

بررسی رابطه میگرن با اختلالات فشارخون حاملگی

دکتر معصومه سیمبر^{۱*}، زهرا کریمیان^۲، دکتر مریم افراخته^۳، دکتر ابراهیم کوچکی^۴، دکتر علیرضا اکبرزاده^۵

^۱گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
^۲گروه مامایی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
^۳گروه زنان و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
^۴گروه نورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
^۵گروه آمار، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به شیوع بالای اختلالات فشارخون حاملگی، عوارض مادری جنینی فراوان این اختلالات و ناشناخته بودن عوامل خطر آنها، هدف این مطالعه بررسی رابطه میگرن با اختلالات فشارخون حاملگی در زنان مراجعه کننده به بیمارستان های شهر کاشان در سال ۱۳۸۶ می باشد. **روش بررسی:** در این مطالعه تحلیلی مورد- شاهدی، نمونه گیری به صورت غیر تصادفی و مبتنی بر هدف انجام گرفت و افراد، بر حسب تشخیص مندرج در پرونده آنها، در زمینه اختلالات فشارخون حاملگی، در یکی از گروه های مورد یا شاهد قرار داده شدند. ابزار جمع آوری اطلاعات، پرسشنامه بود که اطلاعات دموگرافیک، پیشینه طبی و مامایی و سابقه سردردهای میگرنی را شامل می شد. تعداد افراد در گروه مورد ۹۰ نفر و در گروه شاهد هم ۹۰ نفر تعیین شد. برای تعیین اعتبار و پایایی پرسشنامه ها به ترتیب از اعتبار محتوی و آزمون مجدد استفاده شد. دو گروه، از نظر فاکتورهای مداخله گر با هم همسان شدند. برای تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار SPSS استفاده شد.

یافته ها: ۹۰ نفر در گروه مورد با سن $27/3 \pm 5/9$ و ۹۰ نفر در گروه شاهد با سن $27/66 \pm 5/2$ در این مطالعه شرکت داشتند. اکثریت افراد شرکت کننده در مطالعه، در رده سنی ۲۰ تا ۳۵ سال، دارای تحصیلات ابتدایی- راهنمایی، خانه دار و ایرانی بودند، شاخص توده بدنی آنها بیشتر از ۲۶ بود، و سابقه سقط و فشارخون در خانواده درجه یک یا سابقه فشارخون در حاملگی قبلی را نداشتند. آزمون های آماری من ویتنی، آزمون t و کای دو نشان داد که دو گروه، از نظر فاکتورهای مداخله گر با هم همسان هستند ($P > 0/05$). در این مطالعه، ۱۰ درصد افراد از میگرن رنج می بردند و موردی از میگرن با اورا مشاهده نشد. نتایج نشان داد که سابقه سردردهای میگرنی در گروه مورد $14/4\%$ و در گروه شاهد $5/6\%$ است. محاسبه نسبت شانس نشان داد که سابقه سردردهای میگرنی در افراد مبتلا به اختلالات فشارخون حاملگی $2/87$ برابر افراد گروه شاهد است ($P = 0/04$).

نتیجه گیری: به نظر می رسد سابقه سردردهای میگرنی با بروز اختلالات فشارخون حاملگی ارتباط دارد و به نظر می رسد سابقه سردردهای میگرنی می تواند علامت خطری برای بروز اختلالات فشارخون حاملگی به شمار آید.

واژگان کلیدی: پره اکلامپسی، فشارخون حاملگی، میگرن.

مقدمه

سیستم طبقه بندی به ۵ کلاس تقسیم می شوند که شامل پرفشاری خون حاملگی، پره اکلامپسی، اکلامپسی، فشارخون مزمن و پره اکلامپسی افزوده شده می باشند (۳). اختلالات فوق باعث مشکلات متعددی در حاملگی می شوند؛ به طوری که پره اکلامپسی در حاملگی دو مشکل مهم و جدی را ایجاد می کند که شامل سندرم Hemolysis, Elevated liver enzymes, Low platelets (HELLP) و اکلامپسی است و باعث آسیب به ارگان های حیاتی بدن مانند مغز، کبد و کلیه شده و تهدید کننده حیات است (۱). پره اکلامپسی عوارض جنینی متعددی ایجاد می کند که شامل محدودیت رشد داخل رحمی، ضربان غیر طبیعی

اختلالات فشارخون، شایع ترین عوارض طبی حاملگی هستند که در ۵ تا ۱۰ درصد کل حاملگی ها رخ می دهند (۱). این اختلالات همراه با خونریزی و عفونت تریاد مرگ باری را ایجاد می کنند که قسمت اعظم مرگ و میر و عوارض مرتبط با حاملگی را سبب می شوند (۲). این اختلالات بر اساس آخرین

*نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر معصومه سیمبر؛ تهران، خیابان شریعی، روبروی حسینیه ارشاد، کوچه هدیه، دانشکده پرستاری و مامایی، بخش تحصیلات تکمیلی گروه مامایی و بهداشت باروری، تلفن: ۲۲۲۵۷۵۷۱؛ پست الکترونیک: msimbar@sbmu.ac.ir

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۱/۲۰

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۹/۲۰

زنان سیگاری از مطالعه حذف شدند. زنان با حاملگی چند قلبی در بارداری فعلی نیز از مطالعه حذف شدند.

این مطالعه یک مطالعه تحلیلی مورد-شاهد می‌باشد و روش نمونه‌گیری هم به صورت غیر تصادفی و مبتنی بر هدف بود؛ به این ترتیب که پژوهشگر با مراجعه به بخش بعد از زایمان بیمارستان‌های شهر کاشان، در صورتی که فرد واجد شرایط تعیین شده در پژوهش بود، پس از اخذ رضایت آگاهانه و کتبی او را جهت شرکت در پژوهش انتخاب می‌کرد و با توجه به تشخیص پزشکی موجود در پرونده وی در زمینه اختلالات فشارخون حاملگی، فرد در یکی از گروه‌های مورد یا شاهد قرارداد می‌شد و پرسشنامه مربوط به میگرن در هر دو گروه تکمیل می‌شد. تعداد افراد در هر یک از گروه‌های مورد و شاهد، ۹۰ نفر تعیین شد.

در این پژوهش، معیارهای حداقل برای تشخیص پره‌اکلامپسی و پرفشاری خون در بارداری بر اساس تشخیص ثبت‌شده پزشک در پرونده بیماران بود. بر طبق تعریف کالج متخصصین زنان و مامایی (۱۲)، تشخیص پره‌اکلامپسی شامل فشارخون مساوی یا بیشتر از ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه بعد از هفته ۲۰ حاملگی و پروتئین اوری مساوی یا بیش از ۳۰۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت یا مساوی یا بیش از ۱+ در تست نواری ادرار می‌باشد و تشخیص پرفشاری خون حاملگی هم در زنانی است که اولین بار در حاملگی فشارخون آنها به ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه یا بالاتر رسیده باشد اما در آنان پروتئینوری تشخیص داده نمی‌شود. تشخیص میگرن هم بر اساس پرسشنامه طراحی شده بر طبق معیارهای بین‌المللی انجمن سردرد (۱۳) بود. در صورتی که فرد این معیارها را داشت، جهت تأیید تشخیص به یک پزشک نورولوژیست ارجاع داده می‌شد. ابزار پژوهش در این مطالعه پرسشنامه بود که مشتمل بر ۳ قسمت بود: (۱) مشخصات دموگرافیک؛ (۲) مشخصات طبی و مامایی؛ و (۳) سابقه سردردهای میگرنی. جهت تعیین اعتبار و پایایی پرسشنامه به ترتیب از اعتبار محتوی و آزمون مجدد استفاده شد. دو گروه با استفاده از آزمون‌های آماری از نظر فاکتورهای مداخله‌گر همسان شدند. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۳ استفاده شد. از آمار توصیفی برای تنظیم جداول فراوانی استفاده شد. برای بررسی تفاوت متغیرهای کمی در دو گروه مورد و شاهد از آزمون t و برای متغیرهای کیفی از آزمون کای دو و جهت متغیرهای رتبه‌ای، از آزمون من‌ویتنی استفاده گردید. برای تعیین نسبت سردردهای میگرنی در دو گروه مورد و شاهد، از شاخص نسبت شانس استفاده شد.

قلب، نمره آپگار پایین و نیاز به بخش مراقبت‌های ویژه است (۳). عوامل اتیولوژیک پره‌اکلامپسی هنوز مشخص نشده و به بیماری تئوری‌ها معروف است (۱). عوامل خطرزای آن شامل بیماری کلیوی مزمن، فشارخون مزمن، سابقه خانوادگی پره‌اکلامپسی، حاملگی چندقلو، نولی پارینه، شریک جنسی جدید، سن مادر کمتر از ۱۹ سال و بالاتر از ۴۰ سال، دیابت، ناسازگاری گروه خونی Rh، چاقی و وضعیت نامناسب اقتصادی-اجتماعی می‌باشد (۴). در تعدادی از مطالعات نشان داده شده است زنانی که سابقه میگرن و سایر سردردها را دارند در طی حاملگی در معرض خطر بیشتری از نظر ابتلا به پره‌اکلامپسی و فشارخون حاملگی هستند (۵-۸). میگرن یک سندرم خوش‌خیم و راجعه شامل سردرد، تهوع، استفراغ و سایر نشانه‌های اختلال کارکرد عصبی است که به صورت‌های مختلفی ظهور می‌کند. شیوع آن در زنان ۱۵٪ و در مردان ۷٪ گزارش شده است (۹). مارککس و همکاران در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که زنانی که سابقه میگرن دارند، در معرض خطر بیشتری از نظر ابتلا به اختلالات فشارخون حاملگی هستند (۱۰). در مقابل وین اسکات و همکاران تفاوتی را در بروز پره‌اکلامپسی در افراد میگرنی در مقایسه با گروه شاهد پیدا نکردند (۱۱). مشخص شده است که افزایش واکنش‌پذیری عروق و آسیب اندوتلیال همراه با تجمع پلاکتی و افزایش انقباض عروقی که در بیماران پره‌اکلامپتیک دیده می‌شود، مشخصه بارز بیماران میگرنی نیز می‌باشد (۹). با توجه به شیوع بالای اختلالات فشارخون حاملگی، عوارض مادری-جنینی فراوان آنها، همچنین ناشناخته‌بودن عوامل خطر آن و تناقضات موجود در زمینه رابطه بین میگرن و اختلالات فشارخون حاملگی، هدف مطالعه حاضر بررسی رابطه میان میگرن و اختلالات فشارخون حاملگی در زنان مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های شهر کاشان بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه در سال ۱۳۸۶ در زنان مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های شهر کاشان انجام شد. این افراد حداقل ۸ نوبت مراجعه جهت مراقبت دوران بارداری داشتند که شامل دست کم دو نوبت مراقبت در ۲۰ هفته اول بارداری بود. این افراد سابقه ابتلا به فشارخون قبل از بارداری را ذکر نمی‌کردند و در مراقبت‌های ۲۰ هفته اول دوران بارداری نیز افزایش فشارخون در پرونده ایشان ذکر نشده بود. زنان با سابقه فشارخون مزمن، بیماری کلیوی، دیابت، بیماری بافت همبند و

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۸۰ زن با میانگین سنی $27/48 \pm 5/4$ سال، در دو گروه مبتلا به پره‌اکلامپسی و فشار خون بالای بارداری (مورد) و زنان غیر مبتلا به اختلالات فشار خون در بارداری (شاهد)، هر یک متشکل از ۹۰ نفر شرکت کردند. مقایسه

جدول ۱) مشخصات فردی و باروری زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی و پرفشاری خون در بارداری (مورد) و زنان غیر مبتلا به آن (شاهد)

مشخصات	گروه	مورد	شاهد	آزمون آماری	
فردی	سن (سال): Mean±SD	27/3±5/9	27/6±5/2	t test; p>0.05	
	شاخص توده بدنی؛ Mean±SD	28 ±5/6	26/5±4/6	t test; p>0.05	
	شغل؛ تعداد(%)	خانهدار	87(96/7)	87(96/7)	Chi Square; p>0.05
	شاغل	3(3/3)	3(3/3)		
باروری	تعداد بارداری؛ Mean±SD	2/0.9±0/3	2/0.9±0/3	T test; p>0.05	
	تعداد زایمان؛ Mean±SD	1/8±1/9	1/8±0/9	T test; p>0.05	
	تعداد سقط؛ Mean±SD	0/5±0/2	0/5±0/2	T test; p>0.05	
	حاملگی ناخواسته؛ تعداد (%)	19(21/1)	22(24/4)	Chi-Square; p>0.05	
	مصرف قرص پیشگیری؛ تعداد(%)	15(16/7)	17(18/9)	Chi-Square; p>0.05	
	فاصله تولد فرزندان (سال)؛ Mean±SD	3/8±4/8	3/8±4/9	Mann-Whitney; p>0.05	
	جنس نوزاد؛ تعداد(%)	مؤنث	40(44/4)	43(47/8)	Chi Square; P>0.05
	مذکر	50(55/6)	57(52/2)		

مقایسه متغیرهای مربوط به زمان زایمان، شامل سن بارداری در زمان زایمان، نوع زایمان و وزن هنگام تولد نوزاد در زنان گروه مبتلا به پره‌اکلامپسی و فشار خون بالا در بارداری، تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه نشان داد که نتایج آن در جدول ۲ خلاصه شده است.

لازم به ذکر است که تمام مواردی که در این مطالعه بر اساس پرسشنامه میگرد، تشخیص داده شده بودند به نورولوژیست ارجاع داده شدند که میگرد در آنان تایید گردید. در این مطالعه ۱۰ درصد افراد شرکت‌کننده در پژوهش از میگرد رنج می‌بردند و موردی از میگرد با او را مشاهده نشد.

از لحاظ سابقه اختلالات فشار خون در بارداری‌های قبلی و سابقه خانوادگی پرفشاری خون نیز دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی‌داری نداشتند. به طوری که ۶ زن (۶/۷٪) از زنان گروه مورد و ۹ زن (۱۰٪) از زنان گروه شاهد دارای سابقه پره‌اکلامپسی یا فشار خون بالا در بارداری، در حاملگی‌های قبلی خود بودند که آزمون آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه نشان نداد ($P>0/05$). بقیه زنان، افرادی بودند که سابقه پره‌اکلامپسی و یا فشار خون بالا را در بارداری قبلی خود ذکر نمی‌کردند و یا زنان باردار شکم اول بودند. به علاوه، ۲۶ زن (۲۸/۹٪) از زنان گروه مورد و ۲۳ زن (۲۵/۶٪) از زنان گروه شاهد دارای سابقه خانوادگی فشار خون بالا بودند که از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ($P>0/05$).

جدول ۲) سن بارداری و نوع زایمان افراد بر حسب گروه‌های مورد بررسی

مشخصات	گروه	مورد	شاهد	آزمون آماری
سن بارداری در زمان زایمان (هفته)؛ Mean±SD	۳۷/۳±۲/۶	۳۸/۷±۱/۳	t test; P<0.01	
نوع زایمان فعلی؛ تعداد(%)	واژینال	۵۳(۵۸)	۷۶(۸۴/۴)	Chi Square; p<0.01
	سزارین	۳۷(۴۲)	۱۴(۱۵/۶)	
وزن نوزاد (گرم)؛ Mean±SD	۳۹۳۰±۶۹۰	۳۳۳۰±۴۲۰	t test; P<0.01	

سردردهای میگرنی در افراد مبتلا به اختلالات فشارخون حاملگی ۲/۸۷ برابر افراد گروه شاهد بود (P=۰/۰۴، نسبت شانس= ۲/۸۷). در جدول ۳، دو گروه مورد و شاهد از نظر ابتلا به میگرن با هم مقایسه شده‌اند.

تعداد مبتلایان به میگرن به طور قابل توجهی در گروه مبتلا به اختلالات فشارخون حاملگی بیشتر از گروه شاهد بود (۱۳ نفر (۱۴/۴٪) در گروه مورد در مقابل ۵ نفر (۵/۶٪) در گروه شاهد). این پژوهش نشان داد که سابقه سردردهای میگرنی با بروز اختلالات فشارخون حاملگی رابطه دارد به طوری که سابقه

جدول ۳) توزیع زنان مورد بررسی بر حسب اختلالات فشارخون حاملگی به تفکیک ابتلا به میگرن

میگرن	فشارخون حاملگی	مورد	شاهد	آزمون آماری
سابقه میگرن	۱۳ (۱۴/۴)	۵ (۵/۶)		
عدم سابقه میگرن	۷۷ (۸۵/۶)	۸۵ (۹۴/۴)	OR=۲/۸ و P<۰/۰۵	
کل	۹۰ (۱۰۰)	۹۰ (۱۰۰)		

پره‌اکلامپسی را مورد بررسی قرار داده‌اند، ارتباط مثبت بین آنها را نشان داده اند (۱۴).

در این مطالعه مشخص شد که سابقه سردردهای میگرنی با بروز اختلالات فشارخون حاملگی ارتباط دارد. اگر چه مکانیسم اولیه این دو بیماری به صورت ضعیف شناخته شده است ولی مشخص شده که افزایش واکنش پذیری عروق و آسیب اندوتلیال همراه با تجمع پلاکتی و افزایش انقباض عروقی که در بیماران پره‌اکلامپسی دیده می‌شود مشخصه تیپیک بیماران میگرنی نیز می‌باشد (۹). تغییر در واکنش‌پذیری و پاسخ التهابی عروق در هر دو بیماری می‌تواند تحت تاثیر عدم توازن استروژن و پروژسترون باشد. نشان داده شده است که استروژن موجب گشاد شدن و سرکوب پاسخ التهابی مویرگ‌های مغزی می‌شود؛ در حالی که پروژسترون موجب تقویت پاسخ التهابی می‌شود که مکانیسم اثر هر دوی آنها از طریق فاکتورهای اندوتلیال ذکر شده است (۱۵ و ۱۴). شیوع سه برابری میگرن در زنان نسبت به مردان و افزایش شیوع میگرن در سال‌های باروری زنان نشان‌دهنده ارتباط میگرن با تغییرات دوره‌ای استروژن و پروژسترون در زنان است (۱۷).

بحث

نتایج این مطالعه مشابه با نتایج مطالعه فاشی نتی و همکاران است که در سال ۲۰۰۶ انجام شد و مشخص شد که سابقه سردردهای میگرنی بدون اورا در گروه مبتلا به پره‌اکلامپسی بیش از گروه شاهد است (۹). در مطالعه‌ای که توسط مارکس و همکاران در واشنگتن انجام شد، نتایج مشابه به دست آمد (۱۰). در مقابل در مطالعه‌ای که توسط وین اسکات و همکاران در لندن انجام شد، شیوع پره‌اکلامپسی در گروه مبتلا به میگرن و غیر مبتلا مشابه بود (۱۱). در مطالعات فوق تعیین وجود میگرن بر اساس گزارش خود بیمار بوده است در حالی که ممکن است افرادی مبتلا به میگرن باشند و تشخیص داده نشده باشند. در این پژوهش در صورتی که فرد بر طبق معیارهای بین‌المللی سردرد، مبتلا به میگرن بود، برای تشخیص قطعی به پزشک متخصص مغز و اعصاب ارجاع داده می‌شد. در این مطالعه نیز تعیین فشارخون مزمن در بیماران همانند مطالعات فوق بر اساس کارت مراقبت‌های پره‌ناتال مادر بوده است. هشت مطالعه از ده مطالعه‌ای که ارتباط میگرن و

رحمی در این بیماران است (۳۰). در مطالعه فاشی‌نتی و همکاران هم سن حاملگی و وزن هنگام تولد نوزاد در گروه مورد کمتر از گروه شاهد بوده است (۸).

میزان زایمان سزارین هم در گروه مبتلا به اختلالات فشارخون حاملگی بیشتر از گروه شاهد بوده است. اختلالات فشارخون حاملگی میزان سزارین را افزایش می‌دهند که این مسئله خطرات مورتالیتی و موربیدیتی بعدی را افزایش خواهد داد.

اگرچه این مطالعه و مطالعات قبلی فراوان تر بودن پره‌اکلامپسی را در افراد با سابقه میگرن نشان داد، اما به نظر می‌رسد که مطالعات آینده‌نگر و اپیدمیولوژیک وسیع‌تر و دقیق‌تری لازم است تا میگرن به عنوان عامل خطر برای بروز پره‌اکلامپسی معرفی شود (۳۱ و ۱۴). در ضمن رابطه بین میگرن و پره‌اکلامپسی می‌تواند کلیدی برای کشف علل ناشناخته این دو بیماری باشد. پیشنهاد می‌شود مطالعاتی در زمینه بررسی مکانیسم‌های مشابه دو بیماری پره‌اکلامپسی و میگرن انجام شود.

لازم به ذکر است که یکی از محدودیت‌هایی که در این پژوهش می‌تواند مطرح باشد، این است که زنانی که به واسطه پره‌اکلامپسی سردرد دارند، ممکن است سردردهای میگرنی خود را بیشتر به یاد آورده باشند.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از پرسنل محترم بیمارستان‌هایی که در انجام این پژوهش همکاری صمیمانه داشتند، سپاسگزاری می‌شود.

بهبود سردردهای میگرنی با بارداری به خصوص در زنان میگرنی بدون اورای وابسته به سیکل قاعدگی، به فقدان نوسانات این هورمون‌ها در دوران بارداری نسبت داده می‌شود (۱۸).

به نظر می‌رسد که مکانیسم‌ها و فاکتورهای مشترک در هر دو بیماری دخیل باشند؛ به طوری که در سردردهای خوشه‌ای و میگرن، سطح ملاتونین به علت اثرات ضد التهابی آن افزایش پیدا می‌کند (۱۹ و ۲۰). به طرز مشابه مشخص شده است که اثر آنتی‌اکسیدان ملاتونین باعث مهار عمل وازواسپاسم، که مکانیسم اصلی پره‌اکلامپسی است، می‌شود و سطح ملاتونین در بیماران پره‌اکلامپتیک نیز بالاتر از زنان حامله طبیعی است (۲۱). علاوه بر این سطوح غیر طبیعی سایتوکاین‌ها و اندوتلین‌ها هم در این دو بیماری گزارش شده است (۲۲ و ۲۳). شواهد نشان می‌دهد که میزان اندوتلین ۱ و آنژیوتانسین ۲ در بیماران پره‌اکلامپتیک بالاتر از حد طبیعی است (۲۴). مشخص شده که ممکن است اندوتلین‌ها به عنوان یک مدیاتور در فاز انقباض عروقی میگرن مؤثر باشند (۲۵). بیماران میگرنی و بیماران مبتلا به اختلالات فشارخون حاملگی از نظر تأثیر داروها در درمان آنها هم تا حدودی مشابه هستند؛ مثلاً سولفات منیزیم، ناپروکسن سدیم و آسپیرین در بهبود علایم هر دو بیماری مؤثر هستند (۲۸-۲۶).

در این مطالعه سن حاملگی و وزن تولد در گروه مورد کمتر از گروه شاهد بود. زایمان، در موارد پره‌اکلامپسی شدید زودتر از موعد انجام می‌شود (۲۹). به علاوه، طولانی‌کردن بارداری برای مادر خطرناک بوده و فواید اندکی برای جنین دارد (۱) که این مسئله یکی از علل سن حاملگی پایین‌تر در گروه مورد می‌باشد. انقباض عروقی جفت علت محدودیت رشد داخل

REFERENCES

1. Scott JR. Danforth's obstetrics & gynecology. Philadelphia: Lippincott and Williams and Wilkins; 2003.
2. Cunningham F, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap L, Wenstrom KD. Williams obstetrics. USA: Mc Graw Hill; 2005.
3. Yucesoy G, Ozkan S, Bodur H, Tan T, Caliskan E, Vural B, et al. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorder of pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2005; 273(1):43-49.
4. Wong D, Perry SH. Maternal child nursing care. USA: Mosby; 2006
5. Adeney KL, Williams MA, Miller RS, Frederick IO, Sorensen T, Luthy DA. Risk of preeclampsia in relation to maternal history of migraine headache. J Matern Fetal Neonatal Med 2005; 18(3):167-172.
6. Moore M, Redman CW. Case control study of severe preeclampsia of early onset. British Med J 1983; 287(27):580-583.
7. Banhidly F, Acs N, Horvathpuho E, Czeizel AE. Pregnancy complicated and delivery outcome pregnant women with severe migraine. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007; 39(5):390-7.
8. Facchinetti F, Allais G, Amico RD, Benedetto C, Volpe A. The relationship between headache and preeclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 121(2):143-148.

9. Kasper DL. Harrison's, principle of internal medicine. New York: Mcgraw – Hill publishing; 2005.
10. Marcoux S, Berube S, Brisson J, Fabia J. History of migraine and risk of pregnancy-induced hypertension. *Epidemiol* 1992; 3(1):53-6.
11. Wainscott G, Sullivan FM, Volans GN, Wilkinson M. The outcome of pregnancy in women suffering from migraine. *Postgrad Med J* 1978; 54(628):98-102.
12. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1–22.
13. Bradley WG. *Neurology in Clinical Practice*. 4th ed. Philadelphia: Butterworth- Heinemann; 2004.
14. Adeney K L, Williams MA. Migraine Headaches and Preeclampsia: An Epidemiologic Review. *Headache* 2006;46:794-803.
15. Krause DN, Duckles SP, Pelligrino DA. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *J Appl Physiol* 2006;101(4):1252-61.
16. Gupta S. Vascular pharmacology of migraine and preeclampsia: problems of fair sex. Thesis to obtain the degree of Doctor from the Erasmus university Rotterdam by command of the prof. SWJ Lamberts; 2006 . Available at: URL: <http://www.erasmusmc.nl/47752/51019/385739/408970/table?version=1> OR: URL: http://publishing.eur.nl/ir/repub/asset/7998/060927_Gupta,%20Saurabh.pdf
17. Lipton RB, Scher AI, Kolodner K, Liberman J, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine in the United States: Epidemiology and patterns of health care use. *Neurology*.2002;58:885-894.
18. Silberstein SD. Migraine and women: The link between headache and hormones. *Postgrad Med* 1995;97:147–53.
19. Peres MF. Melatonin, the pineal gland and their implications for headache disorders. *Cephalalgia* 2005; 25(6):403-11.
20. Vogler B, Rapoport AM, Tepper SJ, Sheftell F, Bigal ME. Role of melatonin in the pathophysiology of migraine: implication for treatment. *CNS Drugs* 2006;20(5)343-50.
21. Okatani Y, Wakatsuki A, Watanabek I, Kenoue N, Fukaya T. Melatonin inhibits vasospastic action of oxidized low-density lipoprotein in human umbilical arteries. *J Pineal Res* 2000;29(2):74-80.
22. Peterlin BL, Bigal ME, Tepper SJ, Urakazem, Sheftell FD, Rapoport AM et al. Migraine and adiponectin. *Cephalalgia* 2007;27(5):435-46.
23. Mansouri R, Akbari F, Vodigani F, Mahboudi F, Kalantar F, Mirahmadian M. Serum cytokines profiles in Iranian patients with preeclampsia. *Iran J Immunol* 2007;4(3):176-85.
24. Ariza AC, Bobadilla NA, Halhali A. Endothelin and angiotensin in preeclampsia. *Rev Invest Clin* 2007;59(1):48-56.
25. Kallela M, Farkkila M, Saijonmaa O, Fvhrquist F. Endotelin in migraine patients. *Cephalalgia* 1998;18(6):329-32.
26. Mauskop A, Altura BM. Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraines. *Clin Neurosci* 1998 ;5(1):24-7.
27. Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous magnesium sulphate in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura. *Cephalalgia* 2002;22(5):345-53.
28. Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, Altura BM, Intravenous magnesium sulfate rapidly alleviates headache of various types. *Headache* 1996; 36(3)154-60.
29. Sibai BM. Preeclampsia as a cause of preterm and late preterm (near-term) births. *Semin Perinatol* 2006;30(1):16-9.
30. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B (Eds.). *High Risk Pregnancy Management Options*. 2nd ed. London: W.B. Saunders Publishing; 2000.
31. Allais G, Castagnoli Gabellari I, Airola G, Schiapparelli P, Terzi MG, Mana O, et al. Is migraine a risk factor in pregnancy? *Neurol Sci* 2007;28:S184–S187.