

Peran Kafein dalam Tatalaksana Nyeri Kepala dan Kafein *Withdrawal*

Dicky Auliansyah¹, dan Novita Carolia²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Kafein merupakan zat psikoaktif yang sering dikonsumsi dalam kehidupan sehari-hari. Penggunaan kafein memiliki efek analgetik dalam tatalaksana nyeri kepala. Kafein dapat berperan secara mandiri sebagai analgetik maupun adjuvan. Namun, dampak dari penggunaan kafein yang berlebihan dan kafein *withdrawal* akan menyebabkan berbagai gejala, salah satunya nyeri kepala. Gejala ini bertentangan dengan fungsi kafein sebagai analgetik dalam nyeri kepala. Hal ini terjadi akibat mekanisme hipereksitabilitas kortikal dan peningkatan sensitisasi perifer dan sentral, sehingga penggunaan kafein bagaikan dua mata pisau yaitu dapat memberikan manfaat dalam terapi nyeri kepala atau dapat memicu timbulnya nyeri kepala.

Kata kunci: analgetik, Kafein, Kafein *withdrawal*, nyeri kepala

Caffeine and Caffeine Withdrawal Effect in Headache

Abstract

Caffeine is a psychoactive substance that is often consumed in everyday life. The use of caffeine has an analgesic effect in the management of headache. Caffeine can act independently as both analgesic and adjuvant. However, the impact of excessive use of caffeine and caffeine withdrawal will cause various symptoms, one of them is headache. This symptom conflicts with caffeine function as analgesic in headache. This occurs due to the mechanism of cortical hyperexcitability and increased peripheral and central sensitization. So the use of caffeine is like two blades which can provide benefits in headache therapy or can triggered headache.

Keywords: analgetik, caffeine, caffeine withdrawal, headache

Korespondensi: Dicky Auliansyah | Jalan Kopi Gang Haji Razak 4, Gedung Meneng, Rajabasa, Bandar Lampung | HP 085768739100 | email: dicky.wip@gmail.com

Pendahuluan

Kafein adalah zat psikoaktif dan stimulan sistem saraf pusat dari kelas *methylxanthine*, namun tidak seperti psikoaktif lainnya, kafein adalah psikoaktif yang legal di seluruh dunia. Minuman yang mengandung kafein seperti teh dan kopi menjadi tersebar luas di abad 15 dan 16 di negara-negara Arab dan pada abad ke-18 dan 19 di Eropa. Saat ini, banyak orang memulai harinya dengan secangkir kopi. Tampaknya efek medis kafein telah diketahui jauh sebelum menjadi bagian dari minuman harian biasa. Konsumsi kafein dalam jumlah sedang aman untuk orang dewasa yang tidak hamil. Konsumsi kafein dapat meningkatkan energi, kewaspadaan, terjaga, reaksi akurasi, dan kemampuan untuk berkonsentrasi dan memusatkan perhatian serta mengurangi kelelahan. Kafein juga meningkatkan kinerja fisik, memori jangka pendek dan kinerja

kognitif. Peran kafein dalam mengendalikan rasa nyeri adalah salah satu aspek yang di masa lalu dianggap kurang dipertimbangkan namun sekarang semakin dipertimbangkan.¹

Kafein adalah neurostimulan yang banyak digunakan yang memberikan efek secara antagonis terhadap reseptor adenosin dengan cara kompetitif. Namun, penggunaan kafein secara kronik dapat menyebabkan toleransi terhadap beberapa efek stimulan dan gejala *withdrawal*, seperti sakit kepala dan kelelahan, yang dapat muncul setelah 12 jam setelah tidak mengkonsumsi kafein. Efek *withdrawal* negatif pada pengguna kafein kronis telah dihipotesiskan dibandingkan dari manfaat kafein.² Pernyataan kontradiktif bahwa kafein dapat digunakan sebagai terapi nyeri kepala namun penggunaan kronik dan efek dari *withdrawal* kafein akan menyebabkan nyeri kepala. Pada jurnal ini akan ditelaah penggunaan kafein dalam terapi

nyeri kepala dan mekanisme yang mendasari timbulnya efek *withdrawal* kafein.³

ISI

Nyeri kepala terjadi pada hampir 80% dari populasi umum di seluruh dunia. Sekitar 3% sampai 4% dari populasi umum mengalami sakit kepala kronis, yang didefinisikan sebagai sakit kepala pada 15 hari atau lebih per bulan selama 3 bulan. Patofisiologi transisi dari sakit kepala episodik sampai kronik bersifat kompleks, multifaktorial, dan tidak dipahami dengan baik. Hipersensitisasi sentral mungkin berkontribusi terhadap nyeri kepala tipe tegang kronis (TTH) dan migrain kronis.⁴

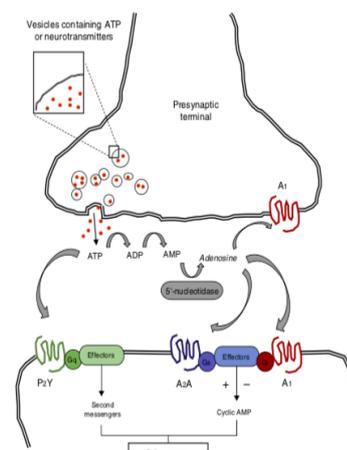
Sakit kepala kronis menyebabkan ketegangan psikologis yang tinggi dan menurunkan kualitas hidup yang berhubungan dengan kesehatan. Beberapa obat anti nyeri kepala dan antimigrain misalnya kombinasi analgesik dengan kafein telah dibahas sebagai risiko yang lebih tinggi untuk kronisitas sakit kepala dibandingkan dengan pemberian analgesik tunggal. Hal ini sangat penting secara klinis karena analgesik tunggal dan kombinasi paling sering direkomendasikan untuk perawatan sakit kepala akut oleh dokter umum atau apoteker.⁵

Kafein adalah agen psikoaktif yang paling banyak dikonsumsi di dunia. Pada manusia, sumber kafein yang paling umum adalah diet, meskipun berbagai obat juga mengandung kafein. Sebagian besar kafein yang digunakan secara komersial adalah produk sampingan dari produksi kopi tanpa kafein. Kafein diserap oleh saluran usus dengan bioavailabilitasnya sebesar 100% dan sangat larut dalam air serta berbagai pelarut organik non-polar. Ketika dikonsumsi secara oral, kafein membutuhkan 30-120 menit untuk mencapai konsentrasi plasma maksimum, namun makanan dapat memperlambat proses penyerapannya.⁴

Kafein adalah antagonis reseptor adenosin A1, A2A dan A2B, yang dilokalisasi di beberapa bagian tubuh seperti sumsum tulang belakang, thalamus dan situs supraspinal lainnya. Sifat analgesiknya didasarkan pada interaksi dengan reseptor-reseptor adenosin. Dalam konsentrasi yang lebih tinggi, yang biasanya tidak dapat dicapai melalui asupan diet normal, efek farmakologis lebih lanjut dapat dipicu seperti penghambatan fosfodiesterase, pelepasan Ca²⁺ + dan blok

reseptor GABA-A.⁶ Melalui antagonisme dari A2A, dan reseptor A2B, adenosine menginduksi vasodilatasi pembuluh darah. Untuk melawan peningkatan antagonisme reseptor dan vasodilatasi pada pengguna kafein kronis, reseptor adenosin diregulasi untuk menghasilkan efek vaskokonstriktif. Selain itu, mekanisme dimana efek ajuvan kafein belum diketahui dengan baik meskipun pada penelitian telah menunjukkan bahwa kafein tidak mengurangi sintesis prostaglandin.⁷

Kafein memiliki efek analgesik dan berguna untuk manajemen nyeri kepala akut. Selain efek vasokonstriktor yang kuat, kafein dapat bertindak sebagai analgesik mengingat kemampuannya untuk menghambat sintesis leukotrien dan prostaglandin yang jelas terlibat dalam patofisiologi migrain.⁸



Gambar 1. Mekanisme Reseptor Adenosin pada *Neuromuscular Junction*?

Di antara pasien dengan kondisi sakit kepala, kafein digunakan sebagai ajuvan analgesik. Ajuvan analgesik tidak menghilangkan rasa nyeri dengan sendirinya, tetapi menambahkan aksi analgesik. Analgesik yang mengandung kafein lebih sering menyebabkan pereda nyeri pada gangguan sakit kepala primer daripada senyawa analgesik saja. Beberapa penelitian bahkan menunjukkan sifat analgesik intrinsik kafein. Ulasan ini memberikan bukti untuk peran kafein sebagai ajuvan analgesik dalam pengobatan akut sakit kepala primer dengan obat *over-the-counter* (OTC). Dosis 130 mg meningkatkan efektivitas analgesik OTC di TTH dan dosis ≥100 mg meningkatkan manfaat

analgesik OTC dalam migrain.¹

Asupan kafein kronis dapat menyebabkan peningkatan regulasi reseptor adenosin dan peningkatan kompensasi dalam konsentrasi plasma adenosine, yang merupakan vasodilator kuat yang akan memicu migrain. Meskipun penghentian konsumsi kafein mungkin bermanfaat dalam pengobatan migrain, hal ini dapat menjadi rumit karena nyeri kepala itu sendiri terjadi akibat kafein. Terdapat banyak gejala yang dialami saat terjadinya kafein *withdrawal*. Tidak semua orang akan mengalami semua gejala. Beberapa mungkin merasa sakit kepala, kelelahan, mengantuk, suasana hati disorok, lekas marah, depresi, mual, nyeri otot dan gangguan kinerja kognitif atau perilaku.⁹

Kafein, dengan kemampuannya untuk menginduksi rangsangan kortikal dan peningkatan kesadaran, juga memiliki beberapa efek analgesik terbatas untuk nyeri kepala. Efek analgesik ini mungkin berhubungan dengan efek vasokonstriktor yang poten dari kafein. Burnstock mengusulkan bahwa efek vasodilatasi serebral purin mendasari vasodilatasi yang dilaporkan oleh Wolff selama fase akhir migrain. Pelepasan ATP atau metabolit dari adenosin di otak dipertimbangkan sebagai kontributor utama untuk peristiwa vasodilatasi serebral selama fase nyeri migrain. Untuk mendukung hipotesis "purinergik" ini, adenosin plasma telah diamati dan tampak meningkat selama serangan migrain, adenosine eksogen telah dilaporkan memicu serangan migrain dan *dipyridamole*, *inhibitor reuptake adenosin*, dapat meningkatkan frekuensi serangan migrain. Adenosin dapat menjadi mediator dari penggabungan permintaan energi serebral ke aliran darah otak melalui tindakan vasodilator serebral pada pembuluh serebral.¹⁰

Efek yang berbeda dari adenosine di subtipe reseptor yang berbeda dan di situs reseptor yang berbeda yaitu sistem saraf pusat dan perifer memungkinkan terjadi perbedaan dalam efek kafein kronis. Sebagai contoh, aktivasi reseptor A2A pada terminal saraf perifer bersifat *pro-nociceptive* kemungkinan melalui potensiasi aksi peptida terkait gen kalsitonin (CGRP) sedangkan aktivasi reseptor A1 pada terminal tersebut adalah *anti-nociceptive* kemungkinan melalui inhibisi pelepasan CGRP. Sebuah gen reseptor

haplo-type A2A telah dikaitkan dengan migrain dengan aura. Kafein juga mempengaruhi sistem neurotransmiter lain di otak termasuk sistem kolinergik, noradrenergik, serotoninergik, dan dopaminergik dan dosis kafein yang sangat tinggi dapat menghambat *fosfodiesterase* juga dapat menyebabkan sakit kepala. Pemahaman kita tentang efek kafein adalah peran potensial dari adenosin dan ATP dalam menyebarkan depresi penyebaran kortikal.¹⁰

Nyeri kepala akibat penggunaan analgesik yang berlebihan adalah penyebab nyeri kepala kronis yang muncul pada pasien yang rentan secara genetik. Jenis nyeri kepala ini dipromosikan oleh sifat farmakologis dari obat-obatan tertentu dan mengubah mekanisme sentral dan perifer dari modulasi nyeri. Hal ini ditandai oleh 2 mekanisme patofisiologi utama yaitu hipereksitabilitas kortikal dan peningkatan sensitivasi perifer dan sentral. Kedua fenomena ini adalah efek kronis dari konsumsi kafein yang berlebihan seperti pada hipereksitabilitas kortikal diinduksi oleh peningkatan pelepasan neurotransmiter rangsang (terutama glutamat), sedangkan keadaan *pro-nociceptive* dipromosikan oleh aktivasi kronis reseptor A2A pada tingkat perifer. Reseptor-reseptor ini mempromosikan efek peptida terkait gen kalsitonin, sebuah *neuro-peptida pro-nociceptive* yang kuat yang memainkan peran utama dalam beberapa tipe sakit kepala primer.⁷

Pemberian kafein akut menyebabkan vasokonstriksi pada pembuluh darah ke otak dan peningkatan plasma adenosin yang mungkin berperan sebagai kompensasi. Kafein *withdrawal* pada pengguna biasa dikaitkan dengan peningkatan *rebound* tergantung dosis dalam kecepatan aliran darah serebral, terlepas dari adanya gejala sakit kepala bersamaan.¹⁰

Simpulan

Kafein dapat memberikan efek farmakologis yang kuat yang dapat meringankan nyeri kepala, tergantung pada situs aksi, dosis dan waktu paparan obat. Kafein juga dapat terlibat dalam mekanisme munculnya nyeri kepala kronis akibat kafein *withdrawal*.

Daftar Pustaka

1. Baratloo A, Rouhipour A, Forouzanfar MM, Safari S, Amiri M, Negida A. The role of caffeine in pain management: a brief literature review. *Anesthesiol Pain Med*. 2016;6(3):1-10.
2. Addicott MA. The effects of caffeine and caffeine withdrawal on measures of mood, cognition, and functional magnetic resonance imaging. North Carolina: Wake Forest University. 2009.
3. Uddin MS, Abu Sufian M, Hossain MF, Kabir MT, Islam MT, Rahman MM, et al. Neuropsychological Effects of caffeine: is caffeine addictive?. *J Psychol Psychother*. 2017;7(2):1-10.
4. Lipton RB, Diener HC, Robbins MS, Garas SY, Patel K. Caffeine in the management of patients with headache. *J Headache Pain*. 2017;18(1): 1-10.
5. Schramm SH, Moebus S, Özyurt Kugumcu M, Geisel MH, Obermann M, Yoon MS, et al. Use of aspirin combinations with caffeine and increasing headache frequency: A prospective population-based study. *Pain*. 2015;156(9):1747–54.
6. Holle D, Obermann M. Hypnic headache and caffeine. *Expert Rev Neurother*. 2012;12(9):1125–32.
7. Espinosa Jovel CA, Sobrino Mejía FE. Caffeine and headache: specific remarks. *Neurol (English Ed [Internet]. Sociedad Española de Neurología*. 2017;32(6):394–8.
8. Dueñas F. Adjuvant effect of caffeine on acetylsalicylic acid anti-nociception: prostaglandin E2 synthesis determination in carrageenan-induced peripheral inflammation in rat. *Eur J Pain*. 2008; 12(2):157–163.
9. M Myren, J Olesen, S Gupta. Prostaglandin E2 receptor expression in the rat trigeminal-vascular system and other brain structures involved in pain. *Neurosci Lett*. 2012;506:64–9.
10. Shapiro RE. Caffeine and headaches. *Curr Pain Headache Rep*. 2008; 12(4):311–5.