

Thyroid Function and Serum Free BHCG Levels in Hyperemesis Gravidarum

Zoleykha Atarod¹,
Faranak Rahbar¹,
Hamed Roohanizadeh²,
Seyyed Abbas Hashemi³,
Iman Sadeghian³

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, IRAN

² Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, IRAN

³ Faculty of Medicine, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, IRAN

(Received November 21, 2013 ; Accepted April 25, 2013)

Abstract

Background and purpose: Nausea and vomiting are common complaints in early gestation. The most severe form of this disorder is hyperemesis gravidarum (HG), which occurs in 1–2% of pregnancies. Some researches showed that special type of HCG influence TSH receptor increase iodine removal. This process could result in chemical hypothyroid. This study investigated the relationship between beta human chorionic gonadotrophin (BHCG) and thyroid function with HG among pregnant women admitted to Sari Imam Khomeini Hospital.

Materials and methods: This case-control study was performed in 42 patients admitted to for nausea and vomiting whose gestational age was 8-18 weeks. The study was carried out during June 2011 to December 2011. In this research 45 pregnant women enrolled in a control group who were matched for demographic features. The data including demographic features and levels of TSH, T3, FT4 and BHCG was recorded in both groups. It was then analyzed using t-test and chi square test in SPSS.

Results: The mean ages of the participants in control group and experimental group were 25.33 ± 5.9 and 23.17 ± 4.28 , respectively. Significant differences were seen in levels of TSH, FT4, T3, and BHCG between the two groups.

Conclusion: The serum level of BHCG, FT4, and T3 was higher in patients with nausea and vomiting but the level of TSH was lower. There was chemical hypothyroid among the patients but none of the patients had clinical manifestations of hyperthyroidism.

Keywords: BHCG, thyroid function, hyperemesis gravidarum

رابطه عملکرد تیروئید و هورمون گنادوتروپین کوریونی انسانی با استفراغ های شدید حاملگی

زلیخا عطار^۱
فرانک رهبر^۱
حامد روحانی زاده^۲
سیدعباس هاشمی^۳
ایمان صادقیان^۳

چکیده

سابقه و هدف: تهوع و استفراغ حاملگی یکی از مشکلات مهم در علم مامایی است که فرم شدید آن (hyperemesis gravidarum) در ۲ تا ۱ درصد حاملگی ها دیده می شود. طبق برخی مطالعات، به دلیل وجود فرم خاصی از HCG گلیکوزیله (حاوی اسید سیالیک کم تر) که از طریق گیرنده TSH سبب تسریع برداشت ید می شود، هیپرتیروئیدی شیمیایی ایجاد می گردد. این تحقیق جهت بررسی رابطه گنادوتروپین کوریونی انسانی (BHCG) و عملکرد تیروئید با استفراغ های شدید حاملگی در بیماران بستری در بیمارستان امام خمینی ساری انجام شد.

مواد و روش ها: این مطالعه به صورت مورد شاهدهی از آذر ماه ۱۳۸۹ تا خرداد ۱۳۹۰ بر روی ۴۲ بیمار باردار بستری با تشخیص استفراغ شدید حاملگی (استفراغ < ۳ بار در روز، کتون ادراری < ۱+ یا استفراغ خونی) با سن حاملگی ۸-۱۸ هفته و ۴۵ خانم باردار شاهد که از نظر سن حاملگی و پاریتی با گروه مشابه سازی شده بود انجام شد. برخی مشخصات دو گروه شامل سن، تعداد حاملگی، پاریتی، تحصیلات، شغل همسر، سابقه بیماری و... در فرم جمع آوری اطلاعات ثبت گردید و سنجش هورمون های تیروئیدی (TSH, T3, FT4 و BHCG) در دو گروه، توسط یک متخصص انجام شد. تجزیه و تحلیل آماری توسط نرم افزار SPSS و آزمون های آماری کای دو و T-test انجام شد.

یافته ها: میانگین سنی در دو گروه شاهد و مورد به ترتیب ۲۵/۳۳±۵/۹ سال و ۲۳/۱۷±۴/۲۸ سال بود که از نظر آماری بین دو گروه، تفاوت معنی داری وجود نداشت. سن حاملگی اکثریت نمونه های دو گروه ۸-۱۲ هفته بود. دو گروه مورد مطالعه از نظر پاریتی و سن حاملگی تفاوت معنی داری نداشتند ($p > 0/05$). در بررسی سطوح TSH, FT4, T3, BHCG نشان داده شد که در دو گروه، تفاوت آماری معنی داری وجود دارد ($P: 0/0001$).

استنتاج: در بیماران با تشخیص استفراغ شدید حاملگی تیرهای T3, FT4, BHCG به طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل و سطح TSH پایین تر از گروه کنترل بود، ولی با وجود هیپرتیروئیدی بیوشیمیایی هیچ یک از بیماران، علائم بالینی هیپرتیروئیدی را نشان ندادند.

واژه های کلیدی: استفراغ، حاملگی، گنادوتروپین کوریونی انسانی، عملکرد تیروئید

مقدمه

شده و ایجاد اختلالاتی در تغذیه، آب و الکترولیت زن باردار می شود. این مشکل در ۶۰-۸۰ درصد حاملگی ها

تهوع و استفراغ حاملگی یکی از مشکلات مهم در علم مامایی است که سبب بستری شدن مکرر در بیمارستان

E-mail: z.atarod@mazums.ac.ir

مؤلف مسئول: زلیخا عطار - ساری: مرکز آموزشی و درمانی امام خمینی (ره)

۱. گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۹/۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۱/۱۱/۱۴ تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۲/۵

دیده می‌شود. تهوع و استفراغ با شدت متوسط، یک عارضه شایع اوایل حاملگی تا حدود ۱۲ هفته است و در ۵۰ درصد حاملگی‌ها در سه ماهه اول رخ می‌دهد. تهوع و استفراغ در ابتدای روز به مدت ۶ هفته بعد از آخرین پریود می‌باشد و دوره معمول آن ۱۲-۶ هفته است و با سن کمتر مادر، وزن بیشتر، حاملگی اول و شرح حال قبلی استفراغ در مولتی پارها، ارتباط دارد (۱،۲).

Hyperemesis gravidarum (استفراغ شدید حاملگی) شدیدترین فرم این اختلال است و با کاهش وزن، کتونی، کتونوری و کاهش شدید حجم مایعات بدن مشخص می‌شود (۲،۳). به گفته بعضی از منابع، در ۱۰-۳/۳ در هزار حاملگی و در بعضی مطالعات دیگر در ۱/۲ درصد حاملگی‌ها دیده می‌شود (۲). بعضی از مطالعات ذکر می‌کنند که علت آن فرم خاصی از HCG گلیکوزیله (حاوی اسید سیالیک کم‌تر) است که از طریق گیرنده TSH سبب تسریع برداشت ید می‌شود، زیرا مشخص شده HCG خالص استاندارد دارای فعالیت شبیه تیروتروپینی ناچیزی است (۱-۴).

بعضی مطالعات نشان دادند که ارتباط مستقیمی بین سطوح HCG و درجه تهوع و استفراغ وجود دارد. در ۲۶ درصد حاملگی‌های مولار، استفراغ شدید حاملگی وجود دارد که به نظر می‌رسد به دلیل سطح بالای HCG سرم باشد و با توجه به این که در مواردی از مول، حالت هیپرتیروئیدی وجود دارد استفراغ حاملگی را تشدید می‌کند (۵-۲). علت مطرح شده تهوع، احتمالاً ناشی از استروژنی است که مقدار آن به موازات افزایش مقادیر گنادوتروپین، بالا می‌رود (۲). در مطالعات به عمل آمده ارتباط بین استفراغ‌های شدید حاملگی و هیپرتیروئیدی شیمیایی ذکر شده است (سطوح بالای TS4, T3). در مطالعات دیگر سطوح HCG به طور مستقیم با FT4 و غیر مستقیم با TSH ارتباط داشته است (۶). علت این که حاملگی چگونه موجب بروز تهوع و استفراغ می‌شود به طور قطعی حل نشده است ولی ارتباط حقیقی بین سطوح HCG و درجه تهوع و استفراغ مشخص شده

است که هرچه سطح HCG بالاتر باشد میزان تهوع و استفراغ نیز بیش تر است (۷-۴، ۲).

در طول حاملگی تعدیل ایمنی قابل توجهی ایجاد می‌شود و شواهد نشان می‌دهند که ارتباطی بین حاملگی‌های همراه با استفراغ شدید، هیپرتیروئیدی گذرا و سیستم ایمنی وجود دارد. این واقعیت که استفراغ بیش تر در حاملگی‌های اول و خانم‌های جوان تر رخ می‌دهد و اغلب در حاملگی‌های بعدی تکرار می‌شود ممکن است نشان دهنده این مطلب باشد که در بیماران دچار استفراغ شدید حاملگی، به دلیل خاصیت تحریک تیروئیدی ناشی از HCG، سطوح هورمون‌های تیروئیدی افزایش می‌یابد (۸-۴)، در حالی که میزان TSH اختلافات قابل توجهی نداشته است. طبق مطالعات دیگر سطوح هورمون‌های تیروئیدی در بیماران با استفراغ شدید حاملگی و بدون آن تفاوتی نداشته است. هدف از این مطالعه تعیین رابطه بین عملکرد تیروئید و BHCG با استفراغ‌های شدید حاملگی، در بیماران مراجعه کننده به مرکز درمانی امام خمینی ساری از آذر ۸۹ تا خرداد ۹۰ بوده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش مورد شاهی بر روی ۸۷ نفر از زنان باردار واجد شرایط مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی ساری که در بخش مراقبت‌های حاملگی بیمارستان بستری شده بودند انجام شد. شرایط ورود به مطالعه شامل سن حاملگی ۸-۱۸ هفته، حاملگی تک قلویی، استفراغ ≤ 3 بار در روز، استفراغ خونی یا کتونوری ≤ 1 بوده است. ضمناً بیمارانی که دارای سابقه قبلی بیماری‌های تیروئیدی مثل گریوز، تروپوبلاستیک یا حاملگی چند قلویی بودند از مطالعه حذف گردیدند. گروه شاهد شامل ۴۵ خانم باردار مراجعه کننده به درمانگاه مراقبت‌های حاملگی بیمارستان بودند که از نظر سن حاملگی و پاریتی با گروه مورد مشابه سازی شدند و مبتلا به استفراغ شدید حاملگی و سایر

بیماری‌های وابسته نبودند. پس از کسب رضایت از بیمار و همسر وی و تکمیل فرم جمع‌آوری اطلاعات، از هر فرد مراجعه‌کننده ۱۰ سی‌سی نمونه خون گرفته شد که بلافاصله سانتریفوژ گردید، سرم حاصله جدا شد و در دمای ۴۰- درجه سانتی‌گراد فریز گردید. آزمون‌های تیروئیدی (TSH, T3, FT4) در هر دو گروه، توسط یک متخصص در آزمایشگاه فجر ساری انجام شد. آزمون‌های T3, TSH توسط کیت‌های الیزای Radim ساخت کشور ایتالیا و آزمون FT4 توسط کیت الیزای Diagnostic ساخت کشور آلمان انجام شد.

آزمون‌های BHCG توسط روش^۱ و با دستگاه Liason ساخت کشور ایتالیا انجام شد و کلیه آزمایشات با کنترل مثبت و منفی هم‌زمان جهت بررسی صحت انجام گرفت. اطلاعات مربوط به بیماران شامل سن، گراویدته، پارایتی، علایم بالینی، سن حاملگی، اختلالات آزمایشگاهی و سطح هورمون‌ها در فرم جمع‌آوری اطلاعات ثبت شد. پس از گردآوری یافته‌ها، از نرم‌افزار SPSS شماره... آمار توصیفی، آزمون‌های آماری کای دو و T student test برای بررسی متغیرهای کیفی و کمی بین دو گروه استفاده گردید.

یافته‌ها

این مطالعه در دو گروه (۴۵ نفر در گروه شاهد و ۴۲ نفر در دو مورد) از خانم‌های باردار انجام گردید. ۳ بیمار از گروه مورد، به دلیل سابقه بیماری‌های تیروئیدی از مطالعه حذف گردیدند. میانگین سنی در گروه شاهد $25/33 \pm 5/9$ سال و در گروه مورد $23/17 \pm 4/28$ سال بوده است که از نظر آماری بین دو گروه تفاوتی وجود نداشت. اکثریت نمونه‌ها در دو گروه سطح تحصیلات دیپلم داشتند (در گروه شاهد ۳۷/۸ درصد و در گروه مورد ۳۸/۱ درصد) که دو گروه از نظر میزان تحصیلات، تفاوت معنی‌داری نداشتند. اکثریت نمونه‌ها سابقه زایمان قبلی نداشته‌اند (در گروه شاهد و مورد به

ترتیب ۵۵/۶ درصد و ۷۱/۴ درصد) و آزمون نشان داد بین دو گروه از نظر تعداد زایمان تفاوت معنی‌داری وجود نداشته است. اکثریت نمونه‌ها در دو گروه، سن حاملگی ۸-۱۲ هفته داشتند که میزان آن به ترتیب در گروه‌های شاهد و مورد ۴۸/۹ درصد و ۶۱/۹ درصد بوده است که از نظر آماری بین دو گروه تفاوتی وجود نداشت (جدول شماره ۱). سابقه استفراغ حاملگی در دو گروه مورد بررسی قرار گرفت و دیده شد که اکثریت نمونه‌ها در دو گروه، سابقه قبلی استفراغ حاملگی نداشتند. از نظر شغل همسر نیز بررسی‌ها نشان داد که در گروه شاهد، اکثریت نمونه‌ها همسران کارمند و در گروه مورد اکثراً همسران کارگر داشتند (۴۲/۲ درصد و ۴۵/۲ درصد) و آزمون آماری کای دو بین دو گروه از نظر شغل همسر، تفاوت معنی‌داری را نشان داده است ($p=0/100$). میزان کاهش وزن در دو گروه بررسی شد. در ۱۴ بیمار بستری، میزان اختلاف وزن به دلیل عدم اطلاع بیمار از وزن قبلی قابل‌سنجش نبود و در بقیه بیماران حداکثر کاهش وزن ۶ کیلوگرم بوده ولی اکثریت نمونه‌ها ۴ کیلوگرم کاهش وزن داشتند (۱۷/۸ درصد). ۵۰ درصد بیماران در زمان پذیرش کتونوری و ۳۶ درصد استفراغ خونی داشتند. میانگین TSH در گروه شاهد $1/7 \text{ Miu/L} \pm 1/92$ و در گروه مورد $0/4 \pm 0/39$ بوده است. میزان TSH در گروه شاهد در ۹۷/۸ درصد افراد در محدوده نرمال بوده ولی در گروه مورد در ۳۷/۸ درصد بیماران در محدوده کم‌تر از نرمال گزارش شده است ($TSH < 0/5 \text{ Miu/L}$). آزمون کای دو نشان داد که بین سطح TSH در دو گروه از نظر آماری تفاوت معنی‌داری وجود دارد. میانگین میزان FT4 در گروه مورد $1/5 \pm 0/5 \text{ Mg/L}$ و در گروه شاهد $0/89 \pm 0/21 \text{ Mg/L}$ گزارش گردید. آزمون Ttest در مورد FT4 نشان داد که بین دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود دارد (جدول شماره ۲) ($p=0/001$).

1- clia chemo luminescence

جدول شماره ۱: خصوصیات دموگرافیک افراد شرکت کننده در مطالعه به تفکیک گروه

متغیر	گروه ۱ (مورد)	گروه ۲ (شاهد)	سطح معنی داری
میانگین سنی	۲۳/۱۷±۴/۲۸	۲۵/۲۳±۵/۹	$p > 0.05$
سطح تحصیلات (دپلم)	۳۸/۱ درصد	۳۷/۸ درصد	$p > 0.05$
سابقه زایمان قبلی	۵۵/۶ درصد	۷۱/۴ درصد	$p > 0.05$
سن حاملگی ۸-۱۲	۶۱/۹ درصد	۴۸/۹ درصد	$p > 0.05$

جدول شماره ۲: خصوصیات آزمایشگاهی افراد شرکت کننده در مطالعه به تفکیک دو گروه

متغیر	گروه ۱ (مورد)	گروه ۲ (شاهد)	سطح معنی داری
Mean TSH (Miu/ml)	۰/۴±۰/۳۹	۱/۹±۱/۷	$p < 0.001$
FT4 (Mg/L)	۱/۵±۰/۵	۰/۸۹±۰/۲۱	$p < 0.001$
T3 (Miu/ml)	۱۰۹۵۶۹±۳۷/۳۸۵	۳۵۳۵۰/۱۳±۲۶/۷۲۴	$p < 0.001$

میانگین T3 در گروه شاهد Miu/ml $۱۰۹۵۶۹ \pm ۳۷/۳۸۵$ و در گروه مورد $۳۵۳۵۰/۱۳ \pm ۲۶/۷۲۴$ گزارش گردید. آزمون Ttest در بررسی سطح BHCG نشان داد که بین دو گروه تفاوت معنی داری وجود دارد ($p = 0.0001$). در هیچ یک از بیماران وارد شده در مطالعه، علایم بالینی واضح هیپرتیروئیدی وجود نداشت.

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که میانگین سنی بین دو گروه شاهد و مورد تفاوت معنی دار وجود داشته که از فرضیه ارتباط استفراغ حاملگی با سن حاملگی کمتر حمایت می کند. اکثریت نمونه ها سابقه زایمان نداشتند که موافق با این فرضیه است که استفراغ حاملگی در حاملگی اول شایع تر است (۵). اکثر نمونه ها در هر گروه، سن حاملگی ۱۲-۸ هفته داشتند که از این فرضیه که در نیمی از حاملگی ها در سه ماهه اول، استفراغ حاملگی رخ می دهد حمایت می کند (۹).

در مطالعه MacleL و همکاران و همچنین در مطالعه Shin و همکاران، هم مشابه مطالعه ما، کتونوری و کاهش وزن در افراد دارای استفراغ شدید مشاهده شد (۹، ۱۰). در مطالعه Fejzo و همکاران کاهش وزن شدید (کاهش بیش از ۱۵ درصد وزن حاملگی) در

۲۶/۱ درصد زنان مورد مطالعه مشاهده شده بود (۱۱). در مطالعه Mullin PM و همکاران هم مشابه مطالعه حاضر، استفراغ خونی در بیماران وجود داشت که علت آن را می توان شدت استفراغ داشت (۱۲). در مطالعه انجام شده توسط Al-yatama و همکاران، میزان BHCG و FT4 در گروه مورد به طور چشمگیری بالاتر از گروه کنترل بوده و TSH به طور واضحی پایین تر بود و هیچ یک از بیماران از نظر بالینی دارای نشانه نبودند که مشابه مطالعه حاضر بود (۸). در تحقیق به عمل آمده توسط Leylek و همکاران نیز همین نتایج گزارش شد با این تفاوت که سطح TSH از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشت ($p > 0.05$) (۲).

در تحقیق انجام شده توسط deruelle و همکاران نیز ۶۶/۷ درصد بیماران، هیپرتیروئیدی شیمیایی (T_4I , TSH) بدون هیپرتیروئیدی بالینی داشتند (۱۳). در مطالعه انجام شده توسط Tan و همکاران نیز همین نتایج گزارش شد (۱۴). در مطالعه انجام دیگر که توسط Amir sm و همکاران در مورد نقش HCG به عنوان محرک تیروئید در بیماران دچار تروپوبلاستیک انجام شد، هیچ ارتباطی بین سطوح HCG و غلظت FT4I, FT4, T3 توتال و FT3I وجود نداشت ($p > 0.05$)؛ ولی به نظر می رسد در صورتی که آزمایشات روی همه نمونه ها انجام می شد نتایج قابل قبول تری به دست می آمد. در این مطالعه، FT4I, FT3I اندازه گیری شد در حالی که اگر در کل نمونه ها اندازه گیری T_3 , Y4, FT4I و FT3I صورت می گرفت قضاوت در مورد نتیجه مطالعه منطقی بود. ضمناً در این بیماران مشابه سازی انجام نشده بود (۱۵). در مطالعه انجام شده توسط Macle و همکاران، BHCG را به عنوان عامل اولیه استفراغ شدید حاملگی معرفی کرده اند (۹).

در مطالعه انجام شده توسط Madersnbacher که روی ۸ بیمار مبتلا به تومور بیضه مترشح HCG انجام شد هیچ ارتباط معنی داری بین غلظت TSH , FT4 HCG به دست نیامد و نشان داده شد، وجود مقادیر زیاد

در بیماران با تشخیص استفراغ شدید حاملگی به طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل و سطح TSH نیز پایین تر از گروه کنترل بود ولی هیچ یک از بیماران به هیپروتیروئیدی بالینی دچار نشدند.

HCG هیچ گونه فعالیتی شبیه TSH در بدن ندارد (۶۱). ($p > 0.05$). با توجه به تعداد کم نمونه، یافته‌های حاصل قابل قضاوت و تعمیم به یک نتیجه کلی نیست. بنابراین نتیجه نهایی آن است که تیرهای FT4, T3, BHCG

References

1. John0 . SchorgMe.D Joseplh. S chaffeeMr.D LisaM .H alvorsoMnD, Et al.Williams Gynecology 2005 22th Dalas macgrawill
2. Leylek ÖA, Cetin A, Toyaksi M, Erselcan T. Hyperthyroidism in hyperemesis gravidarum. International Journal of Gynecology & Obstetrics 1996;55:33-37.
3. Mullin PM, Ching C, Schoenberg F, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM, et al. Risk factors, treatments, and outcomes associated with prolonged hyperemesis gravidarum. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 2012;25:632-636.
4. Clinical gynecologic endocrinology and infertility Seventh edi Leon SperoftM, Marc A. Frttz. Editor LippiNcott Williams and wilkins 2005 Philadelphia
5. Bolin M, Åkerud H, Cnattingius S, Stephansson O, Wikström A-K. Hyperemesis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a populationbased cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2013.
6. El Baba KA, Azar ST. Thyroid dysfunction in pregnancy. International journal of general medicine 2012;5:227.
7. Medici M, Timmermans S, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Jaddoe VW, Hofman A, et al. Maternal thyroid hormone parameters during early pregnancy and birth weight: the Generation R Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013, 98: 59-66.
8. Al-Yatama M, Diejomaoh M, Nandakumaran M, Monem R, Omu A, Kandari FA. Hormone profile of Kuwaiti women with hyperemesis gravidarum. Archives of gynecology and obstetrics 2002, 266: 218-222.
9. Macle L, Varlet M, Cathébras P. Hyperemesis gravidarum: a rare but potentially severe complication of the first trimester of pregnancy]. *La Revue du praticien* 2010;60:759.
10. Shin HS, Song YA, Seo S. Effect of Nei-Guan point (P6) acupressure on ketonuria levels, nausea and vomiting in women with hyperemesis gravidarum. *Journal of advanced nursing* 2007;59:510-519.
11. Fejzo MS, Poursharif B, Korst LM, Munch S, MacGibbon KW, Romero R, et al. Symptoms and pregnancy outcomes associated with extreme weight loss among women with hyperemesis gravidarum. *Journal of Women's Health* 2009;18:1981-1987.
12. Mullin PM, Ching CY, Schoenberg F, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM, et al. Risk factors, treatments, and outcomes associated with prolonged hyperemesis gravidarum. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2011:1-5.
13. Deruelle P, Dufour P, Subtil D, Houfflin-Debarge V, Dherbomez A, Wemeau J, et al. Hyperemesis in the first trimester of pregnancy: role of biological hyperthyroidism

-
- and fetal sex]. *Gynécologie, obstétrique & fertilité* 2002,30:204
14. Tan JYL, Loh KC, Yeo GSH, Chee YC. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2002, 109:683-688.
15. Amir Sm, Osathanondh R, Berkowitz Rs, Goldstein DP. Human Chorionic Gonadotropin and Thyroid Function in Patients with Hydatidiform Mole. *Obstetrical & Gynecological Survey* 1985, 40: 524.
16. Madersbacher S, Schwarz S, Mann K, Klieber R, Wick G, Berger P. Does tumor-derived human chorionic gonadotropin act as a thyroid stimulator in vivo? *Clinical chemistry* 1993, 39: 229-233.