

## **PENGGUNAAN OBAT ANTIEPILEPTIK SEBAGAI PENCEGAHAN MIGREN**

*Karema Winifred\**

### **Abstract**

*Some anti-epileptic drugs are proposed for the prophylactic treatment of migraine. Valproic acid and its sodium salt (divalproex) have been shown to be effective in preventing migraine in studies. Topiramate has recently been proposed for the treatment of unresponsive, high frequency migraine, taking into account both the GABA and glutamatergic mechanisms of action. Gabapentin, lamotrigine, levetiracetam and zonisamide have also been proposed for migraine prophylaxis. The main mechanism of action of anti-epileptic drugs is reduction of neuronal excitability, preventing the high, frequent action potentials typically excited by convulsive attacks, but more extensive studies are needed to confirm their efficacies.*

**Keywords:** *AED, migraine prophylaxis*

### **Abstrak**

Beberapa obat antiepileptik dilaporkan dapat digunakan sebagai pengobatan profilaktis terhadap migren. Diantaranya valproic acid dan sodium valproat (divalproex) dilaporkan efektif dalam pencegahan migren. Pada akhir-akhir ini topiramate dianjurkan sebagai terapi migren bagi penderita yang tidak berespons terhadap pengobatan atau oleh karena tingginya frekuensi migren. Mekanisme kerja topiramate ini, berdasarkan efeknya sebagai GABA dan glutamatergik. Gabapentin, lamotrigin, levetirasetam dan zonisamid juga telah dianjurkan sebagai profilaksis migren. Mekanisme kerja obat anti epileptik (OAE) terutama adalah mengurangi eksitabilitas neuronal, mencegah tingginya dan frekuennya aksi potensial yang dicetuskan bangkitan kejang. Namun efektifitas semua obat ini sebagai profilaktis migren masih dibutuhkan lebih banyak penelitian.

**Kata kunci:** Obat Anti Epilepsi, profilaksis migren

\* Staf Departemen Neurologi FK-UNSRAT/RSUP Prof. R.D.Kandou, Manado

## **PENDAHULUAN**

Obat antiepileptik (OAE) digunakan secara luas dibagian neurologi dan psikiatri. Selain digunakan pada epilepsi juga umumnya digunakan dalam terapi sindroma nyeri, gangguan emosi (*mood*) dan berbagai kondisi neuromuskuler. Diantara sindroma nyeri, penggunaan antiepileptik juga digunakan pada nyeri kepala migren. Migren adalah gangguan neurologik kronik dengan karakteristiknya yang heterogen dengan berbagai simptom dan disabilitas. Migren dilaporkan sekitar 12% diantara populasi dewasa pada negara tertentu. Terapi farmakologik migren berupa terapi akut dan pencegahan.<sup>1</sup>

Penggunaan obat antiepileptik sebagai pencegahan migren dilaporkan berdasarkan antara lain adanya mekanisme hipereksitabilitas neuronal kortikal yang terjadi pada migren. Antiepileptik dapat mengurangi eksitabilitas neuronal dan mengurangi frekuensi migren. OAE yang dilaporkan efektif dalam pencegahan migren adalah valproat, topiramate, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam dan zonisamid sedangkan karbamasepin, oxcarbazepin dilaporkan tidak bermanfaat.<sup>2</sup>

## **TREN MUTAKHIR PROFILAKSIS MIGREN**

Berbagai macam obat dari golongan farmakologik berbeda digunakan untuk profilaksis migren. Kebanyakan di antaranya ditemukan secara kebetulan memiliki khasiat dalam mencegah migren misalnya penyekat beta ( $\beta$ - blocker), antikonvulsi, antidepresan trisiklik, dan antagonis reseptor serotonin. Mekanisme kerja obat tersebut berbeda-beda akan tetapi umumnya bekerja melalui 2 cara yaitu menghambat eksitasi korteks dan memulihkan dismodulasi nosiseptif. OAE (misalnya valproat, topiramate, gabapentin), penyekat saluran calsium (*calcium channel blockers*) seperti verapamil, dan penghambat *cortical spreading depression (CSD inhibitor)* adalah contoh obat yang bekerja dengan menurunkan hipereksitabilitas neuron. Sedangkan obat yang bekerja

pada sistem serotonergik, adrenergik, dan kolinergik meningkatkan inhibisi nosiseptif pada *CSD* yang berperan dalam pencegahan migren. Obat yang dianjurkan berdasarkan pengalaman klinis dan *evidence based* kelas 1 adalah antidepresan amitriptyline, antikonvulsi valproat, topiramate, propranolol, timolol, dan metoprolol sebagai lini pertama dalam pencegahan migren. Penggunaan obat-obatan untuk profilaksis migren memiliki reaksi yang tidak diinginkan (*adverse reaction*) berbeda-beda sehingga risiko untung ruginya harus diperhitungkan dengan cermat, serta disesuaikan dengan keadaan pasien.<sup>3</sup> Kriteria pemberian profilaktis migren yang dianjurkan adalah pada migren yang berlangsung lebih dari 48 jam, pengobatan akut yang gagal / tidak efektif atau ada kontraindikasi, efek samping dan kecenderungan *overused medication*. Selain itu digunakan pada serangan yang menyebabkan disabilitas parah (terjadi > 2 hari perbulan), aura yang memanjang, atau terjadi infark migrenous, juga pada serangan yang terjadi > 2 kali per minggu, meskipun telah diberikan pengobatan akut yang adekuat dan pada pasien yang meminta sendiri untuk diberikan terapi preventif.<sup>4</sup> Pemakaian obat untuk pencegahan migren baiknya dimulai dengan dosis rendah yang efektif dinaikkan perlahan sampai dosis efektif dan digunakan secara teratur. Efek klinik biasanya tercapai setelah 2-3 bulan.<sup>5</sup>

### **MEKANISME TERJADINYA MIGREN**

**Hipereksitabilitas neuronal kortikal** dengan **cortical spreading depression** dilaporkan sebagai salah satu dasar mekanisme terjadinya migren. Adanya perbedaan pada jalur biokimia yang melibatkan struktur sel (molekul, *transporters*, *reseptor*, *ion channels*) dapat meningkatkan atau menurunkan eksitabilitas membran sel neuronal.<sup>6,7</sup>

Mekanisme lain yaitu *ion exchange pumps localized* pada membran seluler dipastikan juga sebagai salah satunya yang dapat menjelaskan terjadinya *MWA (migrain with aura)*.<sup>8</sup> Teori *Channelopathies* yang ditunjang dengan adanya studi yang memperlihatkan efikasi obat-obat profilaktis seperti penyekat saluran calcium (flunarisin dan verapamil), atau antikonvulsan (seperti sodium valproat, gabapentin, dan topiramate) dapat melakukan perubahan pada saluran ion dan selanjutnya pada eksitabilitas.<sup>9</sup>

### **MEKANISME KERJA OAE TERHADAP MIGREN**

Eksitabilitas otak yang abnormal menimbulkan kecenderungan terjadinya serangan migren. OAE membatasi eksitabilitas neuron sehingga menurunkan kejadian migren. Dengan MRI fungsional otak dan magnetoensefalografi dapat dibuktikan bahwa adanya pengaruh hipereksitabilitas otak terhadap kejadian migren sekaligus menegaskan bahwa adanya cetusan listrik dan metabolik abnormal yang konsisten dengan *CSD* (Leao 1944) dan secara anatomik dan fungsional berkaitan dengan gejala aura pada migren.<sup>2</sup>

### **Migren sebagai gangguan episodik**

OAE digunakan pada sejumlah sindrom yang bersifat episodik. Fenomena episodik merupakan gejala umum dari beberapa penyakit seperti kejang, nyeri kepala, aritmia jantung, gangguan gerak episodik dan paralisis periodik. Dengan perkembangan ilmu genetika, telah jelas diketahui bahwa penyebab umum penyakit episodik adalah kelainan pada saluran ion membran sel, atau juga pada molekul transpor ion (atau neurotransmitter). Penyakit yang disebabkan oleh defek pada saluran ion membran sel disebut *channelopathy*. Oleh karena saluran ion (*channel ion*) merupakan penentu utama eksitabilitas sel, maka dapat disimpulkan bahwa *channelopathy* mengganggu eksitabilitas seluler. Penyakit episodik seperti epilepsi genetik disebabkan oleh adanya mutasi yang menyebabkan perubahan eksitabilitas seluler. Ini seringkali mengakibatkan peningkatan eksitabilitas, tetapi pada beberapa kasus terjadi penurunan eksitabilitas pada populasi sel spesifik (contohnya *inhibitory interneuron*) yang menyebabkan peningkatan eksitabilitas sirkuit (seperti pada epilepsi mioklonik pada bayi). Oleh karena penyebabnya sama, beberapa gangguan episodik dapat terjadi bersama-sama. Ada sejumlah faktor genetik kompleks yang berperan dalam risiko terjadinya migren, seperti sama halnya pada epilepsi. Banyak sindrom

epilepsi yang diwarisi (secara Mendel) diketahui disebabkan oleh mutasi saluran ion sehingga dipercaya bahwa kecenderungan terjadi epilepsi mungkin dapat disebabkan oleh adanya variasi saluran ion yang memiliki predisposisi terhadap gangguan eksitabilitas neuron. Kesamaan yang ditemukan pada penyakit migren dan epilepsi didasarkan pada fakta bahwa terdapatnya mutasi saluran ion pada beberapa tipe *familial hemiplegic migraine (FHM)* yang merupakan salah satu subtipe migren yang disertai aura. Berdasarkan pendapat yang beragam ini, migren mungkin dapat disebabkan eksitabilitas seluler yang berlebihan seperti pada epilepsi sehingga tidak heran pada kasus-kasus seperti ini OAE dapat dimanfaatkan dalam penanganan migren.<sup>10</sup>

### ***Cortical spreading depression***

CSD secara luas diterima sebagai dasar terjadinya migren dan merupakan pemicu terjadinya nyeri pada migren. *Spreading depression (SD)* adalah gelombang depolarisasi neuronal yang berjalan perlahan pada korteks diikuti dengan supresi aktivitas neuronal yang berlangsung lama. Milner (1958) mengamati kecepatan propagasi gejala visual sama dengan *SD*, sehingga disimpulkan bahwa *SD* merupakan dasar patofisiologi aura. Migren aura adalah gangguan neurologis sementara yang berlangsung singkat sebelum atau saat terjadi *migraine headache*. Terbanyak aura muncul pada korteks visual primer dan secara karakteristik melibatkan *spreading scintillating scotoma*. Sekarang ini glia diketahui sebagai sumber glutamat. Penelitian mengenai *calcium signaling* dalam astrosit dapat berakibat pada induksi aktivitas hipersinkron epileptiform pada jaringan neuron sekitar sebagai akibat dari pelepasan glutamat dari astrosit. Beberapa OAE seperti valproat dan gabapentin yang digunakan sebagai profilaksis migren, efektif dalam menghambat *calcium signalling* dalam astrosit. Aktivitas valproat dan gabapentin lebih kuat dibandingkan fenitoin yang belum terbukti berpengaruh terhadap migren. Berdasarkan hal tersebut astrosit dikatakan sebagai target penting bagi OAE dalam profilaksis migren. Penting untuk diingat bahwa *SD* dapat terjadi walaupun *wave* kalsium intraseluler dieliminasi. Sekarang ini belum jelas diketahui peran astrosit terhadap *SD*, masih perlu penelitian lanjut. Namun dilaporkan OAE efektif pada migren yang mirip dengan epilepsi yaitu dengan adanya supresi pada mekanisme sinkronisasi.<sup>10</sup>

### ***Enhanced cortical responsiveness in migraine***

Hampir semua jenis gangguan episodik belum diketahui dengan jelas faktor pemicunya, begitu pula pada serangan migren. Berbagai macam faktor klinis seperti makanan, gangguan tidur, dan stres diketahui merupakan predisposisi terjadinya serangan. Bagaimana semua faktor ini dapat menyebabkan migren masih belum jelas dimengerti. Dalam studi dilaporkan bahwa terjadi *enhanced cortical responsiveness* dalam berbagai stimuli pada penderita migren. Dengan mengetahui mekanisme kerja dari OAE maka pilihan obat dapat lebih tepat untuk migren.<sup>10</sup>

## **OAE YANG DAPAT DIGUNAKAN SEBAGAI PENCEGAHAN MIGREN**

Yang dianjurkan sebagai pencegahan migren adalah Valproat, Topiramate dan Gabapentin. Di USA, OAE yang disetujui untuk profilaksis migren adalah Valproat (FDA 1996) dan Topiramate (FDA 2004).<sup>2,9,11</sup>

Sedangkan *The British Association for the Study of Headache (BASH)* menganjurkan Valproat dan Topiramate sebagai terapi pencegahan lini kedua setelah terapi lini pertama yaitu Beta Bloker dan Amitriptilin serta Gabapentin sebagai terapi pencegahan lini ketiga.<sup>6,7</sup>

### **Valproat**

Valproat mempunyai banyak aksi farmakologis. Valproat bekerja melalui mekanisme kombinasi. Dilaporkan bahwa valproat terbukti efektif dalam mencegah migren atau dapat mengurangi frekuensi, berat dan durasi migren. Valproat dan gabapentin meningkatkan konsentrasi GABA di otak dan juga menghambat degradasi GABA.<sup>12</sup> Namun, mekanisme kerja sistem GABA tidak sepenuhnya mempengaruhi *SD* atau efektif dalam pengobatan migren.

## Tinjauan Pustaka

Mekanisme kerja valproat lainnya yaitu berefek langsung pada membran neuronal dan mengurangi transmisi eksitatorik oleh aspartat. Namun masih adanya keterbatasan bukti bahwa valproat menghambat N methyl-D aspartat atau reseptor kainat yang memediasi transmisi sinaptik.<sup>13,14</sup> Pada laporan sebelumnya dikatakan valproat mampu menghambat *astrocytic calcium signalling* yang sangat relevan dengan aktivitas anti migren dari valproat. Terapi akut dengan valproat umumnya tidak ditemukan mempengaruhi *SD*.<sup>15,16</sup> Namun Ayata (1995) dalam laporannya mengatakan bahwa pengobatan valproat jangka panjang bersama dengan obat lain berguna dalam pencegahan migren, termasuk penyekat beta, topiramat, methysergid, dan amitriptilin, dapat mengurangi sejumlah potasium yang menginduksi *CSD* dan meningkatkan nilai ambang stimulasi listrik untuk *CSD* (pada binatang percobaan). Hasil penelitian melaporkan sejumlah obat yang efektif umumnya dapat menginduksi perubahan plastisitas yang terjadi dalam mekanisme eksitabilitas otak yang mengakibatkan resistensi terhadap *SD*. Dosis yang dianjurkan untuk valproat adalah 500 mg sebanyak dua kali sehari (500-1500 mg). Efek samping yang tidak disukai adalah kenaikan berat badan, mengantuk, *dizziness*, tremor, teratogenisitas dan disfungsi reproduksi, kadang-kadang berakibat toksisitas hepar dan pankreas. Masih dibutuhkan penelitian lanjut untuk memastikan ketepatan mekanisme kerja valproat sebagai profilaktis migren.<sup>4,17,18</sup>

### Topiramat

Topiramat dilaporkan terbukti bermanfaat terhadap pencegahan migren dan dianjurkan pada migren yang tidak berespons terhadap pengobatan maupun migren dengan frekuensi tinggi.<sup>9,12</sup> Dosis topiramat adalah 25-200 mg/hari.<sup>4</sup>

Beberapa studi (binatang percobaan) melaporkan mekanisme kerja topiramat dapat menekan *CSD*.<sup>19,21</sup> Juga topiramat dapat menghambat aktivitas neuron-neuron cornu dorsalis pada medulla spinalis cervical (C2) yang diyakini memediasi terjadinya nyeri kepala.<sup>20</sup> Hipotesis nyeri pada migren terjadi akibat aktivasi akson nervus trigeminus (oleh *CSD*) yang melepaskan *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) dan mediator peptide lainnya yang berasal dari terminal nervus trigeminus dekat pembuluh darah meningeal yang mengakibatkan vasodilatasi. Benar atau tidak terjadinya vasodilatasi pada nyeri, perlu adanya *marker* terhadap aktivasi sistem trigeminal ini. Topiramat menghambat vasodilatasi dural neurogenik tapi tidak menghambat vasodilatasi yang diinduksi oleh CGRP, yang pada kesimpulannya mungkin topiramat bekerja pada presinaps terminal nervus trigeminus yang menghambat pelepasan CGRP.<sup>21</sup> Jadi topiramat bekerja melalui 2 mekanisme pada migren. Obat ini menghambat aktivasi bangkitan dengan peningkatan nilai ambang untuk *CSD* dan juga secara spesifik ikut dalam mekanisme nyeri melalui efeknya pada sistem trigeminovaskuler. Beberapa mekanisme seluler dilaporkan mendasari aktivitas terapeutik topiramat yaitu: *activity-dependent attenuation of voltage-dependent sodium currents*, inhibisi tingginya *voltage* yang mengaktifkan saluran kalsium, potensiasi *GABAA receptor-mediated currents*, inhibisi reseptor AMPA/kainat, inhibisi tipe II dan IV karbonik anhidrase isoensim, dan aktivasi *steady potassium current*.<sup>22,23</sup> Efek pada saluran sodium, *high voltage-activated calcium channels* dan reseptor *GABAA* belum jelas sebagai anti migren karena masih sedikit bukti atas manfaatnya sebagai profilaktis migren.<sup>24</sup> Juga tampak sama pada inhibisi karbonik anhidrase yang juga tidak relevan sebagai antimigren.<sup>25</sup> Efek topiramat pada saluran potasium masih perlu penelitian lanjut. Di antara beragam efek farmakologis topiramat, interaksi dengan reseptor glutamat ionotropik sangat relevan dengan aktivitas antimigren. Topiramat dapat mempengaruhi fungsi aktivitas AMPA/kainat-tipe reseptor glutamat, dan tidak terbukti topiramat dapat memblokir reseptor N-metil-D aspartat.<sup>26</sup>

### Gabapentin and pregabalin

Di USA, gabapentin dan analog pregabalin belum disetujui penggunaannya pada migren. Belum terbukti bahwa gabapentin atau pregabalin dapat mempengaruhi mekanisme neural yaitu terhadap *trigger* migren (*spreading depression*).<sup>27</sup> Juga belum jelas peranan gabapentin atau pregabalin terhadap saluran kalsium.<sup>28</sup> Pada konsensus dikatakan gabapentin dan pregabalin dapat mengurangi pelepasan neurotransmitter dari jaringan saraf dengan efeknya pada CGRP, substansi

P, dan pelepasan glutamate yang sangat relevan sebagai profilaktis migren.<sup>29</sup> Dosis yang dianjurkan 900-2400 mg/hari.<sup>4</sup> Studi akhir melaporkan kemampuan gabapentin dan pregabalin mempengaruhi pelepasan substansi neuroaktif tidak tergantung pada tempat masuknya kalsium melalui saluran kalsium yang *voltage-sensitive*.<sup>28</sup>

### **OAE lain yang dilaporkan mungkin juga efektif terhadap pencegahan migren Levetiracetam**

Studi dan data retrospektif melaporkan efektifitas levetiracetam sebagai profilaktis migren masih terbatas.<sup>30,31</sup> Dikatakan target obat ini pada SV2A, terfokus pada presinaps saraf terminal sebagai tempat kerja obat antiepileptik. SV2A adalah komponen sekelompok protein vesikel sinaps yang strukturnya mirip *12-transmembran domain transporters*, walaupun aktivitas transporter untuk SV2A belum dapat diidentifikasi, namun SV2A dilaporkan dapat menghambat eksitasi seluler berlebihan melalui efeknya pada mekanisme pelepasan sinaps.<sup>32</sup>

### **Zonisamid**

Informasi mengenai zonisamid masih sangat terbatas, namun dilaporkan zonisamid efektif sebagai profilaktis migren dewasa dan anak.<sup>33,34</sup>

Zonisamide mempunyai stuktur kimia yang unik terdiri dari cincin *aromatic fused benzene-isoxazole* dan rantai sulphonamid yang aktivitasnya (pada binatang percobaan) mirip *sodium channel modulating AEDs*, seperti phenitoin, karbamasepin dan lamotrigin. Zonisamide dapat berinteraksi dengan *voltage-activated sodium channels at low* yang relevan secara terapeutik dan efek pada saluran natrium yang mirip dengan *sodium channel modulating AEDs* lainnya. Dilaporkan zonisamid juga mempunyai beberapa efek farmakologis sebagai antikonvulsan yaitu berefek pada *T-type voltage-dependent calcium channels*, presinaps dengan menghambat pelepasan neurotransmitter, neurotransmitter *turnover* dan metabolisme, menghambat karbonik anhidrase juga mempunyai efek kompleks pada pelepasan berbagai neurotransmitter termasuk GABA, dopamin, serotonin dan asetilkolin, namun semua ini masih juga belum dapat menjelaskan secara memuaskan efikasinya terhadap migren.<sup>22</sup>

### **OAE YANG TIDAK EFEKTIF SEBAGAI PENCEGAHAN MIGREN**

OAE yang dilaporkan tidak bermanfaat sebagai pencegahan migren adalah karbamasepin dan oxcarbasepin.<sup>11</sup>

### **KESIMPULAN**

Telah dibicarakan OAE yang efektif terhadap pencegahan migren. OAE yang telah diakui FDA USA sebagai pencegahan migren adalah valproat dan topiramat. Sedangkan gabapentin, lamotrigin, levetirasetam dan zonisamid belum disetujui namun dilaporkan efektif untuk profilaktis migren. Karbamasepin dan okskarbasepin dilaporkan tidak efektif. Eksitabilitas otak yang abnormal menimbulkan kecenderungan terjadinya serangan migren. OAE umumnya membatasi eksitabilitas neuron sehingga menurunkan kejadian migren. Terdapat sejumlah obat dengan berbagai efek farmakologisnya dilaporkan efektif dalam pencegahan migren namun ketepatan mekanisme kerja OAE masih belum diketahui sepenuhnya sehingga dibutuhkan penelitian lanjut.

### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat Med* 2004; 10:685-92.
2. Welch KM. Brain hyperexcitability: the basis for antiepileptic drugs in migraine prevention. *Headache* 2005; 45(Suppl 1):S25-S32.
3. Ramadan, NM. Current Trends in Migraine Prophylaxis. *Headache* 2007;47 [Suppl 1]:S52-S57.

4. Sjahrir H. 2008. Nyeri kepala dan Vertigo. Hal 125-126.
5. Sjahrir H. 2005. Migren. Buku Nyeri Kepala 3. Diagnosis dan Penatalaksanaan. hal 34-36.
6. Di Trapani G, Mei D, Marra C, Mazza S, Capuano A. Gabapentin in the prophylaxis of migraine: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Clin Ter* 2000; 151:145-8.
7. Mathew NT, Rapoport A, Saper J, Magnus L, Klapper J, Ramadan N, Stacey B, Tepper S. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache* 2001; 41:119-28.
8. Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AWC. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1997; 17:109-12.
9. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D; MIGR-001 Study Group. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61:490-5.
10. Rogawski MA. Antiepileptic drugs and migraine. In: Olesen J, editor. Innovative drug development for headache disorders. England: Oxford University Press; 2008. p. 153-75.
11. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, Neto W, Schwabe S, Jacobs D; MIGR-002 Study Group. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:965-73.
12. Pini L, Lupo L. Anti-epileptic drugs in the preventive treatment of migraine headache: a brief review. *J Headache Pain* 2001; 2:13-9.
13. Gean PW, Huang CC, Hung CR, Tsai JJ. Valproic acid suppresses the synaptic response mediated by the NMDA receptors in rat amygdalar slices. *Brain Res Bull* 1994; 33:333-6.
14. Gobbi G, Janiri L Sodium- and magnesium-valproate in vivo modulate glutamatergic and GABAergic synapses in the medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 185:255-62.
15. Kaube H, Goadsby PJ. Anti-migraine compounds fail to modulate the propagation of cortical spreading depression in the cat. *Eur Neurol* 1994; 34:30-5.
16. Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol* 2006; 59:652-61.
17. Jager-Roman E, Deichl A, Jakob S, Hartmann AM, Koch S, Rating D, Steldinger R, Nau H, Helge H. Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. *J Pediatr* 1986; 108:997-1004.
18. Duncan S. Teratogenesis of sodium valproate. *Curr Opin Neurol* 2007; 20:175-80.
19. Akerman S, Goadsby PJ. Topiramate inhibits cortical spreading depression in rat and cat: impact in migraine aura. *Neuroreport* 2005; 16:1383-7.
20. Storer RJ, Goadsby PJ. Topiramate inhibits trigeminovascular neurons in the cat. *Cephalalgia* 2004; 24:1049-56.
21. Akerman S, Goadsby PJ. Topiramate inhibits trigeminovascular activation: an intravital microscopy study. *Br J Pharmacol* 2005; 146: 7-14.
22. Macdonald RL, Rogawski MA Cellular effects of antiepileptic drugs. In: Engel J Jr, Pedley TA, editors. Epilepsy a comprehensive textbook. 2nd ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 1433-45.
23. White HS. Molecular pharmacology of topiramate: managing seizures and preventing migraine. *Headache* 2005; 45(Suppl.1):S48-56.
24. Olesen J. Calcium antagonists in migraine and vertigo. Possible mechanisms of action and review of clinical trials. *Eur Neurol* 1990; 30 (Suppl.2):31-4; Discussion 39-41.
25. Vahedi K, Taupin P, Djombly R, El-Amrani M, Lutz G, Filipetti V, Landais P, Massiou H, Bousser MG; DIAMIG investigators. Efficacy and tolerability of acetazolamide in migraine prophylaxis: a randomised placebo-controlled trial. *J Neurol* 2002; 249:206-11.
26. Gibbs JW, Sombati S, DeLorenzo RJ, Coulter DA. Cellular actions of topiramate: blockade of kainate-evoked inward currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl.1): S10-16.
27. Davies A, Hendrich J, Van Minh AT, Wratten J, Douglas L, Dolphin AC. Functional biology of the 2 subunits of voltage-gated calcium channels. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28:220-8.
28. Dooley DJ, Taylor channel ligands: novel modulators of +CP, Donevan S, Feltner D. Ca neurotransmission. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28:75-82.
29. Fehrenbacher JC, Taylor CP, Vasko MR. Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C. *Pain* 2003; 105:133-41.

## *Tinjauan Pustaka*

30. Drake ME, Greathouse NI, Armentbright AD, Renner JB. Levetiracetam for preventive treatment of migraine. *Cephalalgia* 2001; 21:373.
31. Cochran JW. Levetiracetam as migraine prophylaxis. *Clin J Pain* 2004; 20:198–9.
32. Janz R, Goda Y, Geppert M, Missler M, Sudhof TC. + regulators +SV2A and SV2B function as redundant Ca<sup>2+</sup> in neurotransmitter release. *Neuron* 1999;24:1003–16.
33. Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ. New migraine preventive options: an update with pathophysiological considerations. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2002; 57:293–8.
34. Ashkenazi A, Benlifer A, Korenblit J, Silberstein SD. Zonisamide for migraine prophylaxis in refractory patients. *Cephalalgia* 2006; 26:1199–202.