

PERBANDINGAN PEMBERIAN IBUPROFEN DENGAN IBUPROFEN DAN METOKLOPRAMID TERHADAP NILAI VISUAL ANALOG SCALE (VAS) PENDERITA MIGREN TANPA AURA

The Comparison Ibuprofen with Ibuprofen and Metoclopramide Therapy on Visual Analog Scale (Vas) Score at Migraine Sufferers Without Aura

Rosmaladewi¹, Muhammad Akbar¹, Yudy Goysal¹, Abdul Muis¹, Cahyono Kaelan¹, Idham Jaya Ganda²

¹*Bagian Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar,*

²*Bagian Ilmu Penyakit Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar*

(Email: rosmaladewirahim@yahoo.com)

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan membandingkan pemberian ibuprofen dengan ibuprofen dan metoklopramid dengan menggunakan pengukuran nyeri berdasarkan skor VAS pada penderita migren tanpa aura. Desain penelitian menggunakan metode uji klinis dengan *randomized pre-post test comparative group design*, dilaksanakan di Poliklinik saraf beberapa RS Pendidikan Makassar pada bulan Nopember 2011-Januari 2012. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 32 orang, dibagi dalam dua kelompok yaitu 16 sampel mendapat terapi ibuprofen dan 16 sampel mendapat terapi ibuprofen dan metoklopramid. Data dikumpulkan melalui wawancara menggunakan daftar isian. Analisis data menggunakan univariat dan multivariat. Hasil penelitian menunjukkan penurunan bermakna mean (rata-rata) penurunan skor VAS terjadi pada kedua kelompok terapi, tetapi penurunan rerata kelompok terapi ibuprofen dan metoklopramid lebih besar dan setelah dianalisis secara statistik menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa terapi ibuprofen dan metoklopramid lebih efektif menurunkan skor VAS (menurunkan derajat nyeri) penderita migren tanpa aura.

Kata kunci : Migren, Ibuprofen, Metoklopramid, VAS

ABSTRACT

The goal of the study is to compare the efficacy of ibuprofen and the combination of ibuprofen and metoclopramide using visual analog scale as pain assessment in migraine without aura patients. Design of the study is clinical trial with randomized prepost test comparative group design. The study was conducted in Neurology nPolclinics of reveral. University Hospital from Nopember 2011-January 2012. Samples fulfilling the inclusion criteria is 32 samples devided into 2 groups, 16 samples was treated with ibuprofen and 16 samples was treated with ibuprofen and metoclopramide. The data were collected through interview using checklist. The result showed a significant reduction of VAS score in both groups. The rate of reduction in the combination of ibuprofen and metoclopramide group was better. Statistical analysis showed significant difference ($p < 0,05$). The result showed combination of ibuprofen and metoclopramide were more effective in reducing pain in migraine without aura.

Keywords: *Migrain, Ibuprofen, Metoclopramide, VAS*

PENDAHULUAN

Nyeri kepala merupakan salah satu keluhan yang paling sering ditemukan dalam kehidupan manusia. Diantara sekian banyak jenis nyeri kepala, migren merupakan jenis yang paling banyak diteliti dan dibicarakan (Sjahrir H, 2004). Migren adalah suatu jenis nyeri kepala yang didasari gangguan neurovaskular kronik, bercirikan serangan-serangan nyeri kepala yang berat, disfungsi saraf otonom, dan pada beberapa penderita terdapat aura yang melibatkan gejala-gejala neurologik (Goadsby, 2002). Prevalensi migren pada orang dewasa adalah 10-12% setahun, laki-laki 6% dan perempuan 15-18%. Migren tanpa aura merupakan jenis migren yang tersering dijumpai. Rasio migren tanpa aura berbanding migren dengan aura adalah 5 : 1 (Ropper A, 2005; Breslau N, 2001). Di poliklinik saraf RS dr. Wahidin Sudirohusodo dilaporkan bahwa penderita migren merupakan 10,9% dari seluruh penderita nyeri kepala yang berobat pada tahun 2003 (Zulmiyati, 2005).

Di Amerika Serikat menurut pandangan sosioekonomik, migren merugikan 13 miliar dolar karena hilangnya produktivitas. Menurut American Migren Study II kira-kira 31 % penderita migren kehilangan satu hari kerja atau sekolah pada 3 bulan sebelumnya, dan lebih separuhnya menunjukkan pekerjaan atau produktivitas sekolah berkurang paling sedikit 50%. Mengingat hal tersebut di atas, migren merupakan suatu masalah yang perlu mendapat perhatian, terutama dalam hal penatalaksanaannya yang seyogyanya mempertimbangkan beberapa aspek. Pendekatan secara holistik sangat dianjurkan, meliputi pendekatan medikamentosa dan non medikamentosa. Sasaran utama pengobatan medikamentosa pada migren ditujukan terhadap apa yang diharapkan kepada penderita yaitu, efek obat yang cepat dan konstan, efeknya cukup lama mencegah serangan ulang, tanpa efek

samping/ efek samping minimal, khasiat obat yang baik sehingga penderita bisa bekerja lagi, obat mudah didapatkan dan tidak mahal. Pendekatan medikamentosa antara lain diberikan analgetik sederhana, parasetamol, *non steroid anti inflammatory drug* (NSAID), ergotamin, antikonvulsan, triptans, betabloker dan antidepresan (Sjahrir H, 2004).

Sekitar 98% penderita migren untuk serangan akut, 49% menggunakan terapi obat *over the counter* (OTC), resep dokter 20% dan 29% menggunakan keduanya. Obat OTC antara lain aspirin, NSAID, paracetamol (asetaminofen) dan parasetamol dengan kafein (Goadsby PJ, 2008).

Ibuprofen merupakan NSAID yang efektif dengan toleransi baik yang tersedia sebagai OTC di Inggris dan Amerika Serikat selama 25 tahun. Meskipun triptan telah dikenal lebih satu dekade sebagai obat migren spesifik dengan kemanjuran unggul, NSAID tetap merupakan terapi yang paling umum digunakan untuk serangan migren. Hal ini karena ketersediaan luas sebagai OTC, keuntungan farmako ekonomi dan juga untuk profil efikasi yang menguntungkan setidaknya dalam serangan intensitas ringan dan sedang (Pardutz A, Schoenen J, 2010 ; Rabbie R, 2010).

Review sistematis pada sembilan penelitian yang membandingkan dosis tunggal ibuprofen dengan placebo atau obat aktif lain menunjukkan bahwa dosis ibuprofen 400 mg lebih cepat mengurangi nyeri dibanding ibuprofen 200 mg. Ibuprofen dibandingkan dengan placebo berkurang dalam dua jam berhubungan dengan gejala mual, muntah, fotofobia, fonofobia dan disabilitas fungsional (Barclay L, 2010). Valans GN 1993 menyebutkan bahwa daya absorpsi lambung, usus berkurang secara drastis selama serangan migren, yang terlihat pada pemeriksaan barium; tampak hambatan dan pemanjangan jangka pengosongan lambung (Basjiruddin A, 2004).

Antiemetik prokinetik seperti metoklopramid yang merangsang pengosongan lambung dapat memperbaiki luaran dengan peningkatan absorpsi analgetik (Colman I, 2004; Rabbie R, 2010).

Di Indonesia sejauh penelusuran penulis sampai saat ini belum ada publikasi penelitian mengenai perbandingan pemberian ibuprofen dengan kombinasi ibuprofen dan metoklopramid terhadap skor VAS penderita migren tanpa aura. Karena itu peneliti tertarik untuk meneliti mengenai pemberian ibuprofen kombinasi dengan antiemetik sebagai terapi alternatif. Penelitian ini ingin menilai perbandingan pemberian ibuprofen dengan ibuprofen dan metoklopramid dengan menggunakan pengukuran nyeri berdasarkan skor VAS pada penderita migren tanpa aura.

BAHAN DAN METODE

Lokasi dan Rancangan Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Poliklinik saraf beberapa RS Pendidikan Makassar pada. Penelitian dilakukan dengan wawancara menggunakan daftar isian. Desain penelitian yang digunakan adalah uji klinis dengan *randomized pre-post test comparative group design*.

Populasi dan Sampel

Populasi adalah semua penderita nyeri kepala migren tanpa aura fase iktal yang berobat ke Poliklinik Saraf RS pendidikan di Makassar selama kurun waktu penelitian. Sampel sebanyak 32 orang diperoleh berdasarkan urutan masuk rumah sakit (*consecutive random sampling*).

Sampel yang dipilih adalah sampel yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu semua penderita migren tanpa aura yang berumur 20 tahun sampai 40 tahun, belum minum analgetik lain 6 jam sebelumnya, menyatakan tidak berkeberatan disertakan dalam penelitian dengan menandatangani surat pernyataan persetujuan oleh penderita / wali

penderita, menyatakan bersedia menjalani tindakan medis yang diperlukan dengan menandatangani surat informed consent oleh penderita / wali penderita.

Metode pengumpulan data

Data dikumpulkan melalui hasil wawancara menggunakan daftar isian. Data yang dikumpulkan, diAnalisis menggunakan daftar isian. Data yang dikumpulkan, diAnalisis menggunakan bantuan komputer program excel dan diAnalisis statistik terhadap variabel-variabel yang diteliti dengan bantuan program *Statistical Package for Social Scienses (SPSS) for Windows*.

Analisis data

Analisis data menggunakan dua analisis yaitu analisis univariat dan analisis multivariat. Analisis univariat digunakan untuk deskripsi data – data berupa distribusi frekuensi, nilai rata-rata dan standar deviasi. Analisis bivariat: meliputi uji t berpasangan digunakan untuk menganalisis data berpasangan dengan variabel bebas yang berskala nominal dan variabel tergantung yang berskala numerik, data berdistribusi normal dan varian yang sama. Uji t tidak berpasangan: digunakan untuk menganalisis data tidak berpasangan dengan variabel bebas yang berskala nominal dan variabel tergantung yang berskala numerik, data berdistribusi normal dan varian yang sama. Uji X^2 : untuk membandingkan dua variabel yang berskala nominal antara dua kelompok yaitu membandingkan nilai proporsi/frekuensi dari kelompok ibuprofen dan kombinasi ibuprofen dan metoklopramid. Kesimpulan bermakna bila $p \leq 0.05$

HASIL

Karakteristik sampel

Tabel 1 memperlihatkan karakteristik pasien yang menjadi sampel. Distribusi usia sampel terbanyak berumur >30 tahun yaitu 19 orang

(59,3%) dibanding umur ≤ 30 tahun yaitu 13 orang (40,7%). Berdasarkan jenis kelamin, distribusi penderita migren dengan jenis kelamin wanita menempati porsi terbanyak, yaitu 24 orang (75 %) dibanding pria sebanyak 8 orang (25%). Jenis pekerjaan penderita migren yang terbanyak adalah swasta sebanyak 11 orang (34,4%).

Tabel 2 memperlihatkan skor VAS sebelum terapi ibuprofen, derajat nyeri ringan 3 orang, sedang 13 orang dan tidak ada nyeri berat. Sebelum terapi ibuprofen dan metoklopramid derajat nyeri ringan 1 orang, sedang 12 orang, berat 3 orang. Dan setelah dianalisis secara statistik dengan uji chi-square tidak didapatkan hubungan bermakna, nilai $p > 0,05$, ini menunjukkan derajat nyeri sebelum pemberian terapi tidak berbeda bermakna pada kedua kelompok penelitian.

Analisis multivariat

Tabel 3 memperlihatkan perbedaan bermakna besarnya penurunan skor setelah mendapat terapi ibuprofen dengan ibuprofen dan metoklopramid dengan nilai $p < 0,05$, dimana rerata

selisih penurunan skor lebih besar pada kelompok terapi ibuprofen dan metoklopramid(3,5) dibandingkan terapi ibuprofen (0,5).

Tabel 4 memperlihatkan jumlah penderita pada terapi ibuprofen perubahan skor VAS baik sebanyak 5 orang (31,3%), tidak baik sebanyak 11 orang (68,7%). Sedangkan pada terapi ibuprofen dan metoklopramid perubahan skor VAS baik sebanyak 13 orang (86,7%) sedangkan tidak baik sebanyak 3 orang (13,3%), nilai $p < 0,05$. Setelah dilakukan analisis bivariat dengan uji *chi square* didapatkan hubungan yang bermakna dengan nilai $p < 0,05$. Jadi dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna jumlah penderita yang membaik dengan tidak setelah 2 jam pemberian terapi.

Tabel 5 memperlihatkan efek samping obat berupa mual, muntah dan nyeri ulu hati. Kejadian efek samping pada terapi ibuprofen 5 orang (31,2%), lebih banyak dibandingkan terapi ibuprofen dan metoklopramid sebesar 2 orang (12,5%). Namun perbedaan ini tidak bermakna setelah dilakukan analisis statistik dengan nilai $p > 0,05$.

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian berdasarkan umur, jenis kelamin dan pekerjaan

Karakteristik	Jumlah	Persen (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	8	25
Perempuan	24	75
Umur		
≤ 30 tahun	13	40,7
> 30 tahun	19	59,3
Jenis pekerjaan		
Guru	4	12,5
IRT	6	18,7
Mahasiswa	4	12,5
PNS	7	21,8
Swasta	11	34,5

Sumber : Data primer

Tabel 2. Frekuensi penderita berdasarkan derajat nyeri sebelum terapi pada kedua kelompok

Jenis terapi	VAS 0			p
	Nyeri ringan	Nyeri sedang	Nyeri berat	
Ibuprofen	3	13	0	0,13
Ibuprofen + Metok	1	12	3	

Ket : p = uji *chi square***Tabel 3.** Perbandingan rerata selisih penurunan skor VAS pada kelompok yang mendapat terapi ibuprofen dengan ibuprofen dan metoklopramid

	Ibuprofen(n=16)	Ibuprofen+Metoklopramid (n=16)
Rerata	0,5	3,5
Simpang baku	1,6	0,4
SEM	0,4	0,5
t = 4,6	df = 30	p = 0,00 (p < 0,05)

Tabel 4. Perbandingan perubahan skor VAS berdasarkan jenis terapi pada penderita migren tanpa aura

Jenis terapi	Perubahan skor VAS			p
	Baik n(%)	Tidak baik n%	Total N(%)	
Ibuprofen	5(31,3)	11(68,7)	16(100)	0,02
Ibu + Metoklopramid	13(86,7)	3 (13,3)	16(100)	
Jumlah	18	14	32	

Ket : p = uji *chi square***Tabel 5.** Efek samping pada kedua kelompok terapi

Jenis terapi	Kejadian Efek samping Mual,muntah,nyeri ulu hati		Jumlah	p
	Tidak n (%)	Ya n(%)		
Ibuprofen	11(68,8)	5(31,2)	16	0,19
Ibu+Metoklopramid	14(87,5)	2(12,5)	16	

Ket : p = uji *chi square*

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 32 penderita migren tanpa aura yang diukur derajat nyerinya setelah dua jam pemberian terapi. Penderita dibagi menjadi dua kelompok perlakuan yang diambil secara *consecutive random sampling* dan tiap kelompok terdiri dari 16 orang. Satu kelompok diberikan terapi ibuprofen dan kelompok lain diberikan ibuprofen dan metoklopramid.

Pada tabel 1 terlihat bahwa sebagian besar sampel adalah perempuan (75%) sedangkan laki-laki (25%), tetapi terdistribusi secara merata di kedua kelompok. Temuan di atas sesuai dengan data yang didapatkan pada studi-studi sebelumnya yang menunjukkan prevalensi migren lebih banyak pada perempuan dibandingkan laki-laki (Ropper AH, 2005). Rasio perempuan dan laki-laki pada penelitian ini adalah 3:1, sesuai dengan rasio di kepustakaan. Ada sekitar 28 juta penderita migren di Amerika Serikat, dimana 2/3 nya adalah wanita (Landy SH, 2003). Banyaknya migren dengan maupun tanpa aura pada wanita menunjukkan bahwa gen pada kromosom X mungkin paling penting sebagai penyebab migren. Peneliti Australia memeriksa tiga multigenerasi besar yang melekat pada marker kromosom Xq pada dua keluarga. Secara keseluruhan analisis data dari tiga pedigree memberikan bukti signifikan adanya keterlibatan kromosom Xq (Machfoed MH, 2004).

Pada pengamatan derajat nyeri berdasarkan skor VAS sebelum pemberian terapi (VAS 0) kedua kelompok tidak didapatkan perbedaan bermakna dengan nilai $p > 0,05$ (tabel 2), ini menunjukkan bahwa saat pengamatan awal (*initial stage*), distribusinya menunjukkan nilai sebaran yang hampir serupa jadi dapat disimpulkan bahwa perubahan derajat nyeri yang terjadi karena efek terapi.

Untuk membandingkan pemberian obat, dinilai dari penurunan skor VAS berdasarkan hasil pada tabel 3

menunjukkan perbedaan bermakna besarnya penurunan skor setelah mendapat terapi ibuprofen dengan ibuprofen dan metoklopramid dengan nilai $p < 0,05$, dimana rerata selisih penurunan skor lebih besar pada kelompok terapi ibuprofen dan metoklopramid (3,5) dibandingkan terapi ibuprofen (0,5). Ini menunjukkan bahwa dengan terapi ibuprofen dan metoklopramid lebih besar mengurangi nyeri dibandingkan terapi ibuprofen saja.

Hasil penelitian ini sejalan dengan beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya. Henry et al 1995 dengan studi *randomized placebo controlled trial*, pada serangan migren dengan pemberian asetil salisilat 900 mg kombinasi metoklopramid 10 mg dibandingkan plasebo dengan jumlah sampel 303, dengan hasil penelitian pada terapi kombinasi penurunan derajat nyeri lebih tinggi dibandingkan plasebo. Schulman EA, 2003 penelitian terhadap penderita migren yang tidak berespon terhadap terapi triptan dengan pemberian sumatriptan dan plasebo, sumatriptan dan metoklopramid. Hasil penelitian menunjukkan kombinasi sumatriptan dengan metoklopramid memberikan perbaikan pada sejumlah penderita migren yang gagal mencapai perbaikan adekuat dengan terapi triptan saja.

Penelitian ini, pada kelompok ibuprofen dan metoklopramid rerata penurunan skor VAS lebih besar kemungkinan karena efek sinergisme ibuprofen dan metoklopramid karena pada migren terjadi dilatasi pembuluh darah menings dan pelepasan neuropeptide lokal seperti substansi P, 5-HT, PG pelepasan ini dihambat oleh NSAID dan metoklopramid. Ini sesuai dengan penelitian Ellis, 1993 yang menyimpulkan metoklopramid efektif sebagai analgetik ringan dan penelitian Ali ATM mengenai efek anti inflamasi metoklopramid menyimpulkan bahwa kerja metoklopramid sebagai anti inflamasi akibat blok pada reseptor 5-HT ini menunjukkan khasiat

metoklopramid yang menguntungkan digunakan pada migren.

Inflamasi neurogenik pada meninges akan menyebabkan impuls reaktif dari neuron pertama di meninges (trigeminal) menuju ke trigeminal nucleus caudalis (TNC). Dari TNC neuron kedua menstimulasi struktur sentral yang akan berperan dalam proses migren lebih lanjut, selain itu juga berhubungan dengan pusat batang otak lain terutama mual dan muntah (Goysal Y, 2011). Dengan pemberian metoklopramid sebelum atau bersamaan dengan pemberian analgetik dapat menghilangkan nyeri yang disertai mual, muntah dan memperbaiki motilitas gastrik serta mempertinggi absorpsi obat di usus sehingga penyerapan obat lebih efektif (Machfoed H, 2010).

Tabel 4 menunjukkan jumlah penderita yang membaik dan tidak pada kedua kelompok terapi yang dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna jumlah penderita yang membaik dengan tidak setelah 2 jam pemberian terapi. Patofisiologi migren akibat inflamasi steril dari n. trigeminus yang melepaskan neuropeptid vasoaktif yang mengaktifkan sel endotel, sel mast, trombosit untuk melepaskan substansi vasoaktif seperti histamin, serotonin, peptikinin, prostaglandin dan katekolamin. Substansi-substansi tersebut menyebabkan kontraksi dan relaksasi otot polos dan gejala migren (Machfoed MH, 2004). Fase sensitisasi sentral pada migren, induksi nyeri ditimbulkan oleh komponen inflamasi yang dilepas dari dura seperti oleh ion potassium, proton, histamin, 5HT(serotonin), bradikinin, prostaglandin E₂ di pembuluh darah serebral, dan serabut saraf yang dapat menyebabkan nyeri kepala. Pengaruh komponen inflamasi tersebut terhadap reseptor serabut C fiber di meninges dapat dihambat oleh obat-obatan NSAID dan 5 HT antagonis yang memblokir reseptor vaniloid dan reseptor sensitif ion channel yang juga berperan melepaskan unsur protein inflamator (Landy SH, 2003).

KESIMPULAN DAN SARAN

Kami menyimpulkan bahwa penurunan bermakna mean (rata-rata) skor VAS terjadi pada kedua kelompok terapi, tetapi penurunan rerata kelompok terapi ibuprofen dan metoklopramid lebih besar. Analisis statistik perbandingan perubahan skor pada kedua kelompok menunjukkan perbedaan bermakna, yang berarti terapi ibuprofen dan metoklopramid lebih efektif menurunkan skor VAS (menurunkan derajat nyeri) penderita migren tanpa aura, sehingga disarankan agar metoklopramid diberikan sebagai alternatif pilihan kombinasi obat pada penderita migren karena relatif lebih efektif.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali ATM.(1995). *Anti-inflammatory effect of metoclopramide in rats*. Department of Medical Pharmacology. College of Medicine. King Saud University.
- Barclay L. (2010). *Ibuprofen May Help Relieve Acute Migraine Headaches*. Medscape medical news
- Basjiruddin A. (2004). *Diagnostic and Abortive Therapy for Migraine dalam Nyeri Kepala 2*. Kelompok Studi Nyeri kepala Perdossi. USU Pres. Medan. Hal. 137-54.
- Breslau N, Rasmussen BK. (2001). *The impact of Migraine*. Neurology, March;56 ,S4-12
- Colman I, Brown MD, Innes GD, Graftstein E, Roberts TE, Rowe BH. (2004). *Parenteral Metoclopramide for Acute Migraine*. BMJ. 329: 1369
- Ellis GL, Delaney J, Dehart DA. (1993). *The Efficacy of Metoclopramide in the Treatment of migraine headache*. Dept of Emergency medicine the Western Pennsylvania hospital
- Goadsby PJ, Lipton BC, Bigal ME. (2005). *Migraine Pathofisiology in Migraine and other Headache*

- Disorders*. New York: Informa Healthcare: 81-5.
- Goadsby PJ, Richard B, Lipton, Michel D. Pieters J. (2002). *Migraine Current Understanding and Treatment*. NEJM Volume 346:257-270
- Gorodi L. (2010). *Ibuprofen and Paracetamol for Acute Treatment of Migraine in Children and Adolescent*. University of Manchester.
- Goysal Y. (2011). *Patofisiologi Dasar Migren dalam Neurology Update*. Pustaka Cendekia Press. Yogyakarta.
- Landy SH. (2003). *Migraine Headache and Allodynia :Early Use of Triptans to Improve Outcome*. Director, Wesley Headache Clinic, Depart of Neurology Univesity of Tennessee.USA
- Machfoed MH. (2004). *Aspek Genetik dan Biomolekuler Migren dalam Nyeri Kepala* jilid II. Kelompok Studi Nyeri kepala Perdossi, USU Press, Medan
- Pardutz A, Schoenen M. (2010). *NSAIDs in the Acute Treatment of Migraine: A Review of Clinical and Experimental Data*. www.mdpi.com/journal/pharmaceuticals
- Ropper AH, Brown RH. (2006). *Headache and Other Craniofacial Pains in Adams and Victor's Principles of Neurology*.8thed. Mc Graw-Hill. New York. Pp.144-167
- Rabbie R, Derry S, Moore RA, Mcquay HJ.(2010). *Ibuprofen with or Without an Antiemetic for Acute Migraine Headaches in Adults*.<http://www.thecochranelibrary.com>
- Sculman EA, Dermott KF, (2003). *Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs* .Headache. Jul-Aug;43(7):729-33
- Sjahrir H. (2004). *Patofisiologi Migren dalam Nyeri kepala* Jilid I. Kelompok Studi Nyeri Kepala Perdossi. USU Press. Medan, hal. 27-56.
- Macfoed MH, Suharjanti I. (2010). *Nyeri Kepala Primer dalam Konsensus Nasional III Diagnostik dan Penatalaksanaan Nyeri Kepala*. Kelompok Studi Nyeri Kepala Perdossi. Airlangga university press. Surabaya
- Zulmiyati. (2005). *Perbandingan Hasil Terapi Kombinasi Medisinal Akupunktur dengan Terapi Medisinal Nyeri Kepala Tipe Tegang di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo*. Makassar.