

# PARACETAMOL, MIGRAINE, AND MEDICATION OVERUSE HEADACHE (MOH)

Hanik Badriyah Hidayati<sup>1</sup>, Anung Kustriyani<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurology Department, Medical Faculty, Airlangga University, Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia

<sup>2</sup>Siti Aisyah Clinic, Surabaya, Indonesia

Correspondence : hanikhidayati@yahoo.com

## Abstract

Paracetamol is a nonopioid synthesized p-aminophenol derivative that used as an antipyretic and an analgesic. Paracetamol is an over the counter medicine. 15.6% of migraine patients took paracetamol for headache relief. In migraine, paracetamol is used long term. This triggers paracetamol to cause Medication Overuse Headache (MOH). Animal studies associated paracetamol induced MOH based on pathophysiology migrenes. There three mechanism underline MOH include effect to korteks cerebral, effect to system trigeminal nociception, and effect to central modulating systems.

**Keyword :** Paracetamol, MOH, migraine

## PENDAHULUAN

Parasetamol atau acetaminophen (N-acetyl-p-aminophenol) merupakan derivat sintesis nonopioid p-aminofenol (1). Parasetamol ini merupakan salah satu obat yang sering digunakan pada migren (2,3). Parasetamol digunakan secara luas sebagai antipiretik dan analgesik. Dosis maksimum yang direkomendasikan untuk parasetamol adalah 4 gram/hari (4). Parasetamol biasa digunakan dalam kombinasi dengan aspirin dan kafein (5,6,7,8,9). Keuntungan pemakaian parasetamol antara lain adalah indeks terapinya lebar, bioavailabilitas bagus setelah pemberian oral, eliminasi cepat, interaksi dengan obat lain dalam jumlah kecil, harga yang murah, bisa dibeli bebas tanpa resep dokter dan efek sampingnya yang sedikit. Hal ini membuat parasetamol populer digunakan (10).

Pemakaian parasetamol bisa dengan resep maupun tanpa resep (11,12,13,14). Penggunaan secara berlebihan obat simptomatik seperti parasetamol merupakan masalah yang sering diteliti pada migren (15). Parasetamol merupakan obat yang aman bahkan hampir tidak ada efek samping yang dilaporkan ketika digunakan pada dosis terapi, namun pada beberapa dekade terakhir dilaporkan adanya efek yang tidak menguntungkan pada sistem saraf pusat (16,17,18). Parasetamol dapat menembus sawar darah otak sehingga efek sampingnya pada sel otak tidak dapat dihindari (10). Penggunaan jangka panjang parasetamol menyebabkan terjadinya efek samping berupa MOH (19,20)

MOH berdasarkan International Classification of Headache Disorders (ICHD III-β) edisi III-β tahun 2013, didefinisikan

sebagai nyeri kepala > 15 hari/bulan, penggunaan secara berlebihan satu atau lebih obat secara rutin selama > 3 bulan yang digunakan untuk terapi akut atau simptomatik nyeri kepala, dan adanya nyeri kepala yang semakin berkembang dan memburuk selama penggunaan obat secara berlebihan (21). Migren mempunyai potensi yang lebih besar untuk terjadinya MOH dibandingkan nyeri kepala primer lain (22,23).

## EPIDEMIOLOGI

### Migren

Berdasarkan laporan *Global Burden of Disease Study 2016*, migren merupakan masalah klinik terbesar kedua dengan jumlah prevalensi tahun 2016 sebesar 1044772 ribu dan insidensi sebesar 110316 ribu (24). Migren merupakan nyeri kepala primer. Migren sering dimulai saat pubertas (25). Sebagian besar terjadi pada usia 30 – 55 tahun. Migren lebih banyak terjadi pada perempuan dibandingkan laki – laki dengan perbandingan 2 : 1 akibat pengaruh hormonal (26,27).

### Parasetamol sebagai obat Migren Pemicu MOH

Nyeri merupakan alasan terbanyak pasien mencari pertolongan medis (28). Nyeri menurut *International Association for the Study of Pain (IASP)* adalah pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan terkait dengan kerusakan jaringan, baik aktual maupun potensial, atau yang digambarkan dalam bentuk kerusakan tersebut (29). Nyeri bisa terjadi di area mana saja, salah satunya bisa mengenai regio kepala, disebut sebagai nyeri kepala.

## Article History

Received: 1 Agustus 2020; Accepted: 20 Agustus 2020; Published: 1 September 2020

## Cite As:

Hidayati HB, Kustriyani A. Paracetamol, migraine, and medication overuse headache (moh). *Journal of Pain, Vertigo and Headache*; 2020.1:42-47

Nyeri kepala menurut Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf (PERDOSSI), mengadopsi kriteria International Headache Society (IHS), dibagi menjadi nyeri kepala primer dan sekunder. Nyeri kepala primer merupakan nyeri kepala yang tidak disertai adanya kerusakan struktural maupun metabolik, sedangkan nyeri kepala sekunder adalah nyeri kepala yang disertai adanya kerusakan struktural atau sistemik (30).

MOH merupakan nyeri kepala sekunder yang paling sering terjadi akibat penggunaan obat secara berlebihan dan jangka panjang saat mengatasi nyeri kepala migren. MOH mempengaruhi hingga 5% populasi dengan proporsi perempuan lebih besar daripada laki-laki (25). Berdasarkan penelitian yang dilakukan Chagas dkk diperoleh data bahwa dari 145 pasien dengan nyeri kepala dengan umur 18-78 tahun, 87.6% adalah perempuan dan 12.4% adalah laki-laki. Dari 145 pasien tersebut, 20% mengalami migren. Penggunaan analgesik untuk nyeri kepala akut diteliti pada 250 pasien. Jumlah tersebut melebihi jumlah pasien yang menjadi subjek penelitian sebesar 145 pasien. Dari 250 pasien, penggunaan parasetamol sebesar 15.6% (31).

## PATOFISIOLOGI

### Patofisiologi Migren

Nyeri kepala pada migren dihasilkan dari aktivasi pembuluh darah *afferent* utama yang menginervasi pembuluh darah kranial dan meningen. Akhiran *afferent* trigeminal utama membuat sinap dengan saraf di *Trigeminal Nucleus Caudalis* (TNC). Saraf order kedua kemudian menyampaikan impuls ke nukleus *posteromedial ventral* di *thalamus* dimana informasi nosisepsi diartikan. Serat trigeminal *ascending* selain berakhir di *thalamus* juga berakhir di beberapa area batang otak. Proyeksi *descending* dari nuklei mempunyai pengaruh kuat pada persepsi nosisepsi sedangkan proyeksi *ascending* dapat memodulasi fungsi beberapa area kortikal dan subkortikal. Berdasarkan mekanisme tersebut, perubahan pada beberapa tahapan bertanggung jawab terhadap peningkatan frekuensi nyeri kepala yang terjadi pada MOH termasuk perubahan eksitabilitas saraf kortikal, peningkatan sensitifitas sistem nosisepsi trigeminal sentral dan perifer, dan kekacauan sistem kontrol endogen sentral (32,33,34).

### Patofisiologi Parasetamol sebagai Analgesik pada Migren

Parasetamol dengan dosis 1000 mg digunakan sebagai terapi migren non spesifik (35). Mekanisme kerja untuk mengatasi nyeri adalah dengan menekan sinyal dari saraf perifer yang menuju *dorsal horn* dengan cara menghambat reseptor TRPA1, menghambat *reuptake cannabinoid* endogen atau *vanilloid anandamide* melalui *down* regulasi saraf terhadap rangsangan nosisepsi TRPV1 (hambatan jalur nyeri sentral) (36,37).

### Patofisiologi Parasetamol yang Memicu MOH pada Migren

Beberapa gambaran klinis mengenai MOH yaitu (1) MOH terjadi pada sebagian besar pasien dengan nyeri kepala primer. Penggunaan analgesik jangka panjang jarang memicu timbulnya MOH pada pasien tanpa nyeri kepala atau indikasi lain. MOH terjadi akibat penggunaan analgesik secara berlebihan dan faktor kerentanan pasien. (2) MOH biasanya terjadi pada pasien migren yang mengalami peningkatan eksitasi saraf di sistem saraf pusat. (3) Semua kelompok obat

pada migren baik obat spesifik (ergot dan triptan) dan non spesifik analgesik (opioid dan analgesik non narkotika) dapat menyebabkan MOH jika digunakan secara berlebihan (44).

Penelitian mekanisme parasetamol dalam memicu MOH berdasarkan patofisiologi terjadinya migren telah diteliti pada hewan coba. Berdasarkan penelitian tersebut didapatkan kesimpulan bahwa tiga mekanisme yang mendasari MOH akibat penggunaan parasetamol secara kronik pada migren yaitu efek pada korteks serebral, nosisepsi trigeminal, dan sistem modulasi sentral (32,38).

### Efek Parasetamol pada Korteks Serebral

Parasetamol setelah melewati sirkulasi akan mengalami metabolisme. Metabolisme parasetamol terutama di liver. Metabolisme parasetamol di liver terutama melalui glukosidasi (52-57%) dan sulfasi (30-44%) menjadi konjugat yang tidak toksik, namun sejumlah kecil mengalami oksidasi melalui sistem enzim *cytochrome* P450 (CYP450) membentuk metabolit yang sangat toksik dan reaktif berupa *N-acetyl-p-benzo-quinone imine* (NAPQI) sebesar 5-10%. Pada kondisi normal, NAPQI mengalami detoksifikasi melalui konjugasi dengan glutation (GSH) membentuk konjugat sistein dan asam merkapturat yang kemudian diekskresikan lewat ginjal (36,37). CYP2E1 merupakan isoform CYP450 yang terdapat di beberapa organ termasuk di otak. Setelah melewati sawar darah otak, parasetamol di dalam otak dimetabolisme oleh CYP2E1 menjadi NAPQI (41,42). Parasetamol dalam konsentrasi tinggi akan meningkatkan jumlah NAPQI. NAPQI jika berikatan dengan protein sel, akan menyebabkan kerusakan dan kematian sel. Ikatan NAPQI dengan protein sel secara tidak langsung memicu penurunan GSH di otak. Penurunan GSH di otak akan meningkatkan stres oksidatif dengan akibat mengubah keseimbangan produksi sitokin proinflamasi (IL-1 $\alpha$  dan TNF- $\alpha$ ) di hipokampus. Berdasarkan hasil penelitian menggunakan hewan coba tikus Wistar betina dewasa yang diberi dosis tunggal parasetamol 200 mg/kg BB secara intraperitoneal pada hari ke 0, 5, 15 dan 30. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi IL-1 $\alpha$  dan TNF- $\alpha$  di saraf hipokampus pada terapi parasetamol hari ke-15 dan 30 dengan peningkatan lebih tinggi terjadi pada hari ke-30 ( $p < 0.05$ ) (43).

Pada pasien migren terjadi peningkatan ekspresi adhesi molekul vaskular yang telah terdeteksi ketika serangan migren. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian menggunakan hewan coba tikus yang diberi parasetamol 1 jam (akut) dan 30 hari (kronik). Pada penelitian tersebut didapatkan kesimpulan bahwa pemberian parasetamol 1 jam tidak menunjukkan adanya efek pada *Intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) dan *Vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) di pembuluh darah mikro serebral, sedangkan pada pemberian parasetamol selama 30 hari didapatkan adanya perubahan ekspresi pada adhesi molekul sel (ICAM-1 dan VCAM-1) di pembuluh darah mikro yang diaktivasi oleh *cortical spreading depression* (CSD) (ICAM-1  $p < 0.001$  dan VCAM-1  $p < 0.01$ ) (44).

Parasetamol mempunyai efek antioksidan dan anti inflamasi. Parasetamol juga mampu menurunkan eksitasi saraf dan meningkatkan ekspresi fungsional *P-glycoprotein* (P-gp). Pemberian parasetamol dosis tunggal dapat meningkatkan ekspresi P-gp pada isolat kapiler otak tikus setelah 3 jam

hingga 6 jam dan menghilang setelah 24 jam. Parasetamol mempunyai peran sebagai aktivator *Constitutive Androstane Receptor* (CAR). CAR merupakan suatu reseptor nuklear yang mengatur eliminasi dan metabolisme *xenobiotic*. Aktivasi CAR menyebabkan transkripsi gen yang mengkode enzim yang memetabolisme dan mentransport obat (45). Mekanisme tersebut membuat parasetamol mempunyai efek perlindungan terhadap perubahan pembuluh darah serebral yang dipicu oleh aktivasi CSD (44).

#### Efek parasetamol pada sistem nosisepsi trigeminal

Pada migren terjadi pelepasan *Calcitonin Gene Related Peptide* (CGRP). CGRP merupakan neuropeptida kunci yang terlibat dalam aktivasi sistem nosisepsi trigeminal baik pada perubahan vaskular maupun saraf (46). Pada uji hewan coba tikus pemberian parasetamol selama 30 hari dapat meningkatkan ekspresi CGRP di ganglion trigeminal ( $p < 0.001$ ) yang tergantung pada durasi terapi. Perubahan tersebut dihubungkan dengan peningkatan nosisepsi *trigeminovascular* pada penelitian sebelumnya (47).

#### Efek parasetamol pada sistem modulasi sentral

Uji preklinik mendukung penemuan klinis pada perubahan sistem 5-HT pada pasien dengan MOH. Pemberian parasetamol jangka panjang menghasilkan *upregulation* reseptor 5-HT<sub>2A</sub> di korteks cerebral (19). Pada hewan dengan penurunan kadar serotonin (5-HT) menunjukkan kemudahan terhadap peningkatan CSD. CSD menimbulkan ekspresi *c-Fos* di TNC. Rendahnya kadar serotonin kemudian melakukan *upregulation* ekspresi *pronisepsi* reseptor 5-HT<sub>2A</sub> di korteks serebral dan sistem trigeminal (48).

Penelitian dengan hewan coba dengan nyeri kepala yang mendapatkan terapi analgesik kronik dapat meningkatkan eksitabilitas kortikal dan memudahkan nosisepsi trigeminal (49). Penelitian lain yang serupa dengan penelitian tersebut pada tikus ditemukan penurunan kadar serotonin (5-HT). Hal tersebut memungkinkan terjadinya hipereksitabilitas kortikal dan kemudahan nosisepsi yang merupakan akibat gangguan sistem kontrol nyeri tergantung serotonin endogen. Perubahan dalam kontrol sistem tersebut dapat juga mengubah fungsi struktur subkortikal. Hasil penelitian terapi kronik aspirin atau parasetamol pada tikus jantan menunjukkan adanya peningkatan eksitasi saraf di nukleus sentral *amygdala* dan peningkatan CSD yang mengekspresikan *Fos* di TNC dan *amygdala*. Peningkatan eksitasi saraf di nukleus sentral *amygdala* untuk aspirin sebesar  $-54.6 \pm 5.01$  mV; parasetamol sebesar  $-55.2 \pm 0.97$  mV, dan salin sebesar  $-31.50 \pm 5.34$  mV ( $p < 0.001$ ). Peningkatan CSD yang mengekspresikan *Fos* di TNC dan *amygdala* untuk aspirin sebesar  $18 \pm 10.2$  IR; parasetamol sebesar  $11 \pm 5.4$  IR, dan salin sebesar  $4 \pm 3.7$  IR ( $p < 0.001$ ). Hasil tersebut diperoleh dari tiap potongan *amygdala* tikus. Terapi kronik dengan aspirin atau parasetamol adalah sama tetapi tidak identik pada efek terhadap eksitasi saraf. Parasetamol meningkatkan eksitabilitas saraf kortikal lebih kuat dibandingkan dengan aspirin. Dalam hal merangsang ekspresi *Fos* di TNC dan *amygdala* aspirin lebih besar dibandingkan parasetamol. Hewan coba yang mendapatkan terapi analgesik kronik menunjukkan adanya perubahan tingkah laku seperti gelisah dan peningkatan aktivitas di saraf *amygdala*. Penggunaan analgesik jangka panjang juga meningkatkan perkembangan CSD dan memfasilitasi

aktivitas saraf di jalur nosisepsi trigeminal dan saraf sentral *amygdala* (50).

## TERAPI

### Migren

Terapi migren terdiri dari terapi preventif dan terapi akut. Terapi preventif bertujuan untuk mengurangi frekuensi serangan dan keparahan migren. Terapi akut bertujuan untuk menghilangkan gejala ketika terjadi serangan. Obat yang mempunyai efikasi pada terapi serangan migren dikelompokkan menjadi obat non spesifik (analgesik dan NSAID) dan obat spesifik (derivat ergot dan triptan). Untuk mencegah terjadinya MOH, penggunaan analgesik dibatasi 15 hari tiap bulan dan kombinasi analgesik digunakan tidak lebih dari 10 hari tiap bulan (21). Komorbid migren seperti depresi, nyeri viseral, *fibromyalgia*, nyeri orofacial, dan penyakit temporo-mandibular. Adanya komorbid tersebut membuat penggunaan analgesik menjadi tidak terkontrol. Kompleksitas dan komorbid pada migren menimbulkan terjadi interaksi obat. Interaksi obat dengan obat tersebut menimbulkan terjadinya MOH. Obat yang berinteraksi dengan parasetamol yang menimbulkan MOH adalah obat yang melewati jalur metabolisme melalui CYP450. Lebih dari 70% obat yang diresepkan oleh dokter mempunyai jalur metabolisme yang sama yaitu melalui CYP450. Obat yang mempunyai alur metabolisme yang sama melalui CYP450 menyebabkan terjadinya penurunan efikasi dan atau toksisitas. Genotipe dan fenotipe juga mempengaruhi interaksi obat dengan obat (51).

### Parasetamol sebagai Terapi Migren

Parasetamol dapat digunakan sebagai terapi migren ringan. Berdasarkan Pedoman *American Academy of Neurology* (AAN) tahun 2000, parasetamol oral efektif untuk terapi migren akut dengan *level of evidence* B (35). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya (52,53). Sedangkan Pedoman *European Federation of Neurologist Societies* (EFNS) tahun 2009, parasetamol dosis 1000 mg baik secara oral dan suppositoria mempunyai *level of evidence* A (54). Hal ini berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Lipton dkk tahun 2000 mengenai efikasi dan keamanan parasetamol pada terapi migren (2). Parasetamol dosis 1000 mg yang diberikan secara intravena tidak dapat digunakan untuk terapi serangan migren akut (55). Parasetamol tunggal tidak direkomendasikan sebagai terapi migren sedang hingga berat (level B) (56).

### Medication Overuse Headache (MOH)

Pemberian edukasi kepada pasien memegang peranan penting dalam manajemen nyeri kepala (57). Selain edukasi, terdapat tahapan lain dalam terapi MOH yaitu penghentian obat yang menyebabkan MOH secara mendadak, terapi transisi (*bridge therapy*) ditujukan untuk meredakan gejala ketika dilakukan *withdrawal*, penetapan regimen terapi nyeri kepala meliputi pencegahan dan terapi akut pada nyeri kepala primer yang mendasari, dan dilakukan *follow up* serta tindakan pencegahan (58,59).

## KESIMPULAN

Parasetamol sebagai obat bebas pada migren dapat memicu MOH pada penggunaan secara kronik. Berdasarkan hasil uji

hewan coba mekanisme parasetamol dapat memicu MOH dengan memberikan efek pada korteks serebral, nosisepsi trigeminal, dan sistem modulasi sentral. CSD memicu peningkatan ekspresi reseptor serotonin 5-HT<sub>2A</sub>, *c-Fos-immunoreactivity*, TNC dan *upregulation* reseptor 5-HT<sub>2A</sub> di korteks serebral. Dengan demikian, untuk mencegah terjadinya MOH penggunaan Parasetamol dibatasi 15 hari tiap bulan. Kombinasi parasetamol dan analgesik lain digunakan tidak lebih dari 10 hari tiap bulan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Sweetman SC. Martindale The Complete Drug Reference 37<sup>th</sup> edition, Chicago Pharmaceutical Press; 2011. USA.
- Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti JR, Fu M. Efficacy and Safety of Acetaminophen in the Treatment of Migraine Results of a Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Population-Based Study. *Arch Intern Med.* 2000;160:3486-92.
- Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013. 2017; Issue 4 Art. No : CD008040.
- McEvoy GK. AHFS Drug Information Essentials. the American Society of Health System Pharmacists, Inc; 2011.
- Laska EM, Sunshine A, Mueller F, Elvers WB, Siegel C, Rubin A. 1984 Caffeine as an Analgesic Adjuvant. *JAMA.* 1984;251:1711-18.
- Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, Saper J, Silberstein S, Sheftell F. Efficacy and Safety of Acetaminophen, Aspirin, and Caffeine in Alleviating Migraine Headache Pain Three Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Arch Neurol.* 1998; 55:210-17.
- Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L, Peil H, Aicher B. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache : a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia.* 2005; 25:776-87.
- Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Ryan RE, Lipton RB. Acetaminophen, Aspirin, and Caffeine in Combination Versus Ibuprofen for Acute Migraine: Results From a Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Single-Dose, Placebo-Controlled Study. *Headache.* 2006;46:444-53.
- Goldstein J, Hagen M, Gold M. Results of a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, placebocontrolled, single-dose study comparing the fixed combination of acetaminophen, acetylsalicylic acid, and caffeine with ibuprofen for acute treatment of patients with severe migraine. *Cephalalgia.* 2014;0(0):1-9.
- Bebenista MJ, Nowak JZ. Paracetamol : Mechanism of Action, Applications and Safety Concern. Polish Pharmaceutical Society. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research.* 2014;71:11-23.
- Diamond S, Bigal ME, Silberstein S, Loder E, Reed M, Lipton RB. Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States : results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache.* 2007;47(3): 355–63.
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. AMPP Advisory Group Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology.* 2007;68(5):343–49.
- Lucas C, Géraud G, Valade D, Chautard MH, Lantéri-Minet M. Recognition and therapeutic management of migraine in 2004, in France: results of FRAMIG 3, a French nationwide population-based survey. *Headache.* 2006;46(5):715–25.
- Radtke A, Neuhauser H. Prevalence and burden of headache and migraine in Germany. *Headache.* 2009;49(1):79–89.
- Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell, FD. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache center-clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia.* 2004;24:483-90.
- Viberg H, Eriksson P, Gordh T, Fredriksson A. Paracetamol (Acetaminophen) Administration During Neonatal Brain Development Affects Cognitive Function and Alters Its Analgesic and Anxiolytic Response in Adult Male Mice. *Toxicological Sciences.* 2014;138(1):139-147.
- Ghanem CI, Maria JP, Manautou JE, Mottino AD. Acetaminophen; from liver to brain : new insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacol Res.* 2016;109 :119-31.
- Essawy AE, Alkhouriji AF, Soffar AA. Paracetamol Overdose Induces Physiological and Pathological Aberrations in Rat Brain. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences.* 2017;7(09):185-190.
- Srikiatkhachorn A, Grand SM, Supornsilpchai W, Storer RJ. Pathophysiology of Medication Overuse Headache-An Update. *Headache.* 2013:204-10.
- Meskunas CA, Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD, Bigal ME. Medications Associated with Probable Medication Overuse Headache Reported in a Tertiary Care Headache Center Over a 15-Year Period. *Headache.* 2006;46:766-72.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2013 The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (beta version) .*Cephalalgia.* 2013;33:629–808.
- Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Svebak S, Holmen J. Analgesic use : A predictor of chronic pain and medication overuse headache : The Heaf-HUNT Study. *Neurology.* 2003;61:160-4.
- Straube A, Pfaffenrath V, Ladwig K-H, Meisinger C, Hoffmann W, Fendrich K, Vennemann M. Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany-the German DMKG headache study. *Cephalalgia.* 2009;ISSN 0333-1024:1-7.
- GBD. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators 2017 Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2016;390:1211–59.
- Badan Kesehatan Dunia, WHO. 2016. Headache Disorders fact sheet [Internet]. 2016 [cited 2018 Feb 2].

- Available from [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/)
26. Kluonaitis K, Petrauskienė E, Ryliskienė K. Clinical characteristics and overuse patterns of medication overuse headache : retrospective case-series study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2017;163:124-27.
  27. Diener HC, Katsarava Z, Limmroth V. Current diagnosis and treatment of migraine. *Schmerz*. 2008;22:51-8.
  28. Hidayati HB, Machfoed MH, Soetojo, Santoso B, Suroto, Utomo B. Bekam sebagai Terapi Alternatif untuk Nyeri. *Neurona*. 2019;36(2):148-56.
  29. Hidayati HB, Sugianto P, Khotib J, Ardianto C, Kuntoro, Machfoed MH. Pengukuran Tingkah Laku pada Model Nyeri Neuropatik Perifer : Tikus dengan CCI (Chronic Constriction Injury). *Neurona*. 2018;35(3):209-14.
  30. Hidayati HB. Pendekatan Klinis dalam Manajemen Nyeri Kepala. *MNJ*. 2016;02(02):89-97.
  31. Chagas OFP, Eckeli FD, Bigal ME, Silva MOA, Speciali JG. Study of the use of analgesics by patients with headache at a specialized outpatient clinic (ACEF). *Arq Neuropsiquiatria*. 2015;73(7):586-92.
  32. Bongsebandhu-phubhakdi S, Srikiakhachorn A. Pathophysiology of Medication-overuse Headache : Implications from Animal Studies. *Curr Pain Headache Rep*. 2012; 16:110-15.
  33. Edvinsson L, van den Brink AM, Villalon, CM. *Handbook of Headache Practical Management*, Martelletti P and Steiner TJ eds. New York : Springer; 2011. p. 239-53.
  34. Burstein R, Noseda R, Borsook D. Migraine : Multiple Processes, Complex Pathophysiology. *The Journal of Neuroscience*. 2015;35(17):6619-29.
  35. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The Acute Treatment of Migraine in Adults : The American Headache Society Evidence Assessment of Migraine Pharmacotherapies. *Headache*. 2015;55:3-20.
  36. Ussai S, Rizzardo A. Pain Relief – From Analgesics to Alternative Therapies Maldonado C eds. *Intechopen*; 2017. p. 150.
  37. Dussor G, Yan J, Xie JY, Ossipov MH, Dodick DW, Porreca F. Targeting TRP Channels For Novel Migraine Therapeutics. *ACS Chemical Neuroscience*. 2014;5:1085-96.
  38. Meng ID, Dodick D, Ossipov MH, Porecca F. Pathophysiology of medication overuse headache : insights and hypotheses from preclinical studies. *Cephalalgia*. 2011; 31(7):851-60.
  39. Sharma CV, Mehta V. Paracetamol : mechanism and updates. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2013;14:154-8.
  40. Mazaleuskaya LL, Sangkuhl K, Thorn CF, FitzGerald GA, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary : Pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic versus toxic doses. *Pharmacogenet Genomics*. 2015;25(8):416-26.
  41. Ward B, Alexander-Williams JM. Paracetamol revisited : A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Acute Pain*. 1999;2(3):140-9.
  42. Garcia-Suastegui WA, Ramos-Chaves LA, Rubio-Osornio M, Calvillo-Velasco M, Atzin-Mendez JA, Guevara J, Silva-Adaya D. The Role of CYP2E1 in the Drug Metabolism or Bioactivation in the Brain. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017:1-14.
  43. Chattraporn Chantong C, Yisarakun W, Thongtan T, Grand SM. Increases of pro-inflammatory cytokine expression in hippocampus following chronic paracetamol treatment in rats. *Asian Archives of Pathology*. 2013;9:137-46.
  44. Yisarakun W, Supornsilpchai W, Chantong C, Srikiakhachorn A, Grand SM. Chronic paracetamol treatment increases alterations in cerebral vessels in cortical spreading depression model. *Microvascular Research*. 2014;4C:11.
  45. Slosky LM, Thompson BJ, Sanchez-Covarrubias L, Zhang Y, Laracuenta ML, Vanderah TW, Ronaldson PT, Davis TP. Acetaminophen Modulates P-Glycoprotein Functional Expression at the Blood-Brain Barrier by a Constitutive Androstane Receptor–Dependent Mechanism *Mol. Pharmacol*. 2013;84:774–86.
  46. Russo AF. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) : A New Target for Migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2015;55:533-52.
  47. Yisarakun W, Chantong C, Supornsilpchai W, Thongta T, Srikiakhachorn A, Reuangwechvorachai P, Grand SM. Up-regulation of calcitonin gene-related peptide in trigeminal ganglion following chronic exposure to paracetamol in a CSD migraine animal model. *Neuropeptides*. 2015;51:9-16.
  48. Gupta S, Nahas SJ, Peterlin BL. Chemical Mediators of Migraine : Preclinical and Clinical. *Headache*. 2011;51(6):1029-45.
  49. Supornsilpchai W, Le Grand SM, Srikiakhachorn. Cortical hyperexcitability and mechanism of medication-overuse headache. *Cephalalgia*. 2010;30(9):1101-09.
  50. Wanasuntronwong A, Jansri U, Srikiakhachorn A. Neural hyperactivity in the amygdala induced by chronic treatment of rats with analgesics may elucidate the mechanisms underlying psychiatric comorbidities associated with medication-overuse headache. *BMC Neurosci*. 2017;18(1):1-12.
  51. Martelletti P. The journey from genetic predisposition to medication overuse headache to its acquisition as sequela of chronic migren. *The Journal of Headache and Pain*. 2018;19(2):1-3.
  52. Peatfield RC, Petty RG, Rose FC. Double blind comparison of mefenamic acid and acetaminophen (paracetamol) in migraine. *Cephalalgia*. 1983;3:129-134.
  53. Karabetsos A, Karachalios G, Bourlinou P, Reppa A, Koutri R, Fotiadou A. Ketoprofen versus paracetamol in the treatment of acute migraine. *Headache*. 1997;37: 12-14.
  54. Evers S, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sandor PS. EFNS Guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology*. 2009;16:968-81.
  55. Leinisch E, Evers S, Kaempfe N. Evaluation of the efficacy of intravenous acetaminophen in the treatment

- of acute migraine attacks: A double-blind, placebo-controlled parallel group multicenter study. *Pain*. 2005;117:396-400.
56. Silberstein SD. US Headache Consortium 2000 Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000;55: 754–63.
57. Hidayati HB, Santoso, Suharjanti I, Machfoed MH. Terapi Intervensi pada Nyeri Kepala Tipe Klaster. *Neurona*. 2017;34(3):145-50.
58. National Institute for Health and Care Excellence. Management of headaches [Internet]. 2017 Juni 2 [cited 2020 Agustus 15]. Available from <http://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches>
59. Garza I, Schwedt T. Medication Overuse Headache : Treatment and Prognosis [Internet]. 2019 oktober 01 [cited 2020 Agustus 14]. Available from <http://uptodate.searchbox.science/contents/medication-overuse-headache-treatment>