



Plazma Nitrik Oksit Düzeylerinin Provoke Edilmemiş Migren Ataklarında Etkisi Var mı?

Do Plasma Nitric Oxide Levels Have an Impact on Unprovoked Migraine Attacks?

✉ Yasemin Ekmekyapar Fırat¹, ✉ Saniye Koç Ada², ✉ Emine Kılıçparlar Cengiz³, ✉ Abdurrahman Neyal⁴,
✉ Mustafa Baki Çekmen², ✉ Ayşe Münife Neyal¹

¹SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

²İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Gaziantep, Türkiye

⁴Gaziantep İslam Bilim Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Öz

Amaç: Migren patofizyolojisinde nitrik oksit (NO) rolü ile ilgili provokasyon çalışmaları uzun zamandır yapılmakta ve önemli bilgiler vermektedir. Literatürde çok sayıda provokasyon çalışması olmasına rağmen spontan migren ataklarında NO'nun rolü ile ilgili daha az sayıda yayın mevcuttur. Bu çalışmada migren hastalarında provoke edilmemiş ataklar sırasındaki serum NO değerleri ile interiktal dönemdeki değerler ve kontrol grubunun sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Otuz migrenli hastanın provoke edilmemiş ataklarının doğal seyrinde ve ataksız dönemlerinde plazma NO düzeylerini değerlendirildi. Ayrıca bunlar 25 sağlıklı kontrolün sonuçlarıyla karşılaştırıldı.

Bulgular: Ortalama plazma NO seviyeleri migren atakları sırasında $20,99 \pm 4,93$ $\mu\text{mol/l}$, ataklar arasında $25,97 \pm 9,83$ $\mu\text{mol/l}$ ve kontrol grubunda $23,22 \pm 7,57$ $\mu\text{mol/l}$ idi. Bu sonuçlara göre migrenlilerde ataklar sırasında ortalama plazma NO düzeyleri ataksız döneme göre anlamlı olarak daha düşüktü ($P = 0,025$), ancak kontrollerle anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla; $P = 0,212$ ve $P = 0,247$).

Sonuç: NO'nun migren ataklarının doğal seyrinde bir etkisinin olup olmadığını değerlendirmek için daha fazla sayıda ve serum düzeylerinin ölçülmesinden farklı yöntemlerle yapılan spontan atak çalışmalarına gerek vardır.

Anahtar Kelimeler: Migren, nitrik oksit, spontan atak

Abstract

Objective: Provocation studies on the role of nitric oxide (NO) in the pathophysiology of migraine have long been conducted and provide important information. Although there are many provocation studies in the literature, there are fewer publications on the role of NO in spontaneous migraine attacks. In this study, we aimed to compare the serum NO levels during unprovoked attacks in patients with migraine using the values in the interictal period and the results of the control group.

Materials and Methods: Thirty migraine patients were evaluated for plasma NO levels during the natural course of unprovoked attacks and in the interictal period. They were also compared with the results of 25 healthy controls.

Results: The mean plasma NO levels were 20.99 ± 4.93 $\mu\text{mol/l}$ during migraine attacks, 25.97 ± 9.83 $\mu\text{mol/l}$ between attacks and 23.22 ± 7.57 $\mu\text{mol/l}$ in the control group. According to these results, the mean plasma NO levels were significantly lower in migraineurs during attacks compared to the non-attack period ($P = 0.025$), but there was no significant difference with controls ($P = 0.212$ and $P = 0.247$, respectively).

Conclusion: To evaluate whether NO has an effect on the natural history of migraine attacks, more spontaneous attack studies involving methods other than measuring serum levels are needed.

Keywords: Migraine, nitric oxide, spontaneous attack

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Doç. Dr. Yasemin Ekmekyapar Fırat, SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Tel.: +90 342 211 30 00 E-posta: yaseminekmekyapar@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-2104-6003

Geliş Tarihi/Received: 02.02.2023 **Kabul Tarihi/Accepted:** 17.07.2023

Çalışmanın özeti 19-24 Kasım 2022 tarihinde 58. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.



©Copyright 2023, Türk Nöroloji Derneği / Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmaktadır.
Creative Commons Atıf-Ticari-Türetilemez 4.0 Uluslararası (CC BY-NC-ND 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

Giriş

Migren, toplumda çok sık rastlanan primer baş ağrısı sendromlarından biridir. Genç erişkinlerde çok ciddi iş-güc kaybına neden olan bir toplum sağlığı sorunudur (1).

Son yıllardaki yoğun araştırmalara rağmen migrenin patofizyolojisi halen netleşmemiştir. Oluşumunda vasküler ve/veya nörojenik faktörlerin rol oynadığı tartışılmaktadır. Atak sürecinde kortikal depresyon, nörojenik enflamasyon ve vasküler reaktivite değişiklikleri ortaya çıkar (1). Atak sürecinin başlaması ve devamında trigeminovasküler sistemin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (2).

Nitrik oksit (NO), vücutta birçok fizyolojik fonksiyonda ve çeşitli hastalıkların patofizyolojisinde rol oynayan önemli bir hücreler arası habercidir (3). Deneysel çalışmalar NO'nun migren patofizyolojisinde serebral ve ekstraserebral dolaşımda vazodilatasyon yaptığını, ağrı yollarında önemli bir molekül olduğunu ve kortikal yayılan depresyon sırasında üretildiği ve salındığını ileri sürmektedir (4). Migren atakları sırasında artan NO seviyelerinin vazodilatatör etkiyle kan akışını artırdığı ve baş ağrısında rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca NO'nun trigeminal sinir terminalinde bulunan kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) salınımını artırabileceği ve migren ataklarını tetikleyebileceği öne sürülmüştür. Trigeminal sinirde duyarlılığı artırarak ağrı sinyallerinin iletimini kolaylaştırarak ağrının şiddetlenmesine katkıda bulunabilir (4).

Migren patofizyolojisinde siklik guanozin monofosfata (cGMP) bağlı yolların rol oynadığı düşünülmektedir. NO molekülünün de intrakraniyal arterlerin düz kas hücrelerinde cGMP düzeylerini artırdığı bilinmektedir (5). Bu yolların aktivasyonu ile de perivasküler trigeminal afferentler aktive olmaktadır (5). Migren provokasyon çalışmalarında bireylere NO donörü olan gliseril trinitrat verilmiş ve migrenlilerde sağlıklı kontrollere göre daha şiddetli baş ağrısı geliştiği gösterilmiştir (5,6). Provokasyon çalışmaları NO'nun rolünün önemli olduğunu göstermektedir (7).

Literatürde çok sayıda provokasyon çalışması olmasına rağmen spontan migren ataklarında NO'nun rolü ile ilgili daha az sayıda çalışma mevcuttur (8,9). Bu çalışmada migren hastalarında provoke edilmemiş ataklar sırasındaki serum NO değerleri ile interiktal dönemdeki değerler ve kontrol grubunun sonuçları karşılaştırıldı. Ek olarak serum NO düzeylerinin baş ağrısı ataklarının son 3 ay içindeki sıklığı, baş ağrısının şiddeti, provoke eden faktörler ve eşlik eden klinik bulgular ile ilişkilendirilebilecek bir fark gösterip göstermediği araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya SANKO Üniversitesi Sani Konukoğlu Uygulama ve Araştırma Hastanesi ve Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Poliklinikleri'ne başvuran Baş Ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması III'e (*International Classification of Headache Disorders-III*) (10) göre migren tanısı konmuş olan 18-50 yaş aralığında 30 hasta alındı. Kronik migren ve ilaç aşırı kullanımı baş ağrısı olanlar hasta grubuna dahil edilmedi. Primer baş ağrısı olmayan yaş ve cinsiyet uyumlu 25 olgu çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edildi.

Hasta ve kontrol grupları oluşturulurken hipertansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu, aktif enfeksiyon bulgusu, endokrinolojik ve romatolojik hastalığı olan kişiler çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların sosyo-demografik ve tıbbi bilgileri, son 1 ay içinde kullandığı ilaçlar, baş ağrısı atak şiddeti, süresi, sıklığı, ilk başlama zamanı, ataklara eşlik eden bulgular, ataklar sırasında ses ve ışık rahatsızlığı, bulantı ve kusma, ağrı kesici kullanımı, ağrı kesiciye cevabı, atakları provoke eden faktörler, baş ağrısı nedeniyle iş-güc kaybı ve nörolojik muayenesi kaydedildi. Kontrol grubunun sosyo-demografik ve tıbbi bilgileri kaydedildi.

Migren hastalarından ataklı ve ataksız dönemde olmak üzere iki defa ve kontrol grubundaki kişilerden herhangi bir zamanda 10–15 ml venöz kan örneği alındı. Ataklar sırasında alınan kan örnekleri, hasta atak için herhangi bir ilaç almadan önce alındı. Çalışmaya katılan tüm katılımcılardan polikliniklerde kan alındı. Hasta grubunda ilk kan atak sırasında alındığından, kan alımı için sabit bir saat belirlenemedi ve hastalar atak ile başvurduklarında herhangi bir zamanda kan örnekleri alındı. Ancak tüm kan örnekleri gündüz mesai saatleri içinde alındı. Ataksız dönemde alınan kan örnekleri ataktan sonra en az 10 gün geçtikten sonra alındı. Hasta ve sağlıklı kişilerin kanları sarı kapaklı tüplere alınıp 3.500 rpm de 5 dk santrifüj edilip serumları alikotlanarak -80 °C'de çalışılacağı güne kadar muhafaza edildi. Analizlere başlamadan önce dondurulmuş örnekler oda sıcaklığında aşamalı olarak çözündürüldü, tekrar çözme-dondurma işlemlerinden kaçınıldı. Tüm numuneler ve kullanılan kitler çalışmaya başlamadan önce oda sıcaklığına (18 °C–26 °C) getirildi. Serum düzeylerini çalışan araştırmacılar gruplarla ilişkili klinik bilgilere kör olarak çalıştılar.

Nitrik Oksit Ölçümü

NO miktarı, ticari kit [Elabscience®, E-BC-K035-M (Houston, TX, USA)] kullanılarak kolorimetrik olarak ölçüldü. NO, *in vivo* veya sulu çözelti içinde kolayca NO₂ oluşturmak üzere oksitlenir ve bu molekül renk geliştirici madde ile kırmızımsı bir azo bileşiği oluştur ve azo bileşiğinin konsantrasyonu, NO konsantrasyonu ile doğrusal olarak ilişkilidir. NO konsantrasyonu, 550 nm'de OD değeri ölçülerek dolaylı olarak hesaplandı ve µmol/l olarak sonuç verildi.

Daha sonra klinik bilgilerle laboratuvar bulgular eşleştirildi ve istatistik çalışmalarla değerlendirildi.

Çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak gerçekleştirildi ve çalışmaya başlamadan önce SANKO Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (tarih: 03.10.2019, sayı: 2019/13-11). Tüm gönüllüler araştırmaya katılım için imzalı onam vermişlerdir.

Bu katılımcıların CGRP ve adrenomedullin seviyeleri de ölçüldü, ancak bu veriler başka bir makalede ele alındı.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro–Wilk testi ile değerlendirildi. İki grup arasındaki sayısal değişkenleri karşılaştırmak için Student's t-testi (normal dağılım veriler için) ve Mann–Whitney U testi (normal dağılmayan veriler için) kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalar için bağımlı örneklem t-testi (normal dağılım veriler için) ve Wilcoxon testi (normal dağılmayan veriler için) uygulandı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi araştırmak için ki-kare testi uygulandı. İstatistiksel analiz SPSS for Windows versiyon 24,0 ile yapıldı ve P değeri < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 23–32 yaş arasında 26'sı kadın 30 migren hastası ile 23–28 yaş arasında 21'i kadın 25 kontrol grubu dahil edildi (Tablo 1).

Hastaların %40'ında baş ağrısı 5 yıldan daha uzun süredir mevcuttu. Hastaların %93,3'ü son 3 ay içinde en az bir gün baş ağrısına bağlı iş-güç kaybı olduğunu bildirdi. Hastaların %83,3'ü son 3 ay içinde ayda en az bir atak geçiriyorlardı, atak süresi %53,3'ünde 24 saatten kısa, %40'ında ise 2–3 gündü. Hastaların %83,3'ü baş ağrılarını şiddetli veya çok şiddetli olarak bildirdi (Tablo 2). Hastaların %80'inin atakları sırasında her zaman ses

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun yaş, cins, serum NO düzeyleri

	Hasta (n = 30)	Kontrol (n = 25)	P
Cinsiyet (E/K)	4/26	4/21	0,780
Yaş (min–maks)	18–41	22–40	0,628
Medyan [25%–75%]	25 [23–32]	25 [23–28]	
Atak sırasında NO $\mu\text{mol/l}$ (ort. $\pm$ SS)	20,99 $\pm$ 4,93	23,22 $\pm$ 7,57	0,212
Ataksız NO $\mu\text{mol/l}$ (ort. $\pm$ SS)	25,97 $\pm$ 9,83	23,22 $\pm$ 7,57	0,247
NO $\mu\text{mol/l}$ (ataklı-ataksız) $P = 0,025^*$	-	-	-

* $P < 0,05$ anlamlı; gruplar arası karşılaştırma Student's t-testi, grup içi karşılaştırmalar bağımlı örneklem t-testi
NO: Nitrik oksit, ort. $\pm$ SS: Ortalama $\pm$ standart sapma, E: Erkek, K: Kadın

Tablo 2. Ataklarla ilişkili klinik özellikler

	n	%
Baş ağrısı nedeniyle iş-güç kaybı		
Hayır	2	6,7
Ayda bir günden az	6	20,0
Ayda bir günden fazla	12	73,3
Atakların süresi		
4–24 saat	16	53,3
25–72 saat	12	40,0
Daha uzun	2	6,6
Baş ağrısı ataklarının son 3 aydaki sıklığı		
Haftada en az 1	13	43,3
Haftada birden daha seyrek	12	56,7
Provoke eden faktörler		
Psikolojik stres	26	%86,7
Uyku düzeninde değişiklikler	25	%83,3
Fiziksel stres	21	%70
Baş ağrısına eşlik eden bulgular		
Dikkat dağınıklığı	25	%83,3
Mood değişikliği	24	%80
Terleme/üşüme	21	%70

n= Sayı

rahatsızlığı, %83,3'ünde her zaman ışık rahatsızlığı vardı. Bulantı %66,7'sinde, kusma ise %13,3'ünde her zaman ataklara eşlik ediyordu.

Hastaların 4 (%13,3) tanesi profilaktik tedavi alıyordu. İki hasta amitriptilin, 1 hasta kalsiyum kanal blokleri ve 1 hasta topiramet kullanıyordu.

Hastaların %66,7'si baş ağrısı için analjezik kullanmadığını veya haftada bir tane veya daha nadiren analjezik kullandığını ifade etti. Baş ağrısı için analjezik kullananların %46,7'sinin analjezik cevabı bazen varken, %20'si hiç fayda görmediğini belirtti.

En sık tarif edilen provoke eden faktörler psikolojik stres, uyku düzeninde değişiklikler ve yorgunluktan (sırasıyla; %86,7, %83,3 ve %70) (Tablo 2).

Ataklarda baş ağrısına eşlik eden bulgular arasında en sık dikkat dağınıklığı, duygudurum değişikliği ve terleme/üşüme hissi bildirildi (sırasıyla; %83,3, %80 ve %70) (Tablo 2).

Migren hastalarında atak sırasındaki serum NO değeri ataksız döneme göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü ($P = 0,025$). Kontrol grubunun serum NO değerleri ile migren grubunun hem ataklı hem ataksız dönemdeki serum NO değerleri arasında ise istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo 1).

Migren ataklarının klinik özelliklerinin hiçbirisi ile ataklı veya ataksız dönemde NO düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Tartışma

Çalışmamızda atak sırasında bakılan serum NO düzeyleri ataksız döneme göre daha düşük izlenmiştir. Migren patofizyolojisinde NO'nun rolü ile ilgili provokasyon çalışmaları uzun zamandır yapılmakta ve önemli bilgiler vermektedir. Nitrogliserin kaynaklı baş ağrısı gibi deneysel baş ağrısı modellerinde NO sentezinden oluşan yolakların aktive olduğu bulunmuştur (4). NO endotel tarafından üretilen vazodilatatör etkisi olan en önemli maddelerden biridir (3). NO'nun ağrı yolakları üzerinden etki ederek, vazodilatasyon yaparak veya CGRP salınımını uyarak rol oynadığını gösteren deneysel çalışmalar ve bunlara dayanan hipotezler bulunmaktadır (11).

Spontan migren ataklarında serum NO düzeyi ölçümü daha az çalışılmıştır. Periferik venöz kandan bakılan NO düzeyleri çalışmalar arasında farklılık göstermiştir. Bazı çalışmalarda fark saptanmazken bazılarında migren hastalarında daha yüksek NO düzeyleri izlenmiştir (12,13,14,15). Juguler venden ölçümün daha değerli olabileceği düşünülerek spontan aurasız migren ataklarında internal juguler venden NO ölçümü yapılan bir çalışmada atak sırasında NO düzeyi yüksek bulunurken takip değerlerinde düşüş gözlenmiştir. Aynı çalışmada eş zamanlı periferik venöz kan değerleri de bakılmış ve atağın ilk saatinde hafif bir artış izlenmiş, ancak sonuçlar periferik kanda juguler vene göre düşük seyretmiştir (9). Juguler venden örnek alma işleminin invaziv bir girişim olması nedeniyle bu çalışmaların yapılması zordur ve literatürde benzer çalışmalara rastlanmamıştır.

Bir çalışmada migren atakları sırasında serum NO seviyeleri yüksek izlenirken, ataksız dönemdeki serum NO seviyeleri ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmemiştir (12). Başka bir çalışmada farklı olarak iktal ve interiktal dönem arasında fark yokken kontrol grubuyla karşılaştırıldığında migrenlerde daha yüksek NO düzeyleri izlenmiştir (13). Migren hastalarında interiktal dönemde NO düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek izlendiğini (14) ve fark olmadığını (15) bildiren çelişkili çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda migren grubunun iktal veya interiktal

dönemdeki serum NO değerleri ile kontrol grubunun serum NO değerleri arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Çalışmalarda çelişkili sonuçlar olması farklı metodolojik yöntemlerden, migren hastalarının heterojen klinik özelliklerinden, örneğin; atağın farklı saatlerinde veya ataksız dönemde alınmasından, migren atağını tetikleyen faktörlerin NO üzerinde farklı etkilerinden kaynaklanıyor olabilir.

Literatürde serum NO düzeyleri ile atakların süresi ve sıklığı arasındaki ilişki konusundaki çalışmaların sonuçları da çelişkilidir. Çalışmamızda baş ağrısı ataklarının süresi ve sıklığı ile NO düzeyi arasında ilişki bulunmamıştır. Literatürde bizim çalışmamız ile uyumlu çalışmalar bulunmaktadır (13,15,16).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Hastalarımız baş ağrısına en sık eşlik eden bulgularının dikkat dağınıklığı, ruh hali değişikliği ve terleme/üşüme olduğunu bildirmiştir. Ataklı ve ataksız dönemdeki NO düzeyleri ile bu bulgular arasında anlamlı ilişki tespit etmememiz migrenin doğal seyrinde NO'nun bu bulgularla ilişkili olmayabileceğini düşündürmüştür. Ancak migren ataklarının klinik bulguları hastadan hastaya ve aynı hastada ataklar arasında bile değişebilmektedir. Bu da bu bulguları araştırmayı zorlaştırmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde spontan ataklar sırasında eşlik eden bulguların NO ile ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamıştır. Bu çalışmada nispeten az sayıda hastanın sonuçları değerlendirilmiştir. Bu konuda daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Sonuç

NO'nun migren ataklarının doğal seyrinde bir etkisinin olup olmadığını değerlendirmek için daha fazla sayıda ve serum düzeylerinin ölçülmesinden farklı metodolojik yöntemlerle yapılan spontan atak çalışmalarına gerek olduğu kanaatindeyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak gerçekleştirildi ve çalışmaya başlamadan önce SANKO Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (tarih: 03.10.2019, sayı: 2019/13-11).

Hasta Onayı: Tüm gönüllüler araştırmaya katılım için imzalı onam vermişlerdir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Y.E.F., E.K.C., A.N., A.M.N., Dizayn: Y.E.F., S.K.A., E.K.C., A.N., M.B.Ç., A.M.N., Veri Toplama veya İşleme: Y.E.F., E.K.C., A.N., A.M.N., Analiz veya Yorumlama: Y.E.F., S.K.A.,

E.K.C., A.N., M.B.Ç., A.M.N., Literatür Arama: Y.E.F., S.K.A., E.K.C., A.N., M.B.Ç., A.M.N., Yazan: Y.E.F., S.K.A., E.K.C., A.N., M.B.Ç., A.M.N.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Khan J, Asoom LIA, Sunni AA, et al. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomed Pharmacother* 2021;139:111557.
2. Togha M, Razeghi Jahromi S, Ghorbani Z, Ghaemi A, Rafiee P. An investigation of oxidant/antioxidant balance in patients with migraine: a case-control study. *BMC Neurol* 2019;19:323.
3. Esplagues JV. NO as a signalling molecule in the nervous system. *Br J Pharmacol* 2002;135:1079-1095.
4. Olesen J. The role of nitric oxide (NO) in migraine, tension-type headache and cluster headache. *Pharmacol Ther* 2008;120:157-171.
5. Ashina H, Christensen RH, Ashina M. Provoked versus spontaneous migraine attacks: pathophysiological similarities and differences. *J Headache Pain* 2022;23:87.
6. Olesen J, Iversen HK, Thomsen LL. Nitric oxide supersensitivity: a possible molecular mechanism of migraine pain. *Neuroreport* 1993;4:1027-1030.
7. Demartini C, Greco R, Zanaboni AM, et al. Nitroglycerin as a comparative experimental model of migraine pain: From animal to human and back. *Prog Neurobiol* 2019;177:15-32.
8. Tripathi MK, Kartawy M, Amal H. The role of nitric oxide in brain disorders: autism spectrum disorder and other psychiatric, neurological, and neurodegenerative disorders. *Redox Biol* 2020;34:101567.
9. Sarchielli P, Alberti A, Codini M, Floridi A, Gallai V. Nitric oxide metabolites, prostaglandins and trigeminal vasoactive peptides in internal jugular vein blood during spontaneous migraine attacks. *Cephalalgia* 2000;20:907-918.
10. Headache Classification Committee of the International. Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition.
11. Dieterle A, Fischer MJ, Link AS, Neuhauser WL, Messlinger K. Increase in CGRP- and nNOS-immunoreactive neurons in the rat trigeminal ganglion after infusion of an NO donor. *Cephalalgia* 2011;31:31-42.
12. Fidan I, Yüksel S, Ymir T, Irkeç C, Aksakal FN. The importance of cytokines, chemokines and nitric oxide in pathophysiology of migraine. *J Neuroimmunol* 2006;171:184-188.
13. Uzar E, Evliyaoglu O, Toprak G, et al. Increased asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels in patients with migraine. *J Headache Pain* 2011;12:239-243.
14. Yilmaz S. Serum NO, S100B, NSE concentrations in migraine and their relationship. *J Clin Neurosci* 2020;82:32-35.
15. Guldiken B, Demir M, Guldiken S, et al. Asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels in migraine during the interictal period. *J Clin Neurosci* 2009;16:672-674.
16. Gruber HJ, Bernecker C, Lechner A, et al. Increased nitric oxide stress is associated with migraine. *Cephalalgia* 2010;30:486-492.