

PAPER DETAILS

TITLE: HIPEREMEZIS GRAVIDARUMDA ÖNEMLİ BİR NOKTA: D VİTAMİNİ VE TİROİD FONKSİYONLARI

AUTHORS: Samettin ÇELİK,Canan SOYER,Huri GÜVEY,Burak YASAR,Bahadır YAZICIOĞLU,Eda TÜRE,Hasan ULUBASOĞLU

PAGES: 331-334

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/1171634>

DOI: 10.38136/jgon.666594

Hiperemesis Gravidarumda Önemli Bir Nokta: D Vitamini ve Tiroid Fonksiyonları**An Essential Point in Hyperemesis Gravidarum: Vitamin D and Thyroid Functions**Samettin ÇELİK¹Canan Soyer ÇALIŞKAN¹Huri GÜVEY²Burak YAŞAR¹Bahadır YAZICIOĞLU³Eda TÜRE³Hasan ULUBAŞOĞLU¹

orcid id:0000-0002-6407-1129

orcid id:0000-0002-9889-5249

orcid id:0000-0002-8603-6981

orcid id:0000-0003-4070-1867

orcid id:0000-0003-4397-2769

orcid id:0000-0003-0124-8721

orcid id:0000-0001-9157-0612

¹ Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Bölümü² Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı³ SBÜ Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği**ÖZ**

Amaç: Hiperemesis gravidarum ketonüri ile birlikte günden 3 defadan fazla kusma, sıvı elektrolit, asit-baz dengesizliği, beslenme bozukluğu ve kilo kaybına neden olan bir durumdur. Alta yatan çeşitli sebepleri olmakla birlikte tiroid fonksiyonlarındaki değişim ve vitamin D'nin de etiyolojide rol oynadığı düşünülmektedir. Biz de çalışmamızda hiperemizisteki immün mekanizmalar üzerindeki D vitaminin rolünü ve tiroid fonksiyonlarının etkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 2017 Ocak -2018 Temmuz ayları arasında Samsun Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'ne başvuran hiperemesis gravidarum olan 132 ve vaka grubuyla benzer özelliklere sahip sağlıklı 233 gebe dahil edildi. Bu gebelerin TSH,T3,T4 ve vitamin D düzeyleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma sonuçlarımıza göre D vitamini seviyeleri hiperemesis gravidarum olan hastalarda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (p=0.001; p<0.01). Ayrıca hiperemesis gravidarum görülen olguların TSH ölçümleri (p=0.028; p<0.05) ve T3 değerleri daha düşük (p=0.001; p<0.01), T4 değerleri ise daha yüksek (p=0.001; p<0.01) olarak saptanmıştır. İdrarda keton düzeylerine göre olguların T3, T4, TSH ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05). Yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; keton düzeyi pozitif (+) olan olguların D vitamini ölçümleri, keton düzeyi pozitif (++) ve pozitif (+++) olan olgulardan daha yüksektir (sırasıyla p=0.022; p=0.001; p<0.05). Keton düzeyi pozitif (++) ve pozitif (+++) olanların olguların D vitamini ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarında D vitamini eksikliğinin hiperemesis gravidarum ile bağlantılı olduğu bulgusuna ulaştık. Ayrıca hiperemesis gravidarum olan bir hastayı değerlendirirken geçici gestasyonel hipertiroidizm tablosunu akıldta tutmakta ve tedaviyi buna göre düzenlemekte yarar vardır.

Anahtar kelimeler: Hiperemesis gravidarum, D vitamini, Tiroid fonksiyonları

ABSTRACT

Objective: Hyperemesis gravidarum is a condition that causes vomiting more than three times a day, liquid- electrolite, acid- base imbalance, malnutrition and weight loss with ketonuria. Although there are various underlying reasons , it is considered that alterations in thyroid functions and vitamin D plays role in the etiology. So we aimed to evaluate the effects of vitamin D on immune mechanisms of hyperemesis and thyroid functions.

Material and Methods: We included to our study 132 pregnant that has hyperemesis gravidarum and 233 healthy pregnant that has similar characteristics with study group who applied to Samsun Obstetrics and Gynecology Hospital and Health Sciences University Samsun Educational and Research Hospital Obstetrics and Gynecology Department in between January 2017 and July 2018 dates. TSH, T3,T4 and vitamin D levels of these pregnant was evaluated retrospectively.

Results: According to our study results ; vitamin D levels of hyperemesis gravidarum patients was found significantly lower(p=0.001; p<0.01). Also TSH measurements (p=0.028; p<0.05) and T3 levels of hyperemesis gravidarum cases (p=0.001; p<0.01) was detected lower, T4 levels of them was found higher(p=0.001; p<0.01). T3, T4, TSH values of cases regarding urine keton levels had no significant difference(p>0.05). According to dual comparison results; vitamin D levels of keton(+)cases was found higher than keton(++) and keton (+++) cases (respectively p=0.022; p=0.001; p<0.05). There was no statistically difference between vitamin D levels of keton(++) and keton (+++) cases(p>0.05).

Conclusion: We reached the finding that vitamin D deficiency had correlation with hyperemesis gravidarum according to our study results. Besides, when evaluating a patient with hyperemesis gravidarum, it would be beneficial to keep in mind transitional hyperthyroidism and design the treatment according to this.

Keywords: Hyperemesis gravidarum, Vitamin D, Thyroid functions

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Huri Güvey

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Kemalpaşa Mahallesi 165. Sokak Numara 15/1 Serdivan/Sakarya

E-mail: hurigüvey@gmail.com

Başvuru tarihi : 20.08.2019

Kabul tarihi : 22.12.2019

GİRİŞ

Gebelik bulantı kusması, gebe kadınların %70-80'ini etkileyen, gebelikte en sık görülen gastrointestinal hastalıklardandır (1). Gebelik bulantı kusması vakalarının çoğu ilk trimester sonunda rahatlasa bile %10'undan azı 22. haftadan sonraya kadar devam etmektedir (2). Gebelikte ciddi bulantı kusması olanlar sıvı, elektrolit, asit-baz dengesizliği, beslenme bozukluğu ve kilo kaybıyla seyreden bir tablo olan hiperemesis gravidarum (HEG) olarak sınıflandırılabilir (3). HEG genellikle ketonürinin eşlik ettiği günde üç defadan fazla kusma, 3 kg veya vücut ağırlığının %5'inden fazlasının kaybı olarak tanımlanır (1). Gebelik bulantı kusması tüm gebeliklerin %35-91'inde görülürken HEG %3-0,2'sinde görülür (4). Etiyolojisinde psikojenik faktörler, hormonal faktörler, sigara ve alkol kullanımı, genetik özellikler, gastrik pasaj, alt özafagus sfinkter basıncı gibi faktörler yer almaktadır (1). HEG 'in fetüs üzerinde olumsuz etkileri gösterilmemiş olsa da maternal fiziksel morbidite ve olumsuz psikolojik sonuçlar doğurması açısından ve gebelikte hospitalizasyonun sık nedenleri arasında yer alması açısından önem arz etmektedir (5).

D vitamini mineral metabolizması üzerindeki etkilerinin yanı sıra pro-apoptik, antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkilere sahip olduğu bildirilmektedir (6). Gebelikte de yeterli miktarda alınması önemli vitamin D'nin eksikliği; preeklamps, gestasyonel diyabet, erken doğum, bakteriyel vajinoz ve artmış sezeryan riski gibi gebelik komplikasyonlarıyla ilişkilendirilmiştir (7). HEG etiolojisinde de immün toleransın azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (8).

Gebelikte tiroid bezinin fizyolojisi değişmekte olup tiroid disfonksiyonlarını değerlendirmek için trimester spesifik değerler kullanılmaktadır (9). İlk trimesterde tiroid bezi fizyolojik olarak stimüle olur ve daha fazla hormon salgılar, bu durum da geçici tirotoksikozu neden olabilir. Bu geçici tirotoksikoz durumunun HEG olan hastaların 2/3'ünde saptandığı görülmüştür (10).

D vitamini HEG hastalarında immün sistem üzerindeki etkilerinden ve tiroid fonksiyonlarındaki değişimin HEG hastalarındaki etkisinden yola çıkarak, HEG olan ve olmayan gebeleri kıyaslayarak vitamin D ve TSH (tiroid stimulan hormon), T3 ve T4 değerlerini değerlendirip HEG ile olan ilişkisini ortaya çıkarmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya 2017 -2018 yılları arasında Samsun Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'ne başvuran 365 hasta dahil edilmiştir. İlk trimesterde bulantı ve kusma şikayeti olan, idrarda keton pozitif olan 132 hasta hiperemesis gravidarum (vaka grubu) grubuna alınırken, 233 adet vaka grubuyla benzer demografik özelliklere ve benzer gebelik haftasında sağlıklı gebe kontrol grubuna dahil edildi. Başlıca başka bir metabolik ve infeksiyöz bulantı yapıcı herhangi bir hastalığı olanlar, çoğul gebeliği olanlar vaka grubuna dahil edilmedi. Çalışma retrospektif vaka kontrol çalışması olarak planlandı. Hastaların yaş, gestasyonel hafta, idrarda keton varlığı, kanda TSH, T3, T4 ve vitamin D seviyeleri değerlendirildi.

Araştırmanın yapılması için ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulunun TUEK 31-2019BADK/7-59 sayılı etik kurul onayı gözetilmiştir.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel verilerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında One-way Anova Test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni test; normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni-Dunn test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık en az $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Olguların yaşları 17 ile 42 arasında değişmekte olup, ortalama 27.69 ± 5.48 yıldır. Gestasyon haftaları 5 ile 19 hafta arasında değişmekte olup, ortalama 10.04 ± 2.52 haftadır. Olguların %63.8'inde ($n=233$) HEG görülmezken, %36.2'sinde ($n=132$) HEG görülmektedir. HEG görülen olguların gestasyon haftaları daha düşüktür ($p=0.001$; $p < 0.01$).

Bu olguların %28.8'inde ($n=38$) idrarda keton (+) iken, %31.0'inde ($n=41$)

keton (++) , %40.2'sinde ($n=53$) keton (+++) olarak saptanmıştır (Tablo-1).

Tablo 1: Tanımlayıcı Özelliklere Göre HEG Varlığının Değerlendirilmesi

		Hiperemesis			p
		Toplam (n=365)	HEG (-) (n=233)	HEG (+) (n=132)	
Yaş (yıl)	Min-Mak (Medyan)	17-42 (27)	18-42 (27)	17-40 (27)	*0,856
	Ort±Ss	27,69±5,48	27,73±5,39	27,62±5,66	
Gestasyon haftası	Min-Mak (Medyan)	5-19 (10)	5-19 (10)	5-15 (9,5)	*0,001**
	Ort±Ss	10,04±2,52	10,36±2,65	9,48±2,17	
Keton	Yok	233 (63,8)	233 (100)	0 (0)	-
	Var (+)	38 (10,4)	0 (0)	38 (28,8)	
	Var (++)	41 (11,2)	0 (0)	41 (31,1)	
	Var (+++)	53 (14,5)	0 (0)	53 (40,2)	

aStudent t Test

bMann Whitney U Test

cPearson Ki-kare Test

**p<0.01

D vitamini seviyeleri de HEG olan hastalarda daha düşük saptanmıştır ($p=0.001$; $p < 0.01$). Ayrıca HEG görülen olguların TSH ölçümleri daha düşük ($p=0.028$; $p < 0.05$), T3 değerleri daha düşük ($p=0.001$; $p < 0.01$), T4 değerleri ise daha yüksek ($p=0.001$; $p < 0.01$) olarak saptanmıştır (Tablo-2, Şekil-1).

Tablo 2: HEG Varlığına Göre Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

		Hiperemesis Gravidarum		p
		HEG (-) (n=233)	HEG (+) (n=132)	
T ₃ (pg/ml)	Min-Mak (Medyan)	1,6-4,1 (3)	1,2-4,7 (2,9)	*0,001**
	Ort±Ss	3,03±0,42	2,79±0,57	
T ₄ (pg/ml)	Min-Mak (Medyan)	0,9-2,2 (1,2)	0,8-3,3 (1,2)	*0,001**
	Ort±Ss	1,25±0,29	1,43±0,50	
TSH(mIU/ml)	Min-Mak (Medyan)	0,1-15,6 (1,4)	0-15,6 (1,2)	*0,028*
	Ort±Ss	1,74±1,31	1,55±1,49	
Vitamin D (ng/ml)	Min-Mak (Medyan)	4,2-25 (11,7)	4-35,6 (8,9)	*0,001**
	Ort±Ss	12,24±5,15	9,46±5,01	

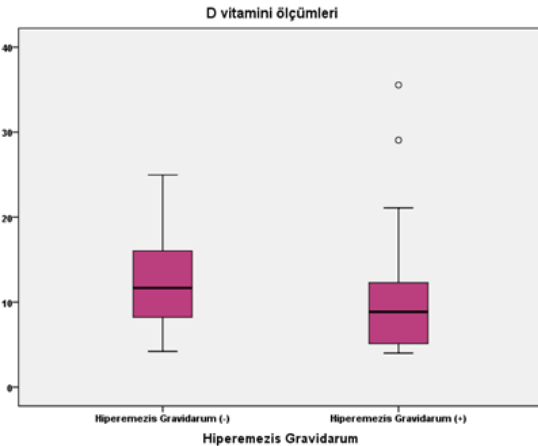
aStudent t Test

bMann Whitney U Test

**p<0.01

*p<0.05

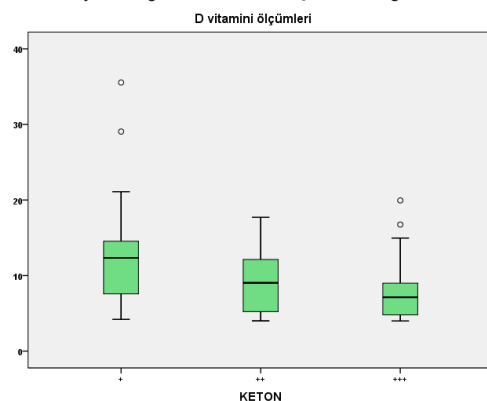
Şekil 1: HEG varlığına göre D vitamini ölçümleri dağılımı



İdrarda keton düzeylerine göre olguların 13, 14, 15H ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0.05$).

İdrarda keton düzeylerine göre olguların D vitamini ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p < 0.01$). Yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; keton düzeyi pozitif (+) olan olguların D vitamini ölçümleri, keton düzeyi pozitif (++) ve pozitif (+++) olan olgulardan daha yüksektir (sırasıyla $p=0.022$; $p=0.001$; $p < 0.05$). Keton düzeyi pozitif (++) ve pozitif (+++) olanların olguların D vitamini ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$)(Şekil-2).

Şekil 2: Keton düzeylerine göre D vitamini ölçümleri dağılımı



TARTIŞMA

HEG bir çok hastada son adet tarihinden 4 hafta sonra başlayıp 10-16 hafta arasında pik yapar ve genellikle 20. Haftadan sonra rahatlar (1). Bizim çalışmamızda da HEG grubunun gebelik haftası 5 ile 15 hafta arasında değişmekte olup HEG olmayan gruba göre anlamlı olarak daha küçüktür.

HEG'in etyolojisinde gebe kadının bağışıklık durumunun önemli bir rolü vardır ve D vitamini ise de bağışıklık sistemi üzerinde önemli düzenleyici etkilere sahiptir (11). Dentritik hücreler, makrofajlar, T ve B lenfositlerde Vitamin D reseptörü bulunmaktadır. Aktif vitamin D dentritik hücre matürasyonunu inhibe etmekte ve immün modülatör etki göstermektedir. Vitamin D'nin doğal bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri ise aktivasyon yönündedir (6).

Vitamin D'nin aktif metaboliti olan 1,25 (OH) vitamin D önce karaciğerde 25 Hidroksilaz sonra da böbrek, plasenta ve dentritik hücrelerde bulunan 1 α Hidroksilazla reaksiyona girdikten sonra sentezlenir (12). 1 α Hidroksilaz desiduada en çok 1. trimesterde sentezlenir. D vitaminin immün supresif etkisi maternal immün cevabı uyarmadan trofoblastların uterusu uygun bir şekilde invaze olmasına imkan verir (13). HEG etyolojisinin de anne ve fetus arasındaki immünolojik etkileşimlerin rol oynayabileceği düşünülmüştür. Maternal immün sistem fetüse tamamen immün tolerans gösterdiğinde trofoblastlar desiduayı fazlasıyla invaze ederken, yeterli immün tolerans sağlanmadığında ise abortus, preeklampsia, hiperemesis gibi gebelik komplikasyonları gelişmektedir (8). Yapılan bir çalışmada uterin desiduada NK ve ve sitotoksik T hücre aktivasyonunun HEG hastalarında normal gebelere göre daha baskın olduğu saptanmıştır (14). Al-Saigh ve arkadaşlarının 97 HEG hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada vitamin D eksikliği ile HEG arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (15). Gürbüz ve arkadaşlarının yaptığı, 50 sağlıklı ve 50 HEG olan gebenin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada 25(OH) vitamin D seviyeleri HEG hastalarında sağlıklı gebelere oranla anlamlı derecede düşük olarak saptanmıştır (16). Yılmaz ve arkadaşların yaptığı 30 sağlıklı gebe ve 30 HEG olan hastanın prospektif olarak karşılaştırıldığı bir çalışmada ise vitamin D ve crp seviyeleri arasında anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte vitamin D değerleri HEG hastalarında daha düşük olarak saptanmıştır (17). Bizim çalışmamızda ise HEG grubunda D vitamini seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olarak saptanmıştır. Hatta idarda keton düzeyi arttıkça yani HEG bulguları şiddetlendikçe D vitamini seviyelerinin gittikçe azaldığı görülmüş ancak idarda (++) ketonu olan hastalarla (+++) ketonu olan hastalar arasında fark saptanmamıştır. Bu verilere göre HEG etyolojisinde D vitamini eksikliğinin rolü olduğu teorisi literatürdeki diğer araştırmalar gibi bizim çalışmamız tarafından da desteklenmektedir.

Gebelikte tiroid bezinin yapısı ve fonksiyonu değişmektedir (9). Erken gebelikte kadınların %2-5'inde hipertiroidizme benzeyen geçici bir tablo oluşur. HEG olan birçok hastada yüksek T4 ve düşük TSH düzeyleri görülür. Bu olgulardeki tiroid fonksiyonundaki değişiklik yüksek konsantrasyondaki HCG (koryonik gonadotropin) 'nin TSH reseptörlerini uyarmasına bağlıdır. Bu fizyolojik durum aynı zamanda geçici gestasyonel hipertiroidizm olarak da bilinmektedir ve genellikle klinik bulgu gözlenmemektedir (18). Literatürde HEG hastalarında sT4 yüksekliği ön planda bulunmuştur (19)(20). Bizim çalışmamızda da literatüre uyumlu olarak T4 değeri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. HEG olan hastalarda sT3'deki artış hızının azlığı muhtemelen hastalığın akut bir patoloji olmasına bağlı olabilir. Çünkü akut hastalık ve malnütrisyonunda T4'ün T3'e periferdeki dönüşümü azalmıştır (21). Bu bulgularla uyumlu olarak bizim çalışmamızın sonuçlarında da T3 değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olarak saptanmıştır. Atmaca ve arkadaşlarının yaptığı 54 HEG olan ve 64 sağlıklı gebenin dahil edildiği çalışmada serum TSH düzeyi HEG grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunurken T4 düzeyi daha düşük bulunmuştur (22). Benzer şekilde Goodwin ve arkadaşları, HEG grubunda kontrol grubuna göre TSH'da %60 oranında azalma, sT4'de %46 oranında artış, sT3'de %12 oranında artış saptamışlardır. Bunun yanı sıra hiçbir hastada hipertiroidizmin klinik bulgularının gözlenmediğini bildirmişlerdir (10). Bizim çalışmamızda da literatüre uyumlu olarak TSH düzeylerinin HEG grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca HEG hastalarında idarda keton miktarının artmasıyla tiroid fonksiyon düzeylerinde herhangi bir değişim saptanmamıştır.

Literatürde konu ile ilgili az çalışmaya rastlanmaktadır. Bunlar da genellikle küçük örneklem grubuna sahip çalışmalardır. Araştırmamıza dahil ettiğimiz hasta sayısının literatüre kıyaslandığında daha fazla çalışmanın gücünü artırırken, retrospektif olması bazı parametrelerin kontrolünü güçleştirmektedir.

SONUÇ

HEG maternal fiziksel ve psikolojik morbidite sebebi olabileceğinden üzerinde durulması gereken bir konudur. Çalışmamızın sonuçlarında D vitamini eksikliğinin HEG ile bağlantılı olduğu bulgusuna ulaştık. Gebelik planlayan hastalara danışmanlık verirken D vitamini düzeylerinin kontrol edilip uygun hastaya replasman verilmesinin HEG insidansını azaltacağını düşünmekteyiz. Ayrıca sonuçlarımıza göre HEG grubunda TSH ve T3 değerlerini daha düşük T4 değerlerinin ise kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptadık. HEG olan bir hastayı değerlendirirken geçici gestasyonel hipertiroidizm tablosunu akla getirmekte ve tedaviyi buna göre düzenlemekte yarar vardır.

REFERANSLAR

1. Austin K, Wilson K, Saha S. Hyperemesis Gravidarum. *Nutr Clin Pract*. 2019;34(2):226–41.
2. Lacroix R, Eason E, Melzack R. Nausea and vomiting during pregnancy: A prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(4):931–7.
3. Verberg MFG, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update*. 2005;11(5):527–39.
4. Bailit JL. Hyperemesis gravidarum: Epidemiologic findings from a large cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(3):811–4.
5. Bülbül M, Kaplanoğlu M, Arslan Yıldırım E, Yılmaz B. Hiperemesis Gravidarum. *Arşiv Kaynak Tarama Derg*. 2017;26(3):269–269.
6. Yavuz D, Mete T, Yavuz R, Altunoğlu A. D Vitamini, Kalsiyum & Mineral Metabolizması, D Vitaminin İskelet Dışı Etkileri ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nütrisyonel D Vitamini Kullanımı. *Ankara Med J*. 2014;14(4):162–71.
7. Dovnik A, Mujezinović F. The association of vitamin D levels with common pregnancy complications. *Nutrients*. 2018;10(7):1–13.
8. Sekizawa A, Sugito Y, Iwasaki M, Watanabe A, Jimbo M, Hoshi S, et al. Cell-free fetal DNA is increased in plasma of women with hyperemesis gravidarum. *Clin Chem [Internet]*. 2001;47(12):2164–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11719487>
9. Joosen AMCP, Van Der Linden IJM, De Jong-Aarts N, Hermus MAA, Ermens AAM, De Groot MJM. TSH and fT4 during pregnancy: An observational study and a review of the literature. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(7):1239–46.
10. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: Clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol [Internet]*. 1992;167(3):648–52. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(11\)91565-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(11)91565-8)
11. Yoneyama Y, Suzuki S, Sawa R, Yoneyama K, Doi D, Otsubo Y, et al. The T-helper 1/T-helper 2 balance in peripheral blood of women with hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(6):1631–5.
12. Howie AJ, Williams MC, Bland R, Zehnder D, McNinch RW, Hewison M, et al. Extrarenal Expression of 25-Hydroxyvitamin D 3-1 α -Hydroxylase 1. *J Clin Endocrinol Metab [Internet]*. 2014;86(2):888–94. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.86.2.7220>
13. Zehnder D, Evans KN, Kilby MD, Bulmer JN, Innes BA, Stewart PM, et al. The ontogeny of 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase expression in human placenta and decidua. *Am J Pathol*. 2002;161(1):105–14.
14. Minagawa M, Narita J, Tada T, Maruyama S, Shimizu T, Bannai M, et al. Mechanisms underlying immunologic states during pregnancy: Possible association of the sympathetic nervous system. *Cell Immunol*. 1999;196(1):1–13.
15. Al-saigh NJ, Al-safi AM. The Effects of Vitamin D and Calcium levels On Pregnant Women with Hyperemesis Gravidarum. 2018;17(10):73–9.
16. Gürbüz T, Dokuzeylül Güngör N. Hiperemesis gravidarum etiyopatogeninde vitamin D eksikliğinin rolü var mı? Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilim Derg. 2018;4(2):761–71.
17. Yılmaz S, Akdağ Cırık D, Demirtaş C, Timur H, Şahin A, Danışman N, et al. Do vitamin D and high-sensitivity-C reactive protein levels differ in patients with hyperemesis gravidarum? A preliminary study. *J Turkish Soc Obstet Gynecol*. 2016;13(3):123–6.
18. Thyroid disease in pregnancy. Practice Bulletin No. 148. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015; 125:996–1005.
19. Leunen M, Velkeniers B, Verlaenen H. Is er een relatie tussen hyperemesis gravidarum en hyperthyroidie? *Acta Clin Belg*. 2001;56(2):78–85.
20. Aggarwal R, Chugh P. Management of hyperthyroidism in pregnancy. *Int*

J Reprod Contraception, Obstet Gynecol. 2015;5(1):1–5.

21. Venkataraman S, Munoz R, Candido C, Witchel SF. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. Rev Endocr Metab Disord. 2007;8(4):365–73.

22. Atmaca U, Atalay A, Sidal B, Ateş U. Hiperemesis gravidarum gerçek hipertiroidizm mi, geçici hipetiroidizm mi?. 2012;9(36):1492-7.