

# Subklinik “Chlamidia Pneumonia” Seropozitivitesinin Migren ve Gerilim Tipi Baş ağrısı Patogenezindeki Yeri

Yard, Doç. Aynur Özge  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji, Halk Sağlığı AD.

Yard, Doç. Candan Öztürk  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji, Mikrobiyoloji AD.

Yard, Doç. Resul Buğdaycı  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji, Halk Sağlığı

Yard, Doç. Cengiz Tataroğlu  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji, Halk Sağlığı

Arş. Gör. Ali Karakelle  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD.

Şef Yrd. Handan Mısırlı  
Haydarpaşa Numune Hastanesi 1. Nöroloji Kliniği

İletişim:  
Yrd. Doç. Dr. AYNUR ÖZGE  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi  
Zeytinlibahçe Cad. Eski Otogar Yanı  
33179 MERSİN- TURKEY

Tel: 90 324 336 78 87  
90 532 662 31 80  
Fax: 90 324 359 43 36  
E-mail: aynurozge@hotmail.com



## Subklinik “Chlamidia Pneumonia” Seropozitivitesinin Migren ve Gerilim Tipi Başağrısı Patogenezindeki Yeri

**ÖZET** Migren ve atherosklerotik bozukluklar arasındaki ilişki son yıllarda üzerinde uzlaşılan bir konu olmakla birlikte sürecin nasıl geliştiği ve katkıda bulunan etmenler tam olarak bilinmemektedir. Subklinik chlamidia pneumonia (CP) pozitifliğinin serebrovasküler hastalıklar ve myokard infarktüsü gelişimindeki rolü bilinmekle birlikte migren ve gerilim tipi başağrısı hastalarında ataklara veya prognoza etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Bu çalışmada kesitsel vaka kontrollü olarak planlanan bir düzenekte bilinen iskemik olayı veya aktif pulmoner enfeksiyon öyküsü olmayan 222 başağrısı hastası (85 migren, 137 gerilim tipi başağrısı-GTB)

ve 53 yaş-cins uyumlu kontrol atheroskleroz risk faktörleri ve IgA/IgG tipinde CP antikorları açısından araştırıldı. Uygun bir veritabanında antikor pozitifliği ile başağrısı özellikleri ve hastaların klinik bilgileri arasındaki ilişki araştırıldı. Toplam 23 hasta (%10.4) IgG tipi antikorlar saptandı ( $p=0.01$ , OR:12.6). Kontrollerde anlamlı antikor düzeyi saptanmazken, hiçbir bireyde anlamlı seviyede IgA antikorları saptanmadı. CP antikor düzeyi ile hastaların klinik tanısı (migren veya GTB), başağrısı özellikleri, ailede iskemik olay öyküsü ve ailede başağrısı öyküsü arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Uzun süreli izlemler ile desteklenmesi planlanan çalışmamızda subklinik CP antikor pozitifliğinin migren ve GTB hastalarında sık görülmesinin ataklar üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı ancak migrenin uzun süreli vasküler komplikasyonları ile ilişkisi olabileceği sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Migren, gerilim tipi başağrısı, klamidy pneumonia seropozitivitesi, atherosklerosis, iskemik vasküler hastalık

## Seropositivity of Chlamidia Pneumonia in Migraine, Tension-type Headache

**ABSTRACT** The factors causing migraine and atherosclerotic disorders and possible relationship between migraine and atherosclerosis were not completely understood. The subclinical seropositivity of chlamidia pneumonia (CP) has a role in pathogenesis of ischemic vascular disorders. There is no study evaluating the coincidence between seropositivity of CP and primary headaches (migraine and tension-type headache). We analysed CP antibodies (IgG and IgA subtypes) in 222 patients with primary headache (85 migraine and 137 tension type) and 53 healthy controls. The relationship between clinical characteristics, atherosclerotic risk

factors and CP seropositivity were evaluated. IgG seropositivity was observed in 23 patients (10.4%) with primary type headache ( $p:0.01$ , OR: 12.6). The antibody titer of CP was not significantly increased in healthy controls. IgA seropositivity was not observed in both patients and controls. There was no relationship between CP antibody levels, clinical characteristics and the existence of atherosclerotic risk factors. We concluded that the subclinical seropositivity of CP antibodies had no effect over the clinical severity and characteristics of primary headaches. The issue about the relationship between late vascular complications of migraine and CP seropositivity is still unresolved.

**Key Words:** Migraine, tension-type headache, seropositivity of chlamidia pneumonia, atherosclerosis, ischemic vascular disorders.

## GİRİŞ

Son yıllarda çok sayıda epidemiyolojik, deneysel ve klinik çalışma ile dental enfeksiyonlar, sitomegalovirus ve Chlamydia pneumoniae (CP) gibi bazı enfeksiyonlar ile akut myokard enfarktüsü (MI), strok dahil olmak üzere çeşitli atherosklerotik hastalıklar arasındaki ilişki

gösterilmiştir (6,14,23). Endokardit eşlik etsin veya etmesin bakteriyemik enfeksiyonlar gerek strok gerekse MI için yüksek risk oluştur-maktadır.(1,23)

CP son on yılda daha iyi tanınan önemli bir solunum patojenidir.(11) CP enfeksiyonu kan fibrinojen düzeyi, lökositler ve pıhtılaşma

faktörlerini artırarak, ayrıca gerek endotel hücreleri, gerekse monosit makrofajlarda fonksiyonlarını ve metabolizmalarını değiştirerek tromboza eğilimi artırır ve ateroskleroz oluşumuna neden olur. Düşük antikor düzeyli enfeksiyonların aterosklerotik plaklarda gözlenen imflamatuvar rekasyonunun sorumluları arasında olduğuna inanılmaktadır.<sup>(14)</sup> Bir diğer görüşe göre CP direkt olarak vasküler duvara kolonize olur ve indirekt etkilerini ise immunolojik cevabı başlatarak gösterir. Kronik enfeksiyon durumunda ise önceden mevcut olan plaklarda T hücre aktivasyonu ve diğer imflamatuvar cevaplar değişerek plak yüzeyinde destabilizasyon oluştuğu düşünülmektedir.<sup>(15)</sup>

IHS sınıflamasında<sup>(9)</sup> primer başağrıları arasında gösterilen ve son yıllarda ortak patogenetik mekanizmaya sahip oldukları tartışılan<sup>(10)</sup> iki önemli başağrısı etkeni olan migren ve gerilim tipi başağrıları (GTB) temel patogenetik yolak henüz tartışmalı olmakla birlikte endotel ve trombositlerin bu yolun temel taşları olduğu düşünülmektedir.<sup>(8,10)</sup> Migren ataklarının trombosit veya endotel davranışını etkileyen faktörler ile (stres, menstruel siklus, antikardiolipin antikorlar vb) tetiklendiği bilinmektedir.<sup>(20)</sup> İlginç bir şekilde migren ataklarını tetikleyen bu faktörlerin iskemik olayları da tetiklediği bilinmektedir.<sup>(4)</sup> Mekanizması henüz tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte en çok görülen başağrısı türü olan GTB'da santral ve periferik mekanizmaların etkili olduğu ve santral mekanizmada endotel etkilenmesinin etkili olduğu bilinmektedir.<sup>(10)</sup>

Endotel ve trombositler üzerinden işleyen ve

son ortak noktada ilişkisi gösterilmiş<sup>(4)</sup> iki temel olay olan ateroskleroz ve migrende subklinik CP seropositivitesinin rolü bilinmemektedir. Bu soruyu aydınlatmak için ilk aşama bu seropositivitenin sıklığını belirlemek olacaktır. Biz kapsamına ortak patofizyolojik mekanizmaya sahip olduklarına inandığımız GTB'ni da dahil ederek planladığımız çalışmamızda öncelikle böyle bir ilişkinin olup olmadığını araştırmak, varsa klinik özellikler ve diğer ateroskleroz risk faktörleri ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

#### HASTALAR VE YÖNTEM:

Kesitsel vaka kontrollü olarak planlanan ve bireylerden yazılı onay alınan bu çalışmaya Mersin Üniversitesi Başağrısı Polikliniği'ne kayıtlı kişiler arasından seçtiğimiz 222 hasta ve gönüllü hastane personelinden oluşturulan ve tekrarlayan başağrısı, iskemik olay öyküsü veya bilinen medikal hastalığı olmayan 53 sağlıklı birey (%75.4 kadın, %24.6 erkek, yaş ortalaması: 37.7±5.9 yıl) dahil edildi (Tablo 1).

Hasta grubu seçilirken, 15 yaşından küçük olan bireyler, öyküsünde geçici iskemik atak, inme, myokard enfarktüsü, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus veya hipertansiyon bildirilen, bilinen HIV enfeksiyonu veya eşlik eden akut pulmoner enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Başağrısı tanısı öykü, fizik ve nörolojik muayene dışında rutin kraniyal görüntüleme (BT) ve rutin laboratuvar incelemeleri (tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, açlık kan şekeri, karaciğer,

**Tablo 1:** Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	Hasta grubu n=222, (%)	Kontrol grubu n=53 (%)	p
Ortalama yaş (yıl)	40.8±13.7	37.7±5.9	AD
Cinsiyet; Kadın	175 (78.8)	38 (71.6%)	AD
Erkek	47 (21.2)	15 (28.4)	
CP seropositivitesi	23 (10.4)	0	0.01

Değerler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.

AD: İstatistiksel anlamlılık içermeyen fark (p>0.05).

böbrek ve troid fonksiyon testleri) yapılarak desteklendi. Aynı nörolog tarafından (AÖ) hastaların yarı yapılandırılmış bir soru formu aracılığı ile alınan başağrısı ve medikal öyküleri muayene bulguları ile birleştirilerek İHS sınıflamasına göre <sup>(9)</sup> migren veya GTB başağrısı tanısı kesinleştirilen bireyler çalışmaya dahil edildi. Muayene sırasında ölçülen arteriyel tansiyon değeri 150/95 mmHg'dan yüksek bulunan bireyler çalışmadan dışlandı. Klinik ve laboratuvar özellikleri ile birlikte değerlendirildiğinde 85 migren (%38.3) ve 137 (%61.7) gerilim tipi başağrısı hastası çalışmaya dahil edildi (Tablo 2).

Migrenle birlikte GTB saptanan veya

transforme migren tanısı alan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

Ataklar arası dönemlerde hastalardan ve rasgele bir dönemde kontrollerden alınan serum örneklerinde Clamidia pneumonia (CP) için IgG and IgA tipi antikorlar Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi bünyesinde Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda daha önce Loizou ve ark <sup>(13)</sup> tarafından tanımlanan standardize enzim bağlı immunosorbent assay (ELISA) yöntemi kullanılarak araştırıldı. Ölçümlerde Elegance CP IgG & IgA (Bioclare-Avustralya, IgG için Katalog no. Wİ 040/A ve IgA için WH 338/A) sistemi

**Tablo 2:** Migren ve GTB tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Baş ağrısı özellikleri	Migraine n=85 (%)	GTB n=137 (%)	$\chi^2$	p
Ortalama yaş (yıl)	38.7±10.2	38.8±14.4	-	AD
Baş ağrısı başlangıç yaşı (yıl)	29.7±10.5	33.6±13.7	-	0.02
Cinsiyet (E/K)	10/75	37/100	7.3	0.007
Baş ağrısı sıklığı (gün/ay)	4.2±1.6	14.7±7.2	-	0.000
Şiddeti (VAS)	7.5±1.1	4.5±1.0	-	0.000
Şekli; sıkıştırıcı	10 (11.7)	132 (96.3)	162.8	0.000
Zonklayıcı	62 (72.9)	5 (3.6)	119.5	0.000
Süresi (saat)	5.8±2.1	5.6±2.5	-	AD
<b>İlişkili semptomlar;</b>				
Bulantı	68 (80)	11 (8)	0.000	118.5
Kusma	8 (9.4)	4 (2.9)	0.03	4.3
Fotofobi	60 (70.5)	6 (4.3)	0.000	110.0
Fonofobi	57 (67)	45 (32.8)	0.000	24.7
Mevsimsel ilişki	25 (29.4)	27 (19.7)	-	AD
Menstruel ilişki	41 (48.2)	28 (20.4)	16.7	0.000
<b>Aile öyküsü;</b>				
baş ağrısı için	35 (41.2)	51 (37.2)	-	AD
ateroskleroz için	48 (56.5)	41 (29.9)	28.9	0,000
CP seropositivity	12 (14.1)	11 (8.0)	-	AD

Değerler ortalama ± standart sapma olarak bildirilmiştir.

VAS: Visual analogue scale (from 0 to 10),

CP: Chlamidia Pneumonia

kullanıldı. Örnekler usulüne uygun şekilde hazırlandıktan sonra optik dansiteleri ELISA microtiter (Bio-Tek Elx800)'de 405 nm'de okundu. Sağlıklı kontrol değerlerinin 2 standart sapma üstünde olan sonuçlar (>1.9) anlamlı olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analizde parametrik veriler için (yaş, başağrısı başlangıç yaşı vb) independent sample t test, non-parametrik veriler için (cins, seropozitivite oranları, bazı başağrısı özellikleri vb.) ki-kare testi ve Fisher exact test, CP antikor pozitifliği ile başağrısı özellikleri arasındaki ilişki Sperman korelasyon analizinde enter metodu ile araştırıldı. Ayrıca risk oranlarını belirlemek için logistik regresyon analizi (bağımlı değişken CP antikor pozitifliği) kullanıldı. Tüm analizlerde çift yönlü p değeri 0.05'den küçük olan farklılıklar anlamlı kabul edildi.

#### **BULGULAR:**

Hasta grubu olarak incelenen 222 kişi (47 E-%21.2, 175 K-%78.8) ve 53 sağlıklı kontrol kadın hakimiyeti fazla olan yaş uyumlu bireylerden oluşuyordu (Tablo 1).

Hasta grubunun %38.3'ünü oluşturan 85 migren hastasının 13'ünde 60 dakikadan uzun süremeyen görsel aura tanımlandı. Hiçbir hasta komplike migren tanısı almadı. GTB tanısı alan 137 hastanın 65'i epizodik (%47.4) ve kalan 72 hasta (%52.6) kronik tipte GTB tanı kriterlerini karşılıyordu. Migren ve GTB başağrısı tanısı alan hastalarımızın detaylı klinik özellikleri tablo 2'de özetlenmiştir.

Kontrol grubundaki 2 kişi ve hasta grubunda 23 kişide (%10.4) IgG tipi CP antikor yüksekliği saptandı. 21 hastada titre orta derecede yüksek (1.9-2.99) ve 2 migren hastasında yüksek titrede (>3.0) pozitif idi. Hiçbir bireyde anlamlı düzeyde IgA antikor titresi saptanmadı. Bu hastaların 4'ü erkek (%17.3), 19'u kadın (% 82.7) olup (p= ) yaş ortalaması 41.5±10.01 yıl idi (Antikor saptanmayan bireylerde yaş ortalaması: 38.49±13.26 yıl, p>0.05). Benzer şekilde antikor düzeyi yüksek olan bireylerde başağrısı başlangıç yaşı diğerlerinden farklı değildi. Antikor düzeyi yüksek bulunan 23 hastanın 12'si migren (%52.2) ve 11'i GTB (%48.8) tanısı almıştı.

Hasta grubunda incelenen 222 kişiden 89'unda (%40) anne veya babalarında atheroskleroz ilişkili

hastalıklardan (AİH) (strok, myokard infarktüsü, diabetes mellitus, hipertansiyon) en az biri mevcut idi (Tablo 2).

Bu oran kontrol grubunda %9.4 olup fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.0001, OR:6.42, %95 Güven Aralığı-GA: 2.46-16.77). Ailesinde AİH saptanan hastalardan 18'inde (%20.2) CP antikor pozitif idi.

Hasta grubunda 86 kişide (% 38.7) anne veya babasında günlük yaşam aktivitelerinde aksamaya yol açan başağrısı olduğu bildirildi (Tablo 2). Bu hastaların 35'i migren (% 40.6) ve 51'i GTB (% 59.4) tanısı almıştı. Kontrol grubundaki bireylerin anne-babalarında başağrısı öyküsü oranı % 15.1 (8 kişi) olup fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.001, OR: 3.55, %95 GA: 1.597.91).

Korelasyon analizinde CP antikor pozitifliği ile başağrısı özellikleri ve hastaların sosyodemografik özellikleri arasında anlamlı ilişki gösterilemedi. Benzer şekilde logistik regresyon regresyon analizinde modeli etkileyen anlamlı değişken saptanmadı.

#### **TARTIŞMA:**

Migren veya GTB tanısı alan ve bilinen ek atheroskleroz risk faktörü (sigara içimi ve detaylı lipid profili hariç) olmayan bireylerden oluşan çalışma grubumuzda migrenlilerde kısmen daha fazla olmak üzere (%52.2) 23 hastada (%10.4) orta-yüksek titrede IgG tipi CP antikorları rapor edildi. Oysa yaş-cins uyumlu sağlıklı kontrollerde anlamlı antikor pozitifliği gösterilemedi. Bununla birlikte CP antikor pozitifliğini tahmin ettirici veya anlamlı korelasyon gösteren klinik veya demografik özellik saptanmadı.

Migrenli bireylerde trombosit agregasyonu ve aktivasyonunun arttığı bilinmektedir.<sup>(3,17,25)</sup> Gerek auralı gerekse aurasız migren atakları sırasında bulantı, iştahsızlık ve su alımında azalmaya bağlı dehidratasyon da bu olayda bir etken olabilir.<sup>(25)</sup> Bir diğer etken ise migren ataklarının önlenmesi amacıyla yaygın şekilde kullanılan non-selektif beta-adrenerjik antagonistler veya amitriptilin gibi ilaçların arteriyel konstriksiyon, hipotansiyon veya trombosit aktivasyonu yolu ile strok ataklarına yol açması olabilir.<sup>(17)</sup> İki önemli çalışma<sup>(16,18)</sup> auralı migren atakları sırasında bölgesel kan akımında arka sistemde (beyinsapı, oksipital lob vb) belirgin

olmak üzere azalmayı göstererek bu görüşleri doğrulamıştır.

Strok patogeneğinde CP antikorlarının rolü olduğu bilinmektedir.<sup>(2,5,6,7,11, 14,15,22,23,24)</sup> Ancak migren veya GTB patogeneğinde CP antikorlarının rolü olup olmadığı veya başağrısı ile ilişkili iskemik olaylar özellikle de strokta bu antikorların katkısı olup olmadığı bilinmemektedir. Bu alanda sunulan ilk kapsamlı bildiri olduğumu sandığımız çalışmamızda subklinik CP seropozitivitesinin primer başağrısı hastalarında sağlıklı kontrollerden daha sık olduğunu, bu seropozitivite açısından migren ve GTB hastaları arasında anlamlı fark olmadığını gördük. Bugüne kadar genellikle migren için bildirilen endotel-trombosit disfonksiyonu ve atheroskleroz arasındaki ilişkinin GTB içinde geçerli olabileceği şeklindeki hipotezimizi doğrulayan bu oranlar daha önce bildirilen açıklamalar<sup>(10,19)</sup> ile uyumlu idi. Keza, aksi görüşler olmakla birlikte<sup>(12)</sup> pek çok araştırmacı migren ve GTB'nın aynı spektrumun (primer başağrıları) iki ucunda yer alan benzer mekanizmaya sahip ağrılar olduğunu düşünmektedir.<sup>(21)</sup>

Kesitsel vaka kontrollü ve klinik tabanlı bir düzeneğe dayanan çalışmamızda CP pozitifliğini tahmin ettirecek veya anlamlı ilişki içeren klinik özellik saptamadık. Epidemiyolojik bir düzeneğe sahip olmaması, kontrol grubu sayısının hasta grubundan düşük olması ve uzun süreli klinik izlemleri içermemesi bu çalışmanın kısıtlayıcı yanları olarak kabul edilebilir. Ulaştığımız noktada hastaları 6 aylık periyotlarda olası iskemik olaylar açısından uzun süreli olarak (ilk hedef 3 yıl) izlemeyi ve başağrısı atakları sırasında CP antikor düzeylerine tekrar bakmayı planlıyoruz.

Elde ettiğimiz veriler ışığında subklinik CP antikor pozitifliğinin migren ve GTB hastalarında sık görülmesinin ataklar üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı ancak migrenin uzun süreli vasküler komplikasyonları ile ilişkisi olabileceği sonucuna vardık.

## KAYNAKLAR

1. Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J*-1999; 138(5 Pt 2): 5534-536.
2. Cook PJ, Honeybourne D, Lip GY, et al. Chlamydia pneumoniae antibody titers are significantly associated with acute stroke and transient cerebral ischemia: the West Birmingham Stroke Project. *Stroke*-1998; 29(2): 404-410.
3. Couch JR, Hassanein RS. Platelet aggregation, stroke and transient ischemic attack in middle-aged and elderly patients. *Neurology*-1976; 26: 888-895.
4. Couch JR, Hassanein RS. Headache as a risk factor in atherosclerosis-related diseases. *Headache*-1989;29: 49-54.
5. Elkind MS, Lin IF, Grayston JT, et al. Chlamydia pneumoniae and the risk of first ischemic stroke : The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*-2000;31(7):1521-1525.
6. Fong IW. Emerging relations between infectious diseases and coronary artery disease and atherosclerosis. *CMAJ*-2000; 163(1): 49-56
7. Fryer RH, Schwobe EP, Woods ML, et al. Chlamydia species infect human vascular endothelial cells and induce procoagulant activity. *J Investig Med*-1997; 45(4): 168-74.
8. Goadsby PJ. Pathophysiology of headache. 1n: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ. Wolff's headache and other head pain. Oxford University Press, New York- 2001: 57-72.
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnosis criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pains. *Cephalalgia*-1988; 8 (suppl7):1-96.
10. Jensen R. Mechanisms of tension-type headache. *Cephalalgia*-2001;21:786-789.
11. Korman TM. Neurological complications of chlamydial infections: case report and review. *Clin Infect Dis* -1997; 25(4): 847-51
12. Lipton RB, W.F. Stewart, R. Cady et al. Sumatriptan for the range of headaches in migraine sufferers: Results of the spectrum study. *Headache*-2000; 40: 783-791.
13. Louizou S, Mc Grea J, Rudge A. Measurement of anticardiolipin antibodies by an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA): standardisation and quantitation of results. *Clin Exp Immunol*-1985; 3: 349-357
14. Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen MS, et al. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke. *Clin Infect Dis*-1998; 26(3): 719-734
15. Muhlestein JB. Chronic infection and coronary artery disease. *Med Clin North Am*- 2000; 84(1): 123-48
16. Olesen J, Tfelt-Hansen P, Henriksen L, et al. The common migraine attack may not be initiated by cerebral ischemia. *Lancet*-1981; ii: 438-440.

- 17.Olesen J, Friberg L, Olsen TS, et al. Ischaemia-induced (symptomatic) migraine attacks may be more frequent than migraine-induced ischaemic insults. *Brain*-1993;116: 187-202.
- 18.Olsen TS, Friberg L, Lassen NA. Ischemia may be the primary cause of the neurological deficits in classic migraine. *Arch Neurol*-1987; 44: 156-161.
- 19.Raskin NH. *Headache*. 2nd ed. Churchill Livingstone, New York-1988: 215-222.
- 20.Shechter AL, Lipton RB, Silberstein SD. Migraine comorbidity. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ (eds) *Wolff's headache and other head pain*. 7th ed. Oxford University Press, New York-2001: 108-118.
- 21.Solomon S, Newman LC. Episodic tension-type headaches. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ (eds) *Wolff's headache and other head pain*. 7th ed. Oxford University Press, New York-2001: 238-246.
- 22.Valtonen VV. Infection as a risk factor for infarction and atherosclerosis. *Ann Med*-1991; 23(5): 539-43.
- 23.Valtonen VV. Role of infections in atherosclerosis. *Am Heart J*-1999; 138(5Pt 2): S431-433
- 24.Wimmer ML, Sandmann-Strupp R, Saikku P, et al. Association of chlamydial infection with cerebrovascular disease. *Stroke* 1996 Dec;27(12):2207-2210.
- 25.Winther K, Hedman C. Platelet function and migraine. In: Olesen J and Edvinson L (eds). *Basic mechanisms of headache*. Elsevier, Amsterdam- 1988: 301-312.