat antara IMT dan LP dengan frekuensi serangan migren ($r = 0,822$; $p < 0,05$ dan $r = 0,767$; $p < 0,05$).

Diskusi: Pada penelitian ini didapatkan bahwa frekuensi serangan dan intensitas nyeri pada migren meningkat pada individu yang obesitas, semakin tinggi IMT dan LP maka semakin tinggi frekuensi dan intensitas serangan migren.

Kata kunci: Frekuensi serangan, intensitas nyeri, migren, obesitas

*Departemen Neurologi FK Universitas Padjadjaran/RSUP Hasan Sadikin, Bandung.

Korespondensi: dnmeliana@yahoo.com

PENDAHULUAN

Migren merupakan nyeri kepala primer episodik paroksismal disertai gejala mual, muntah, fotofobia, fonofobia yang berlangsung 4-72 jam.^{1,2} Migren menjadi masalah kesehatan pada hampir 10% populasi dewasa. Prevalensi migren meningkat dari masa kanak-kanak seiring dengan bertambahnya umur dan mencapai puncak pada usia 25-55 tahun.^{1,2} Di Amerika Serikat, prevalensi migren 18,2% pada wanita dan 6,5% pada laki-laki.^{2,4} Prevalensi migren pada populasi ras Afrika dan Asia lebih kecil dibandingkan populasi ras Kaukasia. Hal ini dibuktikan dari sebuah penelitian yang mendapatkan prevalensi migren pada ras Kaukasia sebesar 20,4%, ras Afrika sebesar 16,2%, dan ras Asia sebesar 9,2%.³ Di Indonesia, Sjahrir tahun 2004 pernah melaporkan penelitian multisenter berbasis rumah sakit pada 5 rumah sakit di Indonesia, didapatkan prevalensi penderita migren tanpa aura 10% dan migren dengan aura 1,8%.⁵

Migren sering memberikan dampak personal maupun sosial ekonomi yang cukup tinggi. Menurut World Health Organization (WHO), migren menempati peringkat ke-19 dari seluruh penyakit yang menyebabkan disabilitas.⁶ Di Amerika Serikat, kurang lebih 28 juta orang dewasa mengalami migren berat. Tiga puluh persen penderita migren tersebut mengalami lebih dari 3 kali serangan migren berat per bulan dan lebih dari 50% persen melaporkan serangan migren tersebut menyebabkan gangguan dalam kehidupan sehari-hari atau memerlukan istirahat di tempat tidur.²

Penelitian akhir-akhir ini melaporkan bahwa terdapat hubungan antara obesitas dan frekuensi dan intensitas serangan migren.¹¹⁻¹³ Bigal dkk melaporkan penderita migren dengan frekuensi tinggi (10-14 hari/bulan) sebesar 4,4% pada grup dengan berat badan normal, 5,8% pada grup dengan berat badan berlebih, 13,4% pada grup obesitas dan 20,7% pada grup sangat obesitas. Selain itu, proporsi subjek dengan nyeri kepala intensitas berat meningkat pada subjek dengan obesitas.¹¹ Bigal dkk lebih lanjut melaporkan pengaruh antara obesitas terhadap frekuensi migren; frekuensi tinggi (10-14 hari/bulan) secara bermakna terjadi pada individu dengan berat badan berlebih (7,4%), obesitas (8,1%) dan sangat obesitas (10,2%) dibandingkan grup dengan berat badan normal (6,5%).¹² Peterlin dkk juga melaporkan bahwa migren episodik dengan frekuensi tinggi (10-14 hari tiap bulan) lebih sering terjadi pada individu dengan obesitas dibandingkan individu dengan berat badan normal.¹³

Obesitas merupakan penyakit kronis multifaktorial yang ditandai dengan akumulasi jaringan lemak yang berlebih. Obesitas menjadi masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia, dengan prevalensi tinggi pada populasi dewasa.¹⁴ Prevalensi dan insidens obesitas makin meningkat setiap tahun, baik di negara maju maupun negara berkembang. Menurut *National Center for Health Statistics* (NCHS) tahun 2009-2010 terdapat 35,7% orang dewasa di Amerika Serikat mengalami obesitas.¹⁵ Di Indonesia, menurut data Riskesdas tahun 2013, prevalensi nasional obesitas pada laki-laki berusia lebih dari 18 tahun pada 2013 sebanyak 19,7%. Angka ini lebih tinggi dibandingkan pada tahun 2007, yaitu 13,9%.¹⁶⁻¹⁷ Sedangkan prevalensi obesitas pada perempuan lebih dari 18 tahun pada tahun 2007 sebesar 14,8% dan mengalami peningkatan pada tahun 2013 menjadi 32,9%.¹⁶⁻¹⁷ Menurut data Riskesdas 2013

juga dilaporkan bahwa prevalensi obesitas sentral secara nasional cukup tinggi yaitu 26,6%, lebih tinggi dari prevalensi tahun 2007 (18,8%).

Terdapat beberapa mekanisme yang mendasari hubungan antara obesitas dan frekuensi serangan serta intensitas nyeri migren. Pada obesitas terjadi peningkatan *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) di dalam darah; CGRP merupakan mediator postsinaptik yang berperan penting pada patofisiologi migren. Di samping itu sel adiposit mengalami perubahan abnormal pada kondisi obesitas sehingga terjadi sekresi berbagai macam mediator proinflamasi seperti *c-reactive protein* (CRP), *tumor necrosis-alpha* (TNF- α), *interleukin-6* (IL-6). Mediator proinflamasi ini diduga memicu terjadinya inflamasi neurogenik. CGRP dan mediator proinflamasi yang meningkat di dalam darah individu yang obes menyebabkan inflamasi neurogenik, aktivasi sistem trigeminovaskular, dan selanjutnya sensitisasi sentral. Sensitisasi sentral yang berulang terus menerus mengakibatkan kerusakan neuron secara permanen pada PAG yang berperan dalam modulasi nyeri dan terjadinya alodinia sehingga penderita migren menjadi lebih sering mengalami serangan nyeri kepala dan intensitas nyeri lebih berat. Penelitian akhir-akhir ini juga menemukan bahwa neuropeptida orexin A yang dihasilkan hipotalamus berperan dalam modulasi nyeri nosiseptif dan menstimulasi pelepasan CGRP dari neuron trigeminal. Pada obesitas terjadi penurunan kadar orexin A sehingga dapat memicu serangan migren melalui inflamasi neurogenik dan sensitisasi sentral.²¹⁻²⁵

Migren dan obesitas merupakan penyakit dengan prevalensi cukup tinggi pada populasi dewasa. Di Amerika Serikat telah dilaporkan beberapa penelitian mengenai obesitas dapat menjadi salah satu faktor yang dapat meningkatkan frekuensi serangan migren. Obesitas sendiri merupakan faktor risikoyang dapat dimodifikasi sehingga dengan penanganan yang tepat terhadap obesitas diharapkan dapat mengurangi frekuensi serangan migren.

Di Indonesia sampai saat ini belum ada laporan mengenai hubungan antara obesitas dengan frekuensi serangan migren. Penelitian ini memilih populasi perawat di RS karena perawat merupakan salah satu pekerjaan yang berisiko tinggi untuk migren, ditambah mayoritas perawat adalah perempuan usia muda yang juga memiliki prevalensi migren yang tinggi.

TUJUAN

Untuk mengetahui hubungan antara obesitas dengan frekuensi serangan dan intensitas nyeri pada migren.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan rancangan potong lintang pada bulan Agustus sampai Oktober 2014 terhadap perawat di RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung, yang dinyatakan memenuhi kriteria diagnosis migren sesuai *International Headache Society* (IHS) tahun 2004 oleh dokter spesialis saraf serta bersedia mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi adalah subjek yang mengalami migren kronis.

Frekuensi serangan dan intensitas nyeri pada migren dinilai melalui wawancara. Frekuensi serangan digolongkan sebagai frekuensi ringan (<3hari/bulan), sedang (3-10hari/bulan), dan tinggi (>10hari/bulan). Lalu dilakukan pengukuran berat dan tinggi badan, serta lingkaran pinggang (LP) untuk menentukan obesitas berdasarkan klasifikasi Indeks Massa Tubuh (IMT) menurut WHO 2000 pada populasi Asia, yaitu: berat badan (BB) kurang (<18,5kg); normal(18,5-22,9kg); BB lebih (23-24,9kg); obesitas kelas I (25-29,9 kg); dan obesitas kelas II (\geq 30kg).⁴⁴ Adapun klasifikasi obesitas abdominal berdasarkan ukuran LP menurut WHO 2000 untuk populasi Asia adalah: normal (\leq 90 cm) dan obesitas abdominal

(>90 cm) untuk laki-laki, serta normal (≤ 80 cm) dan obesitas abdominal (>80 cm) untuk perempuan.⁴⁴

HASIL

Sebanyak 1078 perawat yang mengisi kuesioner MS-Q dari 1143 total perawat, 174 orang diantaranya memenuhi skoring migren, namun yang dinyatakan migren sesuai dengan kriteria inklusi adalah 157 orang. Rerata usia subjek adalah $35,83 \pm 7,64$ tahun dengan mayoritas perempuan (77,1%) dan sudah menikah (91,7%) dengan rerata jumlah anak $1,7 \pm 1,1$ anak (Tabel 1). Berdasarkan kategori LP, proporsi subjek dengan obesitas sedikit lebih banyak dari normal (51% vs 49%), sedangkan berdasarkan IMT, mayoritas subjek memiliki berat badan lebih dari normal (60,5%).

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian (n=157)

Variabel	n (%)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	36 (22,9%)
Perempuan	121 (77,1%)
Status Perkawinan	
Kawin	144 (91,7%)
Belum Kawin	13 (8,3%)
Sub Bagian Ruang	
Ruang Poliklinik	10 (6,4%)
Ruang Rawat Inap	84 (53,5%)
Ruang Intensif	46 (29,3%)
Ruang Emergensi	17 (10,8%)
Obesitas berdasarkan LP	
Normal	77 (49,0%)
Obesitas sentral	80 (51,0%)
Obesitas berdasarkan IMT	
BB normal	62 (39,5%)
BB lebih	36 (22,9%)
Obesitas	59 (37,6%)

BB: berat badan; LP: lingkaran pinggang; IMT: indeks massa tubuh

Tabel 2 di bawah ini menunjukkan bahwa berdasarkan hasil analisis statistik dengan menggunakan uji statistik *Chi-square* diketahui nilai p sebesar 0,0001 ($p < 0,05$), artinya signifikan atau bermakna secara statistik. Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara variabel IMT dan LP dengan frekuensi serangan migren.

Tabel 2. Hubungan antara IMT dan LP dengan Frekuensi Serangan Migren

Variabel	Frekuensi Migren (hari/bulan)			p*
	<3	3-9	10-14	
IMT				0,0001
BB normal	51 (76,1%)	11 (15,9%)	0	
BB lebih	14 (20,9%)	22 (31,9%)	0	
Obesitas	2 (3,0%)	36 (52,2%)	21 (100%)	
LP				0,0001
Normal	58 (86,6%)	19 (27,5%)	0	
Obesitas sentral	9 (13,4%)	50 (72,5%)	21 (100%)	

BB: berat badan; IMT: indeks massa tubuh; LP: lingkaran pinggang; *Uji *Chi-square*

Didapatkan adanya korelasi antara frekuensi migren dengan IMT dan LP (Tabel 3) secara bermakna ($p=0,0001$) dengan nilai koefisien korelasi (r) arah positif dan kekuatan korelasi kuat berdasarkan uji *Spearman*, yaitu $r:0,822$ untuk IMT dan $r:0,767$ untuk LP.

Tabel 3. Korelasi antara IMT dan LP dengan Frekuensi Serangan Migren

Variabel	Frekuensi Serangan Migren		
	Median (Min-maks)	r^*	p^{**}
IMT	23,87 (16,73-36,19)	0,822*	<0,0001
LP	82 (68,00-116,00)	0,767*	<0,0001

IMT= indeks massa tubuh; LP: lingkaran pinggang

*Uji korelasi Spearman; **Uji *Chi-square*

Berdasarkan intensitas nyeri (Tabel 4), didapatkan subjek dengan intensitas sedang (VAS 4-7) paling banyak pada kelompok BB normal (49,5%), sedangkan subjek dengan intensitas berat (VAS 8-10) paling banyak pada kelompok obesitas (75,6%). Pada penelitian ini didapatkan subjek dengan obesitas memiliki intensitas nyeri lebih berat dibandingkan subjek normalmaupun berat badan lebihsecara bermakna ($p=0,0001$). Demikian pula, subjek dengan intensitas berat lebih banyak didapatkan pada kelompok obesitas sentral (82,2%) dibandingkan kelompok normal yang berhubungan secara bermakna ($p=0,0001$).

Tabel 4. Hubungan antara IMT dan LP dengan Intensitas Nyeri pada Migren

Variabel	Intensitas Nyeri (VAS)			p^*
	1-3	4-7	8-10	
IMT				0,0001*
Berat badan normal	1 (100%)	55 (49,5%)	6 (13,3%)	
Berat badan lebih	0	31 (27,9%)	5 (11,1%)	
Obesitas	0	25 (22,5%)	34 (75,6%)	
LP				0,0001*
Normal	1(100%)	68 (61,3%)	8 (17,8%)	
Obesitas sentral	0	43 (38,7%)	37 (82,2%)	

IMT: indeks massa tubuh; LP: lingkaran pinggang; *Uji *Chi-square*

Dari hasil analisis statistik dengan menggunakan uji korelasi Spearman karena data tidak berdistribusi normal, terdapat korelasi yang bermakna antara IMT dan LP dengan intensitas migren ($p < 0,0001$). Dari nilai koefisien korelasi (r), didapatkan arah korelasi positif dengan kekuatan korelasi yang cukup kuat, baik pada IMT ($r:0,586$) maupun LP ($r:0,562$).

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan subjek perempuan 3 kali lebih banyak dari pada laki-laki (77% vs 23%). Hal ini sesuai dengan Wang (2003), perbandingan prevalensi migren pada perempuan dan laki-laki di Asia sekitar 3:1, tidak berbeda dengan populasi ras Kaukasia dan Afrika.

Diketahui pula bahwa subjek penelitian ini mayoritas sudah menikah (91,7%) dan memiliki 2-3 anak. Hal ini mungkin berhubungan dengan faktor-faktor pencetus migren seperti stres psikologis yang berkaitan dengan beban ekonomi maupun masalah keluarga.

Berdasarkan IMT, subjek dengan berat badan normal hanya sebagian (39,5%), sisanya termasuk kelompok BB lebih dan obesitas. Hal ini sesuai dengan data Riskesdas tahun 2007, prevalensi nasional obesitas pada penduduk berusia ≥ 15 tahun adalah 19,1% (8,8% BB berlebih dan 10,3% obes). Studi epidemiologis oleh *Indonesian Society for Study of Obesity* di Indonesia melaporkan prevalensi kumulatif BB lebih dan obesitas sekitar 46,45%.

Untuk kriteria obesitas berdasarkan LP diketahui bahwa subjek perempuan yang tergolong obesitas sentral lebih banyak (45,22%) dibanding normal (31,84%), sedangkan pada laki-laki lebih sedikit, yaitu 5,73% dibanding normal (17,19%). Demikian pula menurut Riskesdas tahun 2007, prevalensi obesitas sentral untuk tingkat nasional adalah 18,8% dan prevalensinya cenderung meningkat sampai usia 45-55 tahun.

Pada penelitian ini didapatkan subjek dengan frekuensi serangan ringan (< 3 hari/bulan) paling banyak pada kelompok BB normal (76,1%), sedangkan subjek dengan frekuensi 10-14 hari/bulan didapatkan seluruhnya obesitas (100%). Demikian pula subjek dengan obesitas memiliki frekuensi serangan migren lebih tinggi dibandingkan pada kelompok BB lebihmaupun BB normal secara bermakna ($p < 0,0001$) dengan arah korelasi positif dan kuat.

Pada penelitian ini juga didapatkan subjek dengan nyeri berat (VAS 8-10) paling banyak pada kelompok obesitas (75,6%), serta subjek dengan obesitas memiliki intensitas nyeri lebih berat dibandingkan kelompok BB normalmaupun lebih dengan nilai $p < 0,0001$. Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara IMT subjek dengan intensitas nyeri migren.

Subjek penelitian ini yang mengalami frekuensi serangan ringan lebih banyak pada kelompok lingkaran pinggang normal (86,6%) dibandingkan kelompok obesitas sentral. Demikian pula, subjek dengan obesitas sentral memiliki frekuensi serangan migren lebih tinggi dibandingkan kelompok lingkaran pinggang normal secara bermakna ($p < 0,0001$) dan arah korelasi positif dengan kekuatan korelasi sedang ($r = 0,562$). Penelitian ini juga mendapatkan subjek pada kelompok obesitas sentral memiliki intensitas nyeri migren lebih berat dibandingkan subjek normal secara bermakna.

Penelitian ini sesuai dengan teori mengenai patomekanisme hubungan obesitas dan frekuensi serangan dan intensitas nyeri pada migren. Pada obesitas terjadi peningkatan CGRP, substansi P dan mediator-mediator inflamasi yang akan memicu terjadi inflamasi neurogenik, aktivasi sistem trigeminovaskuler, dan sensitisasi sentral. Selanjutnya akan terjadi kerusakan neuron permanen di batang otak yang menyebabkan menurunnya modulasi terhadap nyeri dan alodinia, sehingga penderita migren mengalami serangan migren lebih sering dengan intensitas yang lebih berat.

Hal ini sesuai dengan penelitian Bigal dkk tentang hubungan obesitas dan frekuensi serangan migren; penderita migren dengan frekuensi tinggi sebesar 4,4% pada kelompok BB normal, 5,8% pada BB berlebih, 13,4% pada grup obesitas dan 20,7% pada grup sangat obesitas. Selain itu didapatkan proporsi subjek dengan nyeri kepala intensitas berat meningkat pada subjek dengan obesitas. Selanjutnya Bigal dkk mendapatkan pengaruh obesitas dengan frekuensi migren; kejadian migren dengan frekuensi tinggi terjadi pada subjek dengan BB lebih (7,4%), obesitas (8,1%) dan sangat obesitas (10,2%) secara bermakna dibandingkan grup dengan BB normal (6,5%).¹¹ Demikian pula Peterlin dkk mengevaluasi hubungan migren episodik dengan obesitas; kejadian migren dengan frekuensi tinggi lebih sering pada subjek dengan obesitas (6,1%; rasio Odds (RO) 1,81; $p = 0,001$) dibandingkan subjek dengan BB normal (5%; RO 0,5; $p = 0,22$).¹³

KESIMPULAN

Obesitas berkorelasi secara bermakna dengan frekuensi dan intensitas serangan migren, yaitu semakin tinggi IMT dan LP maka serangan migren akan semakin sering dengan intensitas yang lebih tinggi.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menganalisis faktor-faktor lain yang memengaruhi frekuensi dan intensitas serangan migren untuk dibandingkan dengan hasil penelitian saat ini. Selain itu, analisa lamanya keadaan obesitas yang dapat meningkatkan frekuensi dan intensitas serangan migren, serta peran koreksi status gizi (penurunan berat badan) yang dapat mengurangi frekuensi dan intensitas tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bigal ME, Lipton RB. Migraine at all ages. *Curr Pain Headache Rep.* 2006;10(3):207-13.
2. Abel H. Migraine headaches: diagnosis and management. *Optometry.* 2009;80(3):138-48.
3. Lusic I. Population variation in migraine prevalence-the unsolved problem. *Coll Antropol.* 2001;25(2):695-701.
4. Wang, SJ. Epidemiology of migraine and other types of headache in Asia. *Curr Neurol Neuroscience Rep.* 2003;3:104-108.
5. Goysal Y. Patofisiologi dasar migren. Dalam: *Neurology Update Makalah Ilmiah Konas Perdossi 2011*;18-20.
6. Sjahrir H. Nyeri kepala. Edisi ke-1. Medan: USU Press; 2014.
7. Fukui PT, Gonçalves TR, Strabelli CG, Lucchino NM, Matos FC, Santos JP, dkk. Trigger factors in migraine patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008;66(3A):494-9.
8. Wober C, Holzhammer J, Zeitlhofer J, Wessely P, Wöber-Bingöl C. Trigger factors of migraine and tension-type headache: experience and knowledge of the patients. *J Headache Pain.* 2006;7(4):188-95.
9. Al-Shimmery EK. Precipitating and relieving factors of migraine headache in 200 Iraqi Kurdish Patients. *Oman Med J.* 2010;25(3):212-7.
10. Werner J. Headache triggers, lifestyle factors, and behavioural therapies in migraine-appendix I. *Can J Neurol Sci.* 2012;39(suppl 2):S48-53.
11. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine: a population study. *Neurology.* 2006; 66(4):545-50.
12. Bigal ME, Tsang A, Loder E, Serrano D, Reed ML, Lipton RB. Body mass index and episodic headache: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2007;167(18):1964-70.
13. Peterlin BL, Rosso AL, William MA, Rosenberg JR, Haythornthwaite JA, Merikangas KR, dkk. Episodic migraine and obesity and the influence of age, race, and sex. *Neurology.* 2013;81(15): 1314-21.
14. Low S, Chin MC, Deurenberg-Yap M. Review of epidemic obesity. *Ann Acad Med Singapore.* 2009;38(1):57-9.
15. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity in the United States, 2009-2010. *NCHS Data Brief.* 2012;82:1-8.
16. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Riset Kesehatan Dasar, 2007.* Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2007.
17. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Riset Kesehatan Dasar, 2013.* Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
18. Ramachandran A, Snehalatha C. Rising burden of obesity in Asia. *Journal of Obesity.* 2010;868573:1-9.
19. Miller SK, Alpert PT, Cross CL. Overweight and obesity in nurses, advanced practice nurses, and nurse educators. *J Am Acad Nurse Pract.* 2008;20(5):259-65.

20. Kim MJ, Son KH, Park HY, Choi DJ, Yoon CH, Lee HY, dkk. Association between shift work and obesity among female nurses: Korean nurses' survey. *BMC Public Health*. 2013;13:1204-12.
21. Bond DS, Roth J, Nash JM, Wing RR. Migraine and obesity: epidemiology, possible mechanism and the potential role of weight loss treatment. *Obes Rev*. 2011;12(5):e362-71.
22. Recober A, Goadsby PJ. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a molecular link between obesity and migraine?. *Drug News Perspect*. 2010;23(2):112-7.
23. Peterlin BL, Rapoport AM, Kurth T. Migraine and obesity: epidemiology, mechanism, and implications. *Headache*. 2010;50(4):631-48.
24. Bigal ME, Lipton RB, Holland PR, Goadsby PJ. Obesity, migraine and chronic migraine: possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 2007;68(21):1851-61.
25. Evans RW, Williams MA, Rapoport AM, Peterlin BL. The association of obesity with episodic and chronic migraine. *Headache*. 2012;52(4):663-71.
26. Kelompok Studi Nyeri Kepala PERDOSSI. Diagnostik dan penatalaksanaan nyeri kepala. Konsensus Nasional III: Surabaya: Airlangga University Press; 2010.
27. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalgia*. 2004;24(Suppl 1):9-160.
28. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(1):86-92.
29. Mathew NT. Migraine. Dalam: Evans RW, Mathew NT, editor. *Handbook of headache*. Philadelphia: A Lippincott Williams & Wilkins; 2000. hlm:22-50.
30. Silberstein SD. Migraine: diagnosis and treatment. Dalam: Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, editor. *Wolff's headache and other head pain*. Edisi ke-7. New York: Oxford University Express. 2001.hlm:121-48.
31. Araki N. Migraine. *JMAJ*. 2004;47(3):124-9.
32. Galletti F, Cupini LM, Corbelli I, Calabresi P, Sarchielli P. Pathophysiological basis of migraine prophylaxis. *Prog Neurobiol*. 2009;89(2):176-92.
33. Kojić Z¹, Stojanović D. Pathophysiology of migraine-from molecular to personalized medicine. *Med Pregl*. 2013;LXVI(1-2):53-57.
34. Ward TN. Migraine diagnosis and pathophysiology. *Continuum (Minneapolis)*. 2012;18(4):753-63.
35. Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4(5):386-96.
36. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J med*. 2002;346(4):257-70.
37. Moskowitz MA. Genes, protease, cortical spreading depression and migraine: impact on pathophysiology and treatment. *Funct Neurol*. 2007;22(3):133-6.
38. Berstein C, Burstein, R. Sensitization of the trigeminovascular pathway: perspective and implications to migraine pathophysiology. *J Clin Neurol*. 2012; 8(2):89-99.
39. Villalón CM¹, Centurión D, Valdivia LF, de Vries P, Saxena PR. Migraine: pathophysiology, pharmacology, treatment and future trends. *Curr Vasc Pharmacol*. 2003;1(1):71-84.
40. Sprenger T, Goadsby PJ. Migraine pathogenesis and state of pharmacological treatment options. *BMC Medicine*. 2009;7(71):1-5.
41. Cutrer FM. Pathophysiology of migraine. *Semin Neurol*. 2010;30(2):120-30.
42. Boran HE, Bolay H. Pathophysiology of migraine. *Archives of Neuropsychiatry*. 2013;50(Suppl 1):1-17.
43. Peterlin BL, Rosso AL, Rapoport AM, Scher AI. Obesity and migraine: the effect of age, gender and adipose tissue distribution. *Headache*. 2010;50(1):52-62.
44. WHO. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Dalam: IASO. *International Association for the study of obesity*; 2000. hlm. 8-50.
45. World Health Organization. *waist circumference and waist-hip ratio*; 2008.
46. Iyer A, Fairlie DP, Prins JB, Hammock BD, Brown L. Inflammatory lipid mediators in adipocyte function and obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(2):71-82.

47. Láinez MJ, Castillo J, Domínguez M, Palacios G, Díaz S, Rejas J. New uses of the migraine screen questionnaire (MS-Q): validation in the primary care setting and ability to detect hidden migraine. MS-Q in primary care. *BMC Neurol.* 2010;10:39-47.
48. Láinez MJ, Domínguez M, Rejas J, Palacios G, Arriaza E, Garcia-Garcia M, dkk. Developmental and Validation of The Migraine Screen Questionnaire (MS-Q). *Headache.* 2005;45(10):1328-38.
49. Retno JK. Validitas *migraine screen quistionnaire* (MS-Q) versi Indonesia sebagai alat penapisan migren pada pelajar SMA Negeri 15 di Bandung [disertasi]. Bandung: Universitas Padjadjaran; 2013.