

# CLASSICAL MIGRAINE

Shahdevi Nandar Kurniawan<sup>1</sup>, Dyah Kusuma Wardhani<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurology Department, Medical Faculty, Brawijaya University, Saiful Anwar General Hospital, Malang, Indonesia

<sup>2</sup>Doctor Profession Study Program, Medical Faculty, Brawijaya University, Saiful Anwar General Hospital, Malang, Indonesia

Correspondence: shahdevinandar@ub.ac.id

## Abstract

A classic migraine is a recurrent attack of visual, sensory, or other central nervous system symptoms that are unilateral and last several minutes, followed or not followed by a migraine attack. Migraine commonly occurs in 19% of women and 11% of men worldwide, with 20% of sufferers experiencing classic migraine. The etiopathophysiology of classical migraine is not known with certainty, but vascular, neurological, and genetic dysfunction are suspected to be the cause. Classical migraine pathophysiology is associated with the theory of cortical spreading depression, which can explain the process of aura. There are four phases in classical migraine, namely prodromal, aura, headache, and prodromal phases, each of which has its own symptoms. This is the basis for the diagnosis of migraine, which is established based on the history and physical examination. Migraine therapy includes preventive therapy (lifestyle changes and prophylactic administration) as well as abortive therapy (administration of specific and non-specific drugs).

**Keyword :** Migraine, classic migraine, aura

## PENDAHULUAN

Nyeri kepala, baik primer maupun sekunder, merupakan salah satu penyebab tersering untuk pasien berobat ke dokter (1,2). Migrain merupakan gangguan neurologis berupa nyeri kepala primer dengan gejala klinis yang luas. Secara terminologi, migrain berasal dari Bahasa Latin “*hemicrania*” yang berarti “separuh kepala”(3). Menurut *The International Classification of Headache Disorder* edisi ke-3, migrain terbagi ke dalam migrain tanpa aura (*common migraine*), migrain dengan aura (*classical migraine*), dan migrain kronis. Dalam hal ini, aura diartikan sebagai gejala neurologis fokal transien yang mendahului atau terjadi bersamaan dengan nyeri kepala (4). Migrain terjadi pada setidaknya 11% pria dan 19% wanita dari seluruh populasi dunia. Meskipun gangguan ini tidak mematikan tetapi serangan berulang dengan severitas berat menjadikannya sebagai penyebab disabilitas tertinggi ke-3 untuk usia <50 tahun.4,5 Hingga saat ini migrain masih sering tidak didiagnosis dengan tepat sehingga mendapat terapi yang tidak adekuat (1).

## DEFINISI

Migrain klasik adalah suatu serangan berulang dari gejala visual, sensorik, atau gejala sistem saraf sentral lain yang sifatnya unilateral dan berlangsung dalam beberapa menit yang kemudian diikuti atau tidak diikuti oleh serangan migrain. Gejala neurologis tersebut disebut sebagai “aura”, membedakan migrain klasik dari migrain tanpa aura. Migrain

sendiri merupakan nyeri kepala rekuren, berdurasi 4-72 jam, sifatnya unilateral, pulsatil, memiliki intensitas sedang hingga berat, diperburuk dengan aktivitas fisik, dan berhubungan dengan mual dan/atau fotofobia dan fonofobia. Migrain klasik memiliki beberapa subtype seperti migrain dengan aura tipikal, migrain dengan aura batang otak, migrain hemiplegik, dan migrain retinal (4,5).

## EPIDEMIOLOGI

Migrain secara umum terjadi pada 19% wanita dan 11% pria di seluruh dunia (1,5). Sekitar 70% penderitanya mengalami migrain tanpa aura, 20% mengalami migrain klasik, 10% mengalami keduanya, dan hanya <1% yang mengalami aura tanpa nyeri kepala<sup>5</sup>. Prevalensi migrain meningkat seiring bertambahnya usia mulai dari 1-3% pada usia 3-7 tahun hingga 41% pada usia 70 tahun (5,6). Heritabilitas migrain diperkirakan mencapai 40-70% dan riwayat keluarga inti dengan migrain meningkatkan risiko terkena migrain hingga 1.9 kali lipat (6,7).

## ETIOLOGI

Migrain dipahami sebagai suatu gangguan otak yang kompleks dengan dasar genetic kuat yang melibatkan struktur kortikal, subkortikal, dan batang otak (8). Etiopatofisiologi migrain klasik belum diketahui secara jelas hingga saat ini, tetapi terdapat hipotesis bahwa

## Article History:

Received: July 29, 2022; Accepted: : August 28, 2022; Published: : September 1, 2022

## Cite As:

Kurniawan SN, Wardhani DK. Classical Migraine. Journal of Pain, Headache and Vertigo; 2022.3:35-40. DOI: 10.21776/ub.jphv.2022.003.02.2

kondisi ini disebabkan oleh disfungsi neurologis dan vaskular (9). Faktor genetik berupa mutase gen CACNA1A, ATP1A2, dan SCNA1A yang menyebabkan disregulasi glutamat merupakan penyebab Familial Hemiplegic Migraine sedangkan mutase gen GRIA1 dan GRIA3 yang mengkode reseptor glutamat dapat meningkatkan kerentanan seseorang terhadap migrain (10,11).

## PATOFISIOLOGI DAN MANIFESTASI KLINIS

Fase premonitori terjadi beberapa hari sebelum munculnya migrain akibat adanya faktor pemicu tertentu. Faktor pemicu, baik endogen (stress, kurang tidur, menstruasi, perubahan diet) maupun eksogen (perubahan cuaca, tekanan barometric), akan mengakibatkan perubahan hemostasis. Hal ini mengaktifkan sistem dopaminergik di hipotalamus yang selanjutnya akan mengaktivasi system trigeminovaskular (11).

Fase berikutnya adalah aura, yaitu gejala neurologis transien. Aura terjadi akibat adanya *cortical spreading depression* (CSD) yaitu gelombang depolarisasi di korteks serebri yang sifatnya menyebar dengan kecepatan 3-5 mm/menit (10,12). Faktor yang memfasilitasi terjadinya CSD adalah adanya penurunan ambang rangsang neuron, hiperaktivitas korteks, dan kelainan pada batang otak yang disebabkan oleh faktor genetik maupun lingkungan (11,12).

CSD menyebabkan rilis lokal dari molekul tertentu yang kemudian berdifusi ke leptomeninges dan pembuluh darah. Molekul tersebut kemudian merangsang *nociceptor* meningen dan vascular. Kondisi ini mengaktivasi sistem sensoris trigeminovaskular sehingga menyebabkan terjadinya fase cephalgia atau nyeri kepala. Pelepasan *calcitonine gene-related peptide* oleh sistem trigeminovaskular menyebabkan vasodilatasi sehingga karakteristik nyeri pada migrain bersifat pulsatil (8,9).

Pada fase *postdromal* terjadi penurunan gejala tetapi mekanismenya kurang dipahami hingga saat ini. Namun, hasil pencitraan fungsional menunjukkan adanya penurunan aliran darah ke otak (11). Fase-fase migrain dan manifestasi klinisnya dapat dilihat pada gambar 1 (3,11,13).

## DIAGNOSIS

Migrain merupakan sebuah diagnosis yang ditegakkan secara klinis berdasarkan hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik yang baik. Anamnesis yang ditanyakan meliputi gejala pasien (onset, durasi, frekuensi, lokasi, intensitas, riwayat serangan sebelumnya), gejala penyerta, factor pemicu, terapi yang sudah diberikan dan dampaknya, serta kondisi komorbid lain. Pemeriksaan skrining neurologis dan tekanan darah wajib dilakukan. Jika diperlukan, pemeriksaan neurologis terfokus, leher (postur, *range of motion*, nyeri tekan), dan pemeriksaan gerak rahang dilakukan apabila ada indikasi (1).

Kriteria diagnosis untuk migrain klasik dan subtipenya ditetapkan oleh *International Classification of Headache Disorder 3rd Edition* pada tahun 2018 sebagaimana pada table 1. Lebih lanjut, migrain diklasifikasikan sebagai migrain episodik atau kronik. Migrain dinyatakan kronik apabila terdapat >15 hari/bulan selama >3 bulan dengan >8

hari/bulannya memenuhi kriteria migrain dengan/tanpa aura atau membaik dengan pemberian triptan dan derivat ergot (4).

## PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pemeriksaan penunjang tidak dibutuhkan dalam mendiagnosis migrain karena migrain merupakan diagnosis klinis. Pemeriksaan berupa MRI atau CT Scan digunakan untuk menyingkirkan diagnosis banding atau menyingkirkan kemungkinan penyebab sekunder (3,4,13). Pemeriksaan genetik bisa dipertimbangkan pada pasien yang dicurigai menderita familial hemiplegic migraine.

Beberapa gejala yang menjadi pertimbangan untuk melakukan pencitraan kepala adalah nyeri kepala berat mendadak, gejala/tanda neurologis baru dan mendadak, nyeri kepala >72 jam atau tidak merespons terapi, nyeri kepala mendadak pada usia >50 tahun, perubahan signifikan pada frekuensi/intensitas/pola nyeri kepala, demam dan meningismus, edema papil, penurunan kesadaran, dan edema papil (1,3).

## DIAGNOSIS BANDING

Diagnosis banding untuk migrain klasik meliputi nyeri kepala primer lain, yaitu *tension type headache* (TTH) dan *cluster headache*. Untuk TTH, nyeri biasanya dirasakan bilateral dengan kualitas seperti rasa tertekan atau tercengkeram, dan biasanya tidak disertai dengan gejala lain. Sedangkan pada *cluster headache*, nyeri kepala bersifat unilateral, berlangsung <3 jam, dan disertai dengan kemerahan serta lakrimasi pada mata ipsilateral. Kondisi lain yang bisa menjadi diagnosis banding meliputi *Transient ischemic attack* (TIA), *trigeminal neuralgia*, dan nyeri kepala sekunder akibat tumor, infeksi, dan trauma (1,3,13). Pada pasien migrain yang mendapat terapi abortif atau akut, perlu dicurigai adanya kemungkinan *drug overuse headache* (2).

## TATALAKSANA

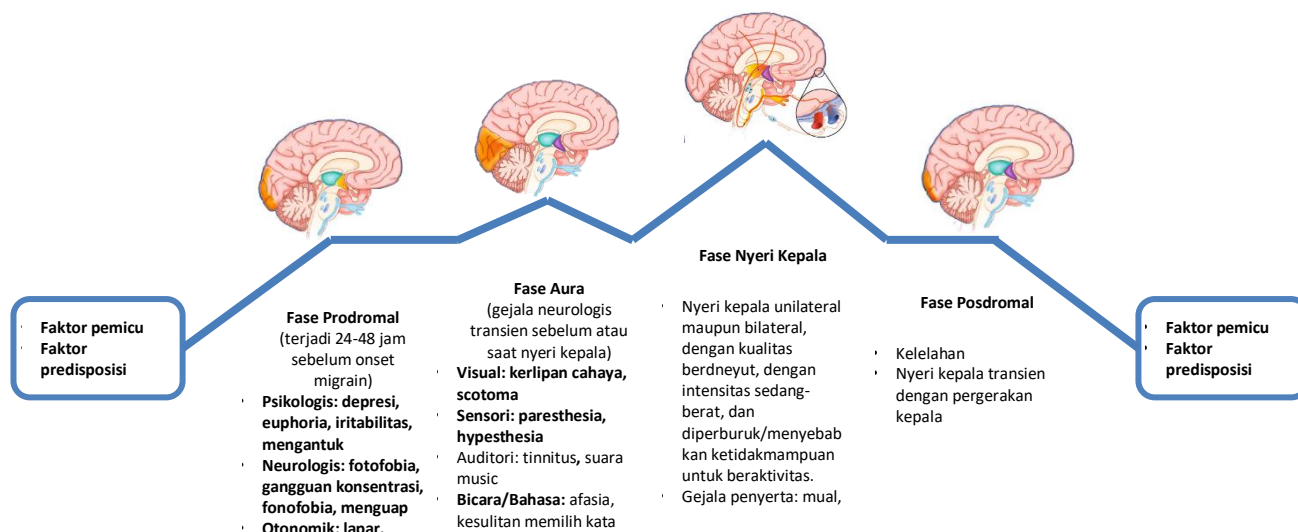
### Tatalaksana preventif

Terapi preventif bertujuan untuk mengurangi frekuensi, durasi, dan keparahan dari serangan (14). Namun, komponen tatalaksana ini sering dilupakan dan bahkan hanya 12% penderita migrain di Amerika yang mendapat terapi preventif (15).

Tindakan preventif yang pertama adalah menghindari faktor presipitan dan melakukan perubahan gaya hidup. Perubahan gaya hidup untuk penderita migrain dapat disingkat sebagai SEEDS (*sleep, exercise, eat, diary, stress*) (16).

**Sleep:** Kualitas tidur yang baik dapat dicapai dengan manajemen *obstructive sleep apnea*, mengoptimalkan *sleep hygiene*, dan melakukan restriksi tidur pada pasien dengan komorbid insomnia. Dengan kualitas dan kuantitas tidur yang cukup, migrain kronik dapat berubah menjadi migrain episodic.

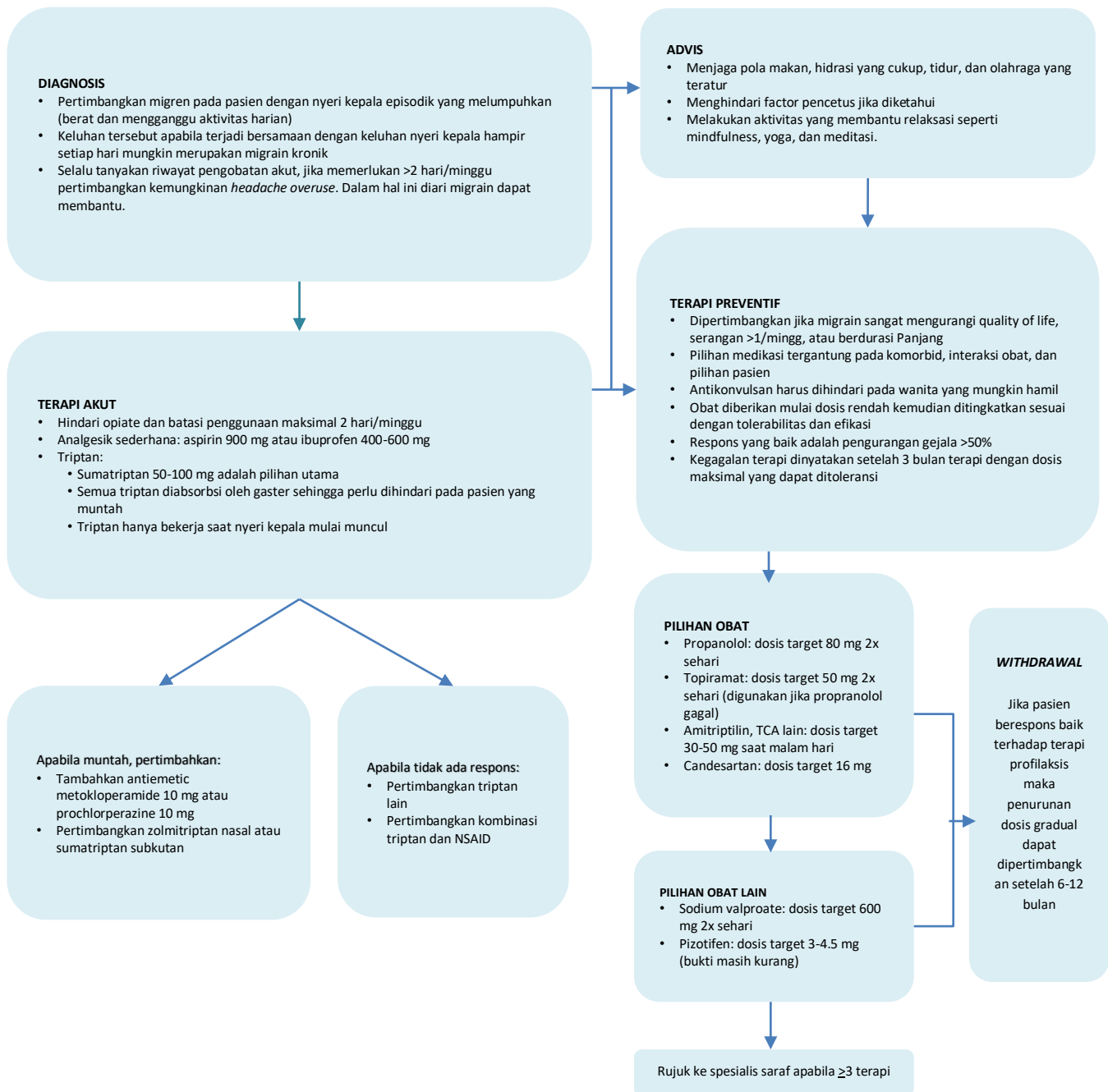
**Exercise:** olahraga seperti berjalan kaki, lari, atau bersepeda bisa dimulai perlahan-lahan dengan target 3-5 kali olahraga berdurasi 30-50 menit setiap minggunya.



Gambar 1. Fase-fase dan Manifestasi Klinis Migrain (3,11,13)

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Migrain tanpa Aura menurut International Classification of Headache Disorder 3rd Edition

Migrain Dengan Aura	Migrain Dengan Aura Batang Otak	Migrain Hemiplegia	Migrain Retina
A. Setidaknya dua serangan yang memenuhi kriteria B-D B. Setidaknya satu gejala aura yang reversible: - Visual - Sensori - Bicara dan/atau Bahasa - Motor - Batang otak - Retina C. Setidaknya 3 dari 6 karakteristik berikut: - Setidaknya 1 aura yang menyebar secara gradual >5 menit - Dua atau lrbih gejala berturut-turut - Setiap gejala 5-60 menit - Minimal 1 aura unilateral - Minimal 1 aura positif - Aura bersamaan atau diikuti nyeri kepala dalam 60 menit D. Tidak ada diagnosis lain di ICHD-3 yang sesuai	A. Memenuhi kriteri migrain dengan aura B. Aura dengan kedua kriteria berikut: 1. Setidaknya 2 gejala batang otak yang reversible dari: - Disartria - Vertigo - Tinnitus - Hyacusis - Diplopa - Ataksia bukan akibat dari deficit sensori - Penurunan kesadaran (GCS<13) 2. Tidak ada gejala motoric dan retina	A. Memenuhi kriteri migrain dengan aura B. Aura memnuhi kedua kondisi berikut: - Kelemahan motoric yang reversible - Gejala visual, sensorik, dan/atau bicar/Bahasa yang reversible <hr/> FAMILIAL HEMIPLEGIC MIGRAINE A. Memenuhi kriteri migrain hemiplegia B. Setidaknya ada 1 anggota keluarga derajat pertama atau kedua yang memenuhi kriteria migrain hemiplegia <hr/> FAMILIAL HEMIPLEGIC MIGRAINE TIPE 1 A. Memenuhi kriteri <i>familial hemiplegic migraine</i> B. Bukti mutasi pada gen CACNA1A FAMILIAL HEMIPLEGIC MIGRAINE TIPE 2 A. Memenuhi kriteri <i>familial hemiplegic migraine</i> B. Bukti mutasi pada gen ATP1A2 FAMILIAL HEMIPLEGIC MIGRAINE TIPE 1 A. Memenuhi kriteri <i>familial hemiplegic migraine</i> B. Bukti mutasi pada gen SCN1A FAMILIAL HEMIPLEGIC MIGRAINE, LOKUS LAIN A. Memenuhi kriteri <i>familial hemiplegic migraine</i> B. Tidak terbukti ada mutasi pada gen CACNA1A <hr/> SPORADIC HEMIPLEGIC MIGRAINE A. Memenuhi kriteria migrain hemiplegia B. Tidak ada anggota keluarga derajat pertama atau kedua yang memenuhi kriteria migrain hemiplegia	A. Memenuhi kriteri migrain dengan aura B. Aura dengan kedua kriteria berikut: 1. Fenomena visual positif/negative (kilauan, scotoma, kebutaan) yang reversibe, monocular, dan dikonfirmasi selama serangan dengan salah satu dari : - Pemeriksaan lapang pandang - Penggambaran pasien atas defek lapang pandang monokular 2. Setidaknya dua dari: - Penyebaran gradual ≥5 menit - Gejala bertahan 5-60 menit - Terjadi bersamaan atau diikuti oleh nyeri kepala dalam 60 menit
<b>MIGRAIN DENGAN AURA TIPIKAL</b> A. Memenuhi kriteria migrain dengan aura B. Aura dengan: - Gejala visual, sensori, Bahasa, atau bicara yang reversible - Tidak ada gejala motoric, batang otak, dan retina			
<b>AURA TIPIKAL DENGAN NYERI KEPALA</b> A. Memenuhi kriteria migraine dengan aura tipikal B. Nyer kepala, dengan atau tanpa karakteristik migrain, terjadi bersamaan atau mengikuti aura dalam 60 menit			
<b>AURA TIPIKAL TANPA NYERI KEPALA</b> A. Memenuhi kriteria migrain dengan aura tipikal B. Tidak ada nyeri kepala dalam 60 menit			



Gambar 2. Alur total alaksana farmakologis pasien dengan migrain menurut *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

**Eat:** tidak ada diet khusus untuk migrain. Pasien disarankan untuk makan makanan sehat secara rutin 3 kali sehari dan minum 7-8 gelas perhari dengan target mencapai berat badan optimal. Konsumsi kafein bisa dibatasi <200 mg/hari

**Diary:** Diari berisikan frekuensi dan intensitas serangan, pemicu, penggunaan obat abortif, dan dampak migrain terhadap fungsi sehari-hari pasien. Pencatatan ini dapat membantu proses diagnosis dan penyesuaian terapi pasien dengan migrain.

**Stress:** stres dan kecemasan dapat memicu terjadinya migrain sehingga pasien dapat disarankan untuk melakukan *cognitive behavioral therapy*, terapi *mindfulness*, *biofeedback*, dan teknik relaksasi.

Pemberian obat-obatan preventif dapat berupa terapi (1) *preemptive*, profilaksis diberikan sebelum paparan factor pemicu (contoh: olahraga), (2) *short term*, profilaksis diberikan untuk paparan dengan periode tertentu seperti menstruasi. Obat diberikan sebelum dan selama paparan terjadi, (3) *maintenance*, dilakukan jika pasien memerlukan terapi berkelanjutan<sup>14</sup>. Profilaksis dapat dipertimbangkan pada pasien dengan kondisi sebagai berikut:

- Gejala yang melumpuhkan aktivitas harian
- Penurunan quality of life
- Frekuensi: >4 serangan/bulan, >8 hari dengan migrain/bulan
- Terdapat efek samping, penggunaan berlebihan, atau kontraindikasi terapi abortif

- Kondisi migrain tertentu: hemiplegia, migrain dengan aura batang otak, infark migrainosus, dan gejala aura yang berat.

Agen terapi preventif yang terbukti memiliki efikasi yang baik untuk migrain meliputi *beta-blocker* (propranolol, metoprolol, timolol), anti-epileptik (sodium divalproex, sodium valproate, topiramate), dan triptan (frovatriptan) (14). Obat dipilih berdasarkan kondisi dan kontraindikasi pasien. Penghentian profilaksis dilakukan apabila ada efek samping yang signifikan, tidak ada dampak sedikitpun setelah 2 bulan terapi, dan terapi dinyatakan berhasil dan migrain terkontrol (14).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terapi preventif dapat mengurangi gejala, meningkatkan *quality of life*, dan mengurangi biaya yang diperlukan untuk berobat (14). Olahraga teratur dapat mengurangi 0.6 ( $\pm$  0.3) hari episode migrain dan meningkat seiring peningkatan intensitas olahraga (16). Pada penelitian lain pasien dengan intervensi manajemen stres selama 10 bulan menunjukkan penurunan 2.1 serangan migrain/bulan. Pemberian propranolol hanya mampu menurunkan 2.2 serangan/bulan. Hasil yang lebih signifikan, penurunan 3.3 serangan/bulan, diperoleh dengan menggabungkan kedua terapi tersebut (17).

#### Tatalaksana akut

Tatalaksana fase akut bertujuan untuk menghentikan serangan migrain dan mengurangi keparahan gejala segera saat nyeri kepala muncul. Terapi dikatakan berhasil apabila pasien bebas dari nyeri dalam 2 jam tatalaksana dan bertahan hingga 24 jam. Pemilihan obat dimulai dengan obat nonspesifik (*non steroidal anti-inflammatory drugs*, paracetamol) kemudian dinaikkan menjadi obat spesifik (ergotamine, derivat triptan, derivat ergot), namun pilihan utama adalah sumatriptan 50-100 mg. Pemberian obat fase akut harus dibatasi <2 hari/minggu dan tidak disarankan menggunakan opiate (2).

Pilihan utama obat abortif adalah sumatriptan 50-100 mg (2). Triptan merupakan agonis selektif reseptor 5-HT<sub>1B/1D</sub>, berbeda dengan alkaloid ergot (ergotamine dan dihidroergotamin) yang bersifat non-selektif. Kedua obat tersebut bekerja dengan mengurangi pelepasan *neurotransmitter* melalui reseptor 5-HT<sub>1D</sub> dan menginduksi vasokonstriksi melalui reseptor 5-HT<sub>1B</sub>. Sifat yang selektif menjadikan triptan memiliki efek samping yang minimal dibandingkan alkaloid ergot (18). Sumatriptan subkutan 4 mg (NNT 2.5) dan 6 mg (NNT 2.3) lebih efektif dibandingkan sumatriptan oral 50 mg (NNT 6.1) dan 100 mg (NNT 4.7) dalam meredakan nyeri sedang-berat dalam waktu 2 jam (2). Kontraindikasi penggunaan triptan meliputi adanya penyakit kardiovaskular, penyakit serebrovaskular, dan bentuk migrain hemiplegia. Penggunaan triptan >10 hari/bulan berisiko menyebabkan *medication overuse headache* (18).

Obat lain yang bisad digunakan adalah NSAID, paracetamol, dan antiemetik. Aspirin tidak digunakan pada anak berusia <16 tahun karena risiko *Reye's syndrome* dan pasien hamil trimester ke-3. Untuk pasien hamil, ibuprofen menjadi pilihan utama hingga usia kehamilan 28 minggu. Berbeda dari NSAID, paracetamol 1000 mg dapat digunakan untuk meredakan nyeri ringan-sedang pada seluruh usia kehamilan. Penggunaan antiemetik seperti metocloperamide dan prochlorperazine bersamaan dengan aspirin atau parasetamol

menunjukkan efikasi yang setara dengan sumatriptan 100 mg dan mampu mengurangi gejala mual dan muntah (2).

Bentuk terapi lain adalah menggunakan alat untuk menstimulasi sistem saraf. Beberapa contoh terapi tersebut meliputi *vagus nerve stimulation* (VNS), *transcutaneous supraorbital nerve stimulation*, dan *transcranial magnetic stimulation* (TMS) (2). Hasil penelitian menunjukkan penggunaan VNS dan TMS selama 12 minggu mengurangi intensitas nyeri migrain, frekuensi serangan, dan penggunaan obat-obatan abortif. Namun, terapi ini masih perlu penelitian lebih lanjut mengingat otak merupakan struktur yang kompleks (8).

## PROGNOSIS

Migrain secara statistic mengurangi kualitas hidup penderitanya, baik secara fisik maupun psikologis (17). Seiring bertambahnya usia, intensitas dan frekuensi serangan migraine akan berkurang terutama pada wanita meonopause karena menstruasi merupakan salah satu faktor pemicu migrain (3,5).

Komplikasi yang mungkin muncul meliputi status migrainosus, infark meigrain, kejang yang dipicu migrain, dan gangguan mental (3,5,13). Status migranosus, migrain yang bertahan >72 jam, merupakan salah satu indikasi untuk rawat inap pada penderita migrain (3). Pasien migrain klasik harus diwaspadai karena berisiko 2 kali lipat untuk mengalami stroke iskemik dibanding pasien dengan migrain tanpa aura (5).

## KESIMPULAN

Migrain klasik merupakan sebuah diagnosis klinis yang ditegakkan berdasarkan hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik yang baik. Dalam menegakkan diagnosis, dokter harus menyingkirkan kemungkinan penyakit lain yang lebih berbahaya, seperti *transient ischemic attack*, infeksi, maupun tumor. Secara umum migrain tidak mematikan tetapi sangat mengurangi *quality of life* dan produktivitas penderitanya sehingga memerlukan tatalaksana yang baik. Terapi preventif yang maksimal dapat mengurangi frekuensi, intensitas, dan durasi serangan, tetapi masih sering dilupakan dalam penatalaksanaan pasien. Maka dari itu, tatalaksana preventif dan abortif harus dijalankan secara berdampingan.

## ACKNOWLEDGMENT

Penulis berterima kasih pada Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya karena telah memfasilitasi penulis dalam melakukan penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Becker WJ, Findlay T, Moga C, Scott NA, Harstall C, Taenzer P. Guideline for primary care management of headache in adults. *Can Fam Physician*; 2015. 61(8):670–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4541429/>
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Pharmacological management of migraine: A national clinical guideline; 2020. 45.

3. Kikkeri NS, Nagalli S. Migraine with aura. StatPearls [Internet]; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554611/>
4. Olesen J. International classification of headache disorders. *Lancet Neurol*; 2018. 17(5):396–7. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30085-1  
MacGregor EA. Diagnosing migraine. *J Fam Plann Reprod Health Care*; 2016. Oct;42(4):280-286. DOI: 10.1136/jfprhc-2015-101193
5. Spiri D, Rinaldi VE, Titomanlio L. Pediatric migraine and episodic syndromes that may be associated with migraine. *Ital J Pediatr*; 2014. 40(1):1–11. Available from: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-014-0092-4>
6. Domitrz I, Kosiorek M, Żekanowski C, Kamińska A. Genetic studies of Polish migraine patients: Screening for causative mutations in four migraine-associated genes. *Hum Genomics*; 2016. 10(1):1–9. DOI: 10.1186/s40246-015-0057-8
7. Puledda F, Messina R, Goadsby PJ. An update on migraine: Current understanding and future directions. *J Neurol*; 2017. 264(9):2031–9. DOI: 10.1007/s00415-017-8434-y
8. Rapoport AM, Edvinsson L. Some aspects on the pathophysiology of migraine and a review of device therapies for migraine and cluster headache. *Neurol Sci*; 2019. 40(1):75–80. DOI: 10.1007/s10072-019-03828-0
9. Andreou AP, Edvinsson L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *J Headache Pain*; 2019. 20(1):1–17. Available from: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-019-1066-0>
10. Barbanti P, Fofi L, Aurilia C, Egeo G. Does the migraine attack start in the cortex and is the cortex critical in the migraine process? *Neurol Sci*; 2019. 40(1):31–7. DOI: 10.1007/s10072-019-03838-y
11. Coppola G, Di Lorenzo C, Parisi V, Lisicki M, Serrao M, Pierelli F. Clinical neurophysiology of migraine with aura. *J Headache Pain*; 2019. 20(1):1–10. Available from: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-019-0997-9>
12. Munir B. *Neurologi Dasar Edisi Kedua*. 2nd ed. Jakarta: Segung Seto; 2017. 144–151.
13. Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Contin Lifelong Learn Neurol*; 2015. 21(4 Headache):973. DOI: 10.1212/CON.0000000000000199
14. Tfelt-Hansen PC, Hougaard A. New US guidelines for preventive treatment of migraine. *Nat Rev Neurol*; 2012. 8(8):419–21. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.115
15. Robblee J, Starling AJ. SEEDS for success: Lifestyle management in migraine. *Cleve Clin J Med*; 2019. 86(11):741–9. DOI: 10.3949/ccjm.86a.19009
16. Lipton RB. Combined prophylactic  $\beta$ -blocker and behavioural migraine management improves 30-day migraine outcomes compared with either strategy alone, or optimised acute treatment only. *BMJ Evidence-Based Med*; 2011. 16(3):77–8. Available from: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.1032.1398&rep=rep1&type=pdf>
17. Vila-Pueyo M. Targeted 5-HT 1F therapies for migraine. *Neurotherapeutics*; 2018. 15(2):291–303. DOI: 10.1007/s13311-018-0615-6
18. Shaik MM, Hassan NB, Tan HL, Gan SH. Quality of life and migraine disability among female migraine patients in a tertiary hospital in Malaysia. *Biomed Res Int*; 2015. DOI: 10.1155/2015/523717