

HİPEREMEZİS GRAVİDARUM. GERÇEK HİPERTİROİDİZM Mİ, GEÇİCİ HİPERTİROİDİZM Mİ?

HYPEREMESIS GRAVIDARUM: IS IT ACTUAL HYPERTHYROIDISM OTHERWISE TRANSIENT HYPERTHYROIDISM?

Uğur ATMACA¹, Mehmet Aral ATALAY², Bilhan SIDAL³, Uğur ATES³

¹ Özel Sandeva Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Merkezi, Sandıklı, AFYON

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, BURSA

³ Bezmi-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İSTANBUL

Geliş Tarihi:01.11.2012

Kabul Tarihi:12.11.2012

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, hiperemesis gravidarum (HG) etiolojisinde tiroid hormonlarının etkilerini araştırmaktır.

Gereçler ve Yöntem: Mayıs 2008 - Aralık 2011 tarihleri arasında gebeliklerinin birinci trimesterinde HG tanısıyla takip edilen ve yatarak tedavi başlanan 55 hasta ile herhangi bir yakınması olmayan 64 sağlıklı gebenin serumlarında tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeyleri 3. jenerasyon enzyime linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle, serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçülmüştür.

Bulgular: HG grubunda hastaneye yatış esnasında alınan ortalama serum TSH düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük, ortalama sT4 düzeyi ise daha yüksek bulundu. Her iki değer de istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p=0.020$, $p=0.007$). Ancak, HG grubunda tedavi öncesi ortalama serum sT3 değeri ile kontrol grubu ortalama sT3 değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.064$). HG grubunda, tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler karşılaştırıldığında, sadece serum sT4 düzeylerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.019$). Bununla beraber, HG grubunda tedavi sonrası ölçülen TSH, sT3 ve sT4 değerleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı.

Sonuçlar: HG tanısı konulan hastalarda, tedavi öncesi saptanan biyokimyasal hipertiroidizmin konvansiyonel destekleyici tedaviye cevap verdiği, tedavi ile hastaların hormonal değerlerinde normale dönüş olduğu be-

lirlendi. Tiroid baskılayıcı tedaviye ihtiyaç göstermemesi, gerçek hipertiroidizmden farklı olarak sT4 yüksekliğinin ön planda olması hiperemesis gravidarumda geçici hipertiroidizmin mevcut olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, hiperemesis gravidarum, tiroid, hormon, serbest T3, serbest T4, TSH.

Abstract

Aim: To investigate the influence of thyroid hormones in etiology of hyperemesis gravidarum (HG).

Materials and Method: Serum thyroid stimulating hormone (TSH) levels were measured via third generation enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method, whereas free T3 (sT3) and Free T4 (sT4) measurements were sorted with ELISA method in 55 patients with HG and 64 control individuals in their first trimester of pregnancy between May 2008 and December 2011.

Results: Mean TSH level was found to decrease and mean sT4 level was found to elevate in pre-treatment serum samples of HG group when compared to the control group. Both differences were statistically significant ($p=0.020$ and $p=0.007$, respectively). However, there was not a statistical difference in mean sT3 level between pre-treatment serum samples of HG and control groups ($p=0.064$). When pre- and post-treatment values in HG group were compared, solely the difference in serum sT4 levels was found statistically significant ($p=0.019$). Post-treatment measurements of TSH, sT3 and sT4 in HG group were not statistically different than the control group.

Conclusion: Hyperthyroidism which is demonstrated biochemically before the pre-treatment responded to conventional supportive treatment in patients diagnosed as HG. With supportive treatment hormonal profile of the patients returned to normal values. As thyroid suppressive treatment was not needed, and sT4 elevation stood

out in relief apart from actual hyperthyroidism, it is demonstrated that transient hyperthyroidism was the case in patients with HG rather than the actual hyperthyroidism.

Keywords: Pregnancy, hyperemesis gravidarum, thyroid, hormone, free T3, free T4, TSH.

Giriş

Birinci trimesterde gebelerde bulantı ve kusma oldukça sık görülen yakınmalardır. Yaklaşık gebelerin %50-60'ında bu yakınmalar gözlenmiştir. Mide bulantıları ve kusma şikayetleri, sabah hastalığı (morning sickness) gibi basit bir şekilde olabildiği gibi, hiperemesis gravidarumun (HG) orta ya da ağır formları şeklinde de olabilir (1-3). HG'da etioloji tam olarak bilinmemektedir. Fakat hormonal, metabolik, nörotik ve psikosomatik bozukluklar ile allerjen faktörlerin etkisi olduğu düşünülmektedir. Neden gebeliklerin %10'unda daha ağır seyrettiği veya neden aynı bireyin farklı gebeliklerinde aynı şekilde olmadığı tam olarak açıklanamamıştır.

Hiperemesisli hastalarda, taşikardi, bulantı, kusma, halsizlik gibi nonspesifik hipertiroidizm semptomları sıklıkla görülmektedir. HG tanısı konulan hastalarla yapılan çalışmalarda hipertiroidizm varlığı gösterilmiştir (4-10).

Tiroid bezinde, gebeliğin metabolik gereksinimlerine yanıt olarak bazal metabolizma, iyot alımı, hiperplazi ve artmış damarlanmaya bağlı olarak büyüme ve aktivitesinde artış olmaktadır (7, 8, 10). Tiroid aktivitesindeki artıştan plasentanın salgıladığı tirotropik maddeler de kısmen sorumlu tutulmaktadır. Bunlar, koryonik tirotropin ve koryonik gonadotropinin (HCG) tirotropik etkisidir (11-12). Ancak gebe bir kadın normal TSH, serbest T4 (sT4) ve serbest T3 (sT3) düzeyleri ile ötiroiddir (8, 10). Gebelikte artan tiroid aktivitesi östrojene yanıt olarak dolaşımdaki tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) düzeylerinin anlamlı bir artışı ile karşılaşılır; sonuç olarak tiroid hormonunun bağlı olan kısmının artması ile yeni bir denge oluşur. Bununla birlikte gebeliğin seyriindeki hormonal değişikliklerle birlikte tiroid bezinin fizyolojisi de değişir. Bu çalışmada hiperemesis gravidarumlu hastalarda tiroid hormonlarının etkilerini ve birbirleriyle olan etkileşimlerini araştırılması planlanmıştır.

Gereçler ve Yöntem

Bu çalışmaya, Mayıs 2008 - Aralık 2011 tarihleri arasında HG tanısı alan ve yatırılarak tedavi edilen, tekil gebeliği bulunan 55 hasta dahil edildi. Aynı tarihlerde kadın doğum polikliniğimize başvuran gebeliğin birinci trimesterinde herhangi bir yakınması olmayan 64 sağlıklı gebe ise kont-

rol gurubunu oluşturdu. HG tanısı için kriterler, hastanın günde üç defadan fazla kusması olması, gebelik başlangıcındaki kilosunun %5'den fazlasını kaybetmesi ve rastgele alınan en az 2 idrar örneğinde +3 ketonüri saptanması olarak kabul edildi. Öyküsünde karaciğer, gastrointestinal, tiroid hastalığı (Aşıkır hipotiroidi, nodüler hipertiroidi, Hashimoto tiroiditi, Graves' hastalığı) bulunan veya üst batin ultrasonografisi, tiroid ultrasonografisi ve karaciğer fonksiyon testlerinde bunlara yönelik deliller bulunan gebeler çalışmaya alınmadı. Bulantı ve kusmaya sebep olan diğer hastalıklar, psikosomatik bozuklukları olan hastalar çalışmadan dışlandı. HG olgularında ve normal gebelerde ayrıntılı anamnez ve fizik muayene yapıldı. Katılımcılardan çalışmaya katılmak için yazılı onam alındı. Hastaların ve kontrol grubunun gebelik haftaları son adet tarihi ve transvajinal ultrasonografi ile belirlendi. Son adet tarihini kesin bilmeyen hasta ve kontrol grubunda erken transvajinal ultrasonografi ile belirlenen gebelik haftası esas alındı.

Hastalardan serum sT3, sT4 ve TSH düzeylerini ölçmek için yatış öncesinde bir kez ve kusma yakınmalarının kesilmesi ile beraber mide bulantısı şikayetinin günde 3 kez den az hissedildiği ve tam idrar tahlilinde ketonürinin negatif saptandığı günün ertesi günü bir kez olmak üzere toplam 2 kez sabah aç karnına 5 ml periferik venöz kan alındı. Gestasyonel haftası eşleştirilmiş kontrol grubundaki sağlıklı gebelerden aynı tetkikler sabah aç karnına olmak üzere 1 kez elde edildi. Yatırılan hastalara yatışlarını takiben intravenöz sıvı replasmanı yapıldı. Ağızdan gıda alımı kısıtlandı. Tedaviye antiemetik (metoklopramid 5 mg ampul, günde 3 kez) ve antihistaminik (meklizin 25 mg tablet, günde 2 kez) ilaçlar ve Wernicke encefalopatisini önlemek için vitamin B6 eklendi. Hastaların mide bulantısı ve kusma şikayetleri azaldıkça intravenöz sıvı replasmanı ile beraber hastalara sık aralıklarla ve asgari miktarda oral gıda alımı başlandı. Kusma yakınması tamamen kaybolan ve mide bulantısı 3 kez/gün'den az olan ve tam idrar tahlilinde keton negatif saptanan hastalar taburcu edildi.

Serum sT3 ve sT4 düzeylerinin ölçümü için Immulite® 2000 xpi Immunoassay System'de (Siemens AG, Erlangen, Germany) her biri için ayrı enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kitler kullanıldı. Serum TSH

seviyelerinin ölçümü için Immulite® 2000 third generation TSH ELISA kit kullanıldı. Üretici firma tarafından belirlenen sT3 için 1.8-4.2 pg/ml, sT4 için 0.8-1.9 ng/dl ve TSH için 0.4-4 mIU/ml değerleri referans değerler olarak alındı.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS for Windows 16.0 istatistiksel paket programı ile yapıldı. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırmalarında örneklem grubunun dağılımına göre student's t-testi veya mann whitney-u testi; kategorik değişkenlerin karşılaştırmalarında Ki kare testi kullanıldı. Korelasyonlar pearson yöntemi ile yapıldı. Hasta ve kontrol gruplarına ait sT3, sT4 ve TSH parametrelerinin karşılaştırılmasında, yaş, gebelik haftası ve BMI değişkenlerinin beklenmedik etkisi olabileceği nedeniyle kovaryans analizi uygulandı. $P < 0.05$ istatistiksel anlamlılık derecesi olarak kabul edildi.

Bulgular

HG ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. HG grubunda bulunan hastaların yaşları 18 ile 36 arasında değişmekte ve ortalama yaş 26.54 ± 4.64 idi. Kontrol grubunun yaşları 19 ile 37 arasında değişmekte ve ortalaması 28.18 ± 4.88 idi. HG ve kontrol grubu arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi. Her iki grup kıyaslandığında kilo, boy, BMI, gravide, parite, abort ve gebelik haftası açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1).

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunda yaş, boy, kilo, BMI, gravida, parite, abort ve gebelik haftası ortalamalarının karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=55)	Kontrol Grubu (n=64)	p
Yaş (yıl)	26.54±4.64	28.18±4.88	0.183
Ağırlık (kg)	56.79±10.25	61.59±11.60	0.093
Boy cm)	157.68±6.57	158.91±7.28	0.490
BMI (kg/m ²)	22.76±3.31	24.34±4.06	0.102
Gravida	2.79±1.55	2.85±1.42	0.857
Parite	1.21±1.07	1.32±1.09	0.757
Abort	0.32±0.67	0.50±0.75	0.215
Gebelik haftası (hafta)	9.18±1.93	6.96±1.04	0.403

Değerler ortalama ± standart sapma (SD) olarak verilmiştir.

HG grubunda 55 hastanın 37'sinde (%67.3) TSH düzeyi referans değerden düşük, 21 hastada (%38.2) sT3 düzeyi referans değerden yüksek ve 16 hastada sT4 düzeyi (%29.1) referans değerden yüksek bulundu. HG olgularının tedavi öncesi TSH, sT3 ve sT4 değerleri ile kontrol grubunun istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 2'de verilmiştir. Hasta grubunda tedavi öncesi dönemde TSH dü-

zeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük, sT4 değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı (Sırasıyla, $p=0.020$, $p=0.007$). Ancak, her iki grup arasında ortalama sT3 düzeylerinin farkı istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0.064$).

Tablo 2: Hasta grubunda tedavi öncesi sT3, sT4 ve TSH değerleri ile kontrol grubundaki değerlerin karşılaştırılması

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
TSH	0.55±0.88	1.03±0.68	0.020
sT3	4.41±1.31	3.84±0.60	0.064
sT4	1.72±0.53	1.38±0.20	0.007

Değerler ortalama ± standart sapma (SD) olarak verilmiştir.

Tablo 3: Hasta Grubunda sT3, sT4 ve TSH düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası arasındaki değişimi

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
TSH	0.55±0.88	0.62±1.02	0.144
sT3	4.41±1.31	3.95±1.26	0.065
sT4	1.72±0.53	1.56±0.59	0.019

Değerler ortalama ± standart sapma (SD) olarak verilmiştir.

Tablo 4: Hasta grubunda tedavi sonrası sT3, sT4 ve TSH değerleri ile kontrol grubundaki değerlerin karşılaştırılması

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
TSH	0.62±1.02	1.03±0.68	0.068
sT3	3.95±1.26	3.84±0.60	0.420
sT4	1.56±0.59	1.38±0.20	0.671

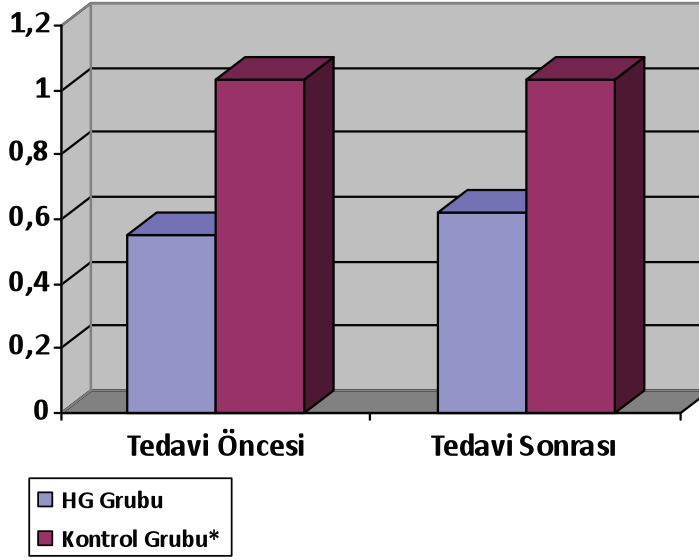
Değerler ortalama ± standart sapma (SD) olarak verilmiştir.

HG tanısı konulan ve tedavi amacıyla hastaneye yatırılan hastaların ortalama yatış süresi 6.96 ± 1.04 gün olarak bulundu. Araştırma grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası sT4 değerleri karşılaştırıldığında, ortalama değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.019$). Bununla birlikte tedavi öncesi ve tedavi sonrası TSH ölçümlerinin ortalaması arasında istatistiksel fark bulunmazken, sT3 değerleri arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0.065$). Hasta grubunun tedavi sonrasındaki TSH, sT3 ve sT4 değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında, her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadığı belirlendi (Tablo 3-grafik 1).

HG grubunda yapılan korelasyon analizinde, TSH, sT3 ve sT4 ile yaş, kilo, BMI ve gebelik haftası arasında korelasyon saptanmadı. Kontrol grubunda, sT4 ile yaş arasında orta derecede kuvvetli, pozitif, doğrusal bir korelasyon saptandı (Tablo 4 - grafik 2). Yaşın etkisini elimine etmek için kovaryans analizi yapıldığında, kontrol grubu ile

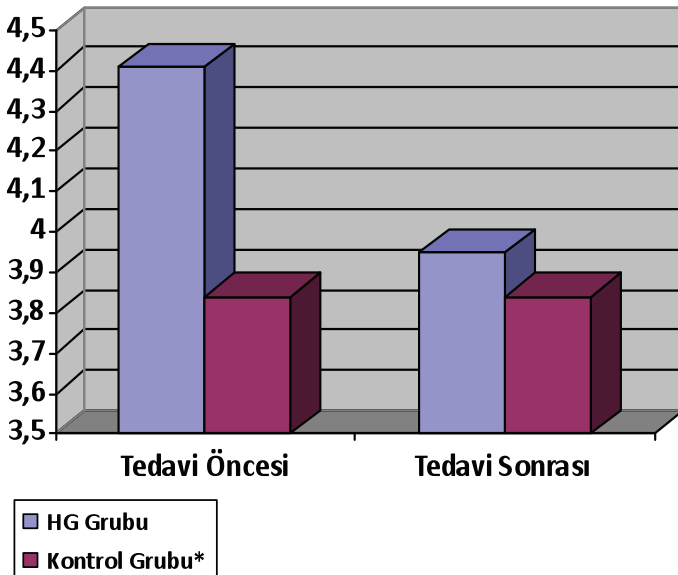
HG grubunun tedavi öncesi sT4 düzeylerinin farkı istatistiksel olarak yine anlamlı bulundu ($p=0.013$, data gösterilmemektedir).

Grafik 1: Hasta ve kontrol gruplarında TSH değerlerinin grafiksel gösterimi.



TBG: Tiroksin bağlayıcı globülin; ST3: serbest L-triiodotironin; ST4: serbest L-tiroksin

Grafik 2:Hasta grubu ile kontrol grubunda sT3 değerlerinin grafiksel gösterimi



HG: Hiperemesis Gravidarum; *Kontrol grubunda tek sefer örnekleme yapılmıştır.

Tartışma

HG'da olayı başlatan mekanizma veya mekanizmalar bilinmemekle birlikte pek çok endokrin ve metabolik bozukluklar araştırma konusu olmuştur (6, 10, 13-16). Çeşitli ya-

ynlarda, hiperemesisli hastalarda hipertiroidizm tablosunun mevcut olduğu bildirilmiştir (14, 15).

Bu çalışmada amacımız hiperemesisli hastalar ile kontrol grubundaki gebelerde serum TSH, sT3 ve sT4 değerlerini karşılaştırmak, hiperemesisli hastalarda hipertiroidizm tablosunun oluşup oluşmadığını araştırmak, mevcut hipertiroidizm varlığında tiroid hormonlarının dağılımını araştırmak ve bu hormonların hiperemesis gravidarumdaki etkinlik derecelerini göstermek ve kıyaslamaktır. Bouillon ve arkadaşları 33 hiperemesis gravidarumlu hasta grubunda yaptıkları çalışmada 25 hastada sT4 seviyelerinin yüksek olduğunu görmüşler (%73), %32'sinde ise sT3'ü yüksek bulmuşlardır. TRH enjeksiyonundan sonra TSH cevabının olmadığını görmüşlerdir. HG tanılı hastalarda konservatif tedavi ile hipertiroksinemi birkaç hafta içinde normale dönmüş ve gebeliğin ilerleyen haftalarında da normal sınırlar içerisinde seyretmiştir (7). Benzer bir çalışmada Goodwin ve arkadaşları, HG grubunda kontrol grubuna göre TSH'da %60 oranında supresyon, sT4'de %46 oranında artış, sT3'de %12 oranında artış saptamışlardır (4). Araştırmacılar, hiçbir hastada guatr ve hipertiroidizmin klinik semptomlarını gözlemediklerini bildirmişlerdir.

Swaminathan ve arkadaşlarının 71 hiperemesis gravidarumlu hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların 1/3'ünde sT4'ü, 1/5'inde sT3'ü yüksek bulmuşlardır (17). Araştırmacılar, ayrıca tiroid hormonları yüksek olan grupta HCG seviyelerinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Hastalarımızda hipertiroidizmin non spesifik bulguları (kusma, kilo kaybı vb.) gözlenmekle beraber, tirotoksikozun belirgin klinik ve spesifik bulgularına rastlanmadı. Hiperemesis gravidarum tanısıyla yatırdığımız 2 hastamızda belirgin guatr saptanmıştı. Bu iki hastada hipertiroidinin klinik ve laboratuvar bulguların tespit edilince çalışma kapsamına alınmadı. Araştırma grubunda tedavi öncesi sT4 ve sT3 düzeylerinde yükselme, TSH düzeylerinde azalma tespit edildi. Bu bulgularla, araştırma grubunda biyokimyasal hipertiroidizm tablosu saptandı. Bulgularımız literatürle uyumlu idi (4, 10, 17). Hastalarda destekleyici tedaviyle TSH supresyonun düzeldiğini, sT4 düzeylerinin düştüğünü tespit ettik. Yani hastalarda geçici bir biyokimyasal hipertiroidizm oluştuğu ve bunun semptomatik tedaviyle ötiroid bir hal aldığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, sT4 açısından kontrol grubunda yaşla ilgili orta derecede kuvvetli korelasyon saptandığından, yaşın etkisini elimine etmek için yaş kovaryabl olarak aldığımızda bu sonuç yine değişmemiştir.

Hiperemesis gravidarumda görülen hipertiroksine-mi durumunun geçici bir olay mı olduğu yoksa hiperemesis- li hastaların gerçek hipertiroidizm olgusu mu oldukları tartışma konusudur. Gerçek hipertiroidizmde genellikle sT3 ve sT4 birlikte yükselir. Fakat sT3'deki yükseliş daha belirgindir. Zira hipertiroidideki klinik semptomlardan hücre düzeyinde esas olarak sT3 sorumludur. Periferde sT4'ün büyük çoğunluğu sT3'e dönüşmektedir (18). Literatürde hiperemesis gravidarumlu hastalarda sT4 yüksekliği ön planda bulunmuştur (4, 5, 9, 10, 19). Hiperemesis gravidarumlu hastalarda sT3'deki artış hızının azlığı muhtemelen hastalığın akut bir patoloji olmasına bağlı olabilir. Çünkü akut hastalık ve malnütrisyonunda sT4'ün sT3'e periferdeki dönüşümü azalmıştır (20, 21). Bizim çalışmamızda sT4 artışı ön planda idi ve literatürle uyumlu bulundu (20, 21). Ayrıca hiperemesis gravidarumlu hastalarda belirgin hipertiroidi bulgularının görülmemesinin nedeni sT3 düzeyinin görece düşüklüğüne, açlık durumlarında tiroid hormon reseptörü konsantrasyonlarının azalmasına bağlı olabilir (22).

Araştırma grubumuzdaki hiperemesisli hastalar tedavi öncesi ve sonrası hormon değerleri açısından kıyaslandığında, tedavi öncesi biyokimyasal hipertiroidizmin klasik tedaviye cevap verdiğini ve hastaların hormonal değerlerinde normal değerlere dönüş olduğunu tespit ettik. Literatürde de hiperemesis gravidarumlu hastalarda klasik tedavi ile tirotoksikozlu hastalar da dahil olmak üzere, biyokimyasal hipertiroksinemide normal değerlere dönüş izlenmektedir (7, 22). Ayrıca hiperemesis gravidarumlu hastalarda antitiroid medikasyona genellikle ihtiyaç duyulmaması bu hastalardaki hipertiroksineminin gerçek hipertiroidizmden farklı bir tablo olduğu görüşünü destekler. Bu çalışmada, TBG ve seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeylerinin ölçülmemesi açılımımızın zayıf kısmını oluşturmaktadır.

Sonuç

HG grubunda tedavi öncesinde biyokimyasal bir hipertiroidizm tablosunun geliştiği ve tedavi sonrası değerlerinin kontrol grubuyla kıyaslandığında tiroid hormonları yönünden anlamlı bir fark bulunmadığı, HG hastalarında sadece semptomatik tedavi ile biyokimyasal hipertiroidizmin hızla düzeldiği gözlemlenmiştir. Antitiroid medikasyona ihtiyaç göstermemesi ve klasik hiperemesis gravidarum tedavisi ile hipertiroidin klinik ve biyokimyasal değerlerinde normale doğru bir eğilim olması, ayrıca gerçek hipertiroidizmden farklı olarak sT4 yüksekliğinin ön planda olması hiperemesis gravidarumdaki geçici hipertiroidizmin önemli ayırıcı noktaları olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kaynaklar

1. Abell TL, Riely CA: Hyperemesis gravidarum. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21:835-49.

2. Deutsch JA: Pregnancy sickness as an adaptation to concealed ovulation. *Riv Biol* 1994;87(2-3):277-95.
3. Chitra S, Lath KV: Wernicke's encephalopathy with visual loss in a patient with hyperemesis gravidarum. *J Assoc Physicians India* 2012;60:53-6.
4. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH: Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: Clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:648-52.
5. Albaar MT, Adam JM: Gestational transient thyrotoxicosis. *Acta Med Indones* 2009;41:99-104.
6. Lao TT, Chin RKH, Chang AM: The outcome of hyperemetic pregnancies complicated by transient hyperthyroidism. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1987;27:99-101.
7. Bouillon R, Naesens M, Van Assche FA, De Keyser L, De Moor P, Renaer M, De Vos P, De Roo M: Thyroid function in patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:922-6.
8. Lazarus JH: Hyperthyroidism during pregnancy: etiology, diagnosis and management. *Womens Health (Lond Engl)* 2005;1:97-104.
9. Bober SA, Mc Gill AC, Tunbridge WM: Thyroid function in hyperemesis gravidarum. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986;111:404-10.
10. Leunen M, Velkeniers B, Verlaenen H: Is there a relationship between hyperemesis gravidarum and hyperthyroidism? *Acta Clin Belg* 2001;56:78-85.
11. Pekonen F, Alfthan H, Stenman UH, Ylikorkala O: Human chorionic gonadotropin (hCG) and thyroid function in early human pregnancy: circadian variation and evidence for intrinsic thyrotropic activity of HCG. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:853-6.
12. Panesar NS, Li CY, Rogers MS: Are thyroid hormones or HCG responsible for hyperemesis gravidarum? A matched paired study in pregnant Chinese women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:519-24.
13. Furneaux EC, Langley-Evans AJ, Langley-Evans SC: Nausea and vomiting of pregnancy: endocrine basis and contribution to pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:775-82. Review.
14. Navaneethakrishnan R, Lindow SW, Masson EA, Allan B: Recurrent gestational thyrotoxicosis presenting as recurrent hyperemesis gravidarum--report of two cases. *J Obstet Gynaecol* 2004;24:774-5.
15. Rodien P, Jordan N, Lefèvre A, Royer J, Vasseur C, Savagner F, Bourdelot A, Rohmer V: Abnormal stimulation of the thyrotrophin receptor during gestation. *Hum Reprod Update* 2004;10:95-105.
16. Masson GM, Anthony F, Chau E: Serum chorionic gonadotrophin (hCG), schwangerschaftsprotein 1 (SP1), progesterone and oestradiol levels in patients with nausea and vomiting in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:211-5.
17. Swaminathan R, Chin RK, Lao TT, Mak YT, Panesar NS, Cockram CS: Thyroid function in hyperemesis gravidarum. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;120:155-60.

18. Fritz MA, Speroff L: The thyroid gland in pregnancy. In: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Fritz MA, Speroff L, eds. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 20:816-821,2010.
19. Deruelle P, Dufour P, Subtil D, Houfflin- Debarge V, Dherbomez A, Wemeau JL, Puech F: Hyperemesis in the first trimester of pregnancy: role of biological hyperthyroidism and fetal sex. Gynecol Obstet Fertil 2002;30:204-9.
20. Kelly G: Peripheral Metabolism of Thyroid Hormones: A Review. Altern Med Rev 2000;5:306-33.
21. Mebis L, van den Berghe G: The hypothalamus-pituitary-thyroid axis in critical illness. Neth J Med 2009;67:332-40.
22. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. Clin Obstet Gynecol. 1998;41:597-605. Review.

Sorumlu Yazar: *Uz. Dr. Mehmet Aral ATALAY*

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, BURSA

Gsm: 0 (539) 3760024

E-mail: maralatalay@gmail.com