

Gebelikte ve Laktasyonda Mineral Metabolizması ve Hipoparatiroidizm

MINERAL METABOLISM AND HYPOPARATHYROIDISM IN PREGNANCY AND LACTATION

Ömercan Topaloğlu¹, Bayram Şahin², İbrahim Şahin³

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz & Baş ve Boyun Cerrahisi Kliniği, Kocaeli, Türkiye

³İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

ÖZET

Gebelikte kalsiyum, fosfor ve magnezyum ihtiyacı artar, ancak düzeltilmiş kalsiyum, iyonize kalsiyum, fosfor ve magnezyum seviyeleri değişmez. Gebelikte maternal PTHrP artarak böbrek ve plasentada 1-alfa hidroksilaz aktivitesini ve kalsitriol sentezini artırır. Gebeliğin ilk trimesterinde PTH normalin altına düşebilir, sonraki haftalarda orta-normal aralığa yükselir. Laktasyonda düzeltilmiş kalsiyum ve iyonize kalsiyum seviyesi normal sınırlardadır. Laktasyonda PTHrP seviyesi artarak maternal iskeletten kalsiyum rezorpsiyonunu ve böbreklerden kalsiyum abzorpsiyonunu uyarır, PTH alt sınırdan ölçülür. Maternal iskelet yıkımı pahasına, transplental kalsiyum geçişi devam ettiğinden, ciddi maternal hipokalsemi gelişmedikçe fetal hipokalsemi beklenmez. Bazı gebeler erken dönemde kalsiyum replasmanına daha az ihtiyaç duyarlar. Hipoparatiroidizm tanısı olan kadınlar gebe kaldığında yakın takip gereklidir. Gebelikte maternal hipokalsemiden ve hiperkalsemiden kaçınılmalıdır. Maternal hipoparatiroidizm tedavisinde günlük 1-1,5 gram kalsiyum ve 0,5-3 µg kalsitriol (bölünmüş dozlarda) veya haftalık 50000-150000 IU 25(OH)D vitamini verilmesi önerilir. Gebelikte hipoparatiroidi izleminde obstetrik, endokrinoloji ve pediatri doktorları iş birliği içinde olmalıdır. Düzeltilmiş serum kalsiyum veya iyonize kalsiyum düzeyi gebelik boyunca 3-4 haftada bir, laktasyonda ilk ay haftalık sonra ayda bir ölçülmelidir; gebelikte ve laktasyonda alt-normal referans aralığında tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: kalsiyum, paratiroid, gebelik, laktasyon, hipoparatiroidizm

ABSTRACT

Need of calcium, phosphorus and magnesium increases in pregnancy, but corrected calcium, ionized calcium, phosphorus or magnesium levels do not change. Increased maternal PTHrP in pregnancy increases 1-alfa hydroxylase activity in kidney and placenta, and thus increases calcitriol synthesis. PTH may decrease below normal range in the first trimester of pregnancy, but increases up to mid-normal levels in the subsequent weeks. Corrected and ionized calcium levels are in normal limits in lactation. Increasing levels of PTHrP in lactation stimulates calcium resorption from maternal skeleton and calcium reabsorption from kidneys; PTH levels are measured at lower limits of normal. Because transplental calcium entry continues at the expense of maternal skeletal resorption, fetal hypocalcemia does not occur unless severe maternal hypocalcemia emerges. Some pregnant women need less calcium replacement in the earlier pregnancy. Close follow-up is necessary when the women with hypoparathyroidism become pregnant. Maternal hypo- or hypercalcemia should be avoided in pregnancy. It is recommended that 1-1.5 gr calcium and 0.5-3 µg calcitriol (divided doses) daily or 50000-150000 IU 25(OH) vitamin D (weekly) may be given in the treatment of maternal hypoparathyroidism. In the management of maternal hypoparathyroidism during pregnancy, medical doctors in obstetrics, endocrinology and pediatrics should be collaborated with each other. Corrected serum calcium or ionized calcium levels should be adjusted as to be at lower-normal reference range in pregnancy and lactation, measured at each 3-4 weeks in pregnancy, weekly in first month of lactation, and monthly in later lactation.

Keywords: Calcium, parathyroid, pregnancy, lactation, hypoparathyroidism.

İletişim / Correspondence:

Dr. Öğr. Üyesi Ömercan Topaloğlu

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

E-mail: drhomercan@hotmail.com

Başvuru Tarihi: 01.05.2021

Kabul Tarihi: 12.05.2021

GİRİŞ

Gebelik sürecinde, ortalama büyüklükte bir fetüs, iskelet mineralizasyonu ve diğer fizyolojik süreçler için 30 gr kalsiyum, 20 gr fosfor ve 0,8 gr magnezyuma ihtiyaç duyar (1). Mineralizasyonun yaklaşık %80'i 3. trimesterde gerçekleşir (2). Plasenta, bu esansiyel minerallerin geçişi için hayati önem taşır ve konsantrasyon gradienti'nin aksine kalsiyum, fosfor ve magnezyumu fetusa aktif transportla taşır (3). Maternal fizyoloji, gebelik ve laktasyon dönemlerinde fetüsün ve yenidoğanın bu mineral ve süplementer beslenme ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde ayarlanır. Maternal serum kalsiyumu yetersiz olduğunda bile, maternal iskeletin yıkımı pahasına plasenta fetusa aktif kalsiyum transportunu gerçekleştirir (4). Bu durumun doğal bir sonucu olarak gebelik ve laktasyon dönemlerinde, maternal kalsiyum metabolizmasında ciddi değişiklikler meydana gelir. Aktive edilen bu fizyolojik adaptasyon mekanizmaları sayesinde gebelik ve laktasyon dönemlerinde annenin kalsiyum ve D vitamini ihtiyacında herhangi bir değişiklik meydana gelmez. Anne sütündeki kalsiyumun çoğu, artan intestinal abzorpsiyon ve annenin kemik rezorpsiyonundan gelir. Bu durum, annede kemik mineral yoğunluğunda azalmaya ve kısa vadede yüksek fraktür riskine yol açabilir, ancak uzun vadede olumsuz etkilere yol açmaz. Gebe kadınlarda kemik ve kalsiyum metabolizması bozuklukları nadir görülür, ancak görülürlerse normalden daha şiddetli seyredebilirler. Böyle bir durumda mevcut süreç hem anne hem de fetüs sağlığı açısından çift yönlü olarak değerlendirilmeli ve buna göre yönetilmelidir.

Gebelikte hipoparatiroidizm nadir bir durumdur ve ciddi maternal ve fetal morbidite ile ilişkili olabilir (5). Kalsiyum homeostazında rol oynayan hormonlarda gebelikte meydana gelen fizyolojik değişiklikler, hipoparatiroid gebeliklerde serum kalsiyum düzeyinin yakından izlenmesini gerektirir. Hem hipokalsemiden hem de hiperkalsemiden kaçınmak için tedavinin sıklıkla gözden geçirilmesi gerekebilir.

GEBELİĞİN KALSİYUM HOMEOSTAZI ÜZERİNDE ETKİLERİ

1. Kalsiyum ve Diğer Mineraller

Fetal iskeletin mineral ihtiyacını karşılamak için gereken kalsiyum miktarı (30 gr) annede ciddi kalsiyum eksikliğine neden olur. Bu miktar, annenin iskeletindeki toplam kalsiyum miktarının yaklaşık %3'üne karşılık geliyor olsa da bu ihtiyacın karşılanması anne için sorun oluşturmaktadır. Kalsiyum ihtiyacı, maternal iskeletten rezorpsiyon yoluyla ve intestinal sistemden kalsiyum abzorpsiyonunun artması ile karşılanır. Gebelik dönemi dışında günlük olarak intestinal sisteme giren 1000 mg kalsiyumun 200 mg'lık bir kısmı abzorbe edilir. Bu miktar, gebelik ilerledikçe kademeli olarak artar ve üçüncü trimesterde yaklaşık 400 mg/gün'e ulaşır. Kalsiyum abzorpsiyonundaki bu artışa 1,25-dihidroksi vitamin D (kalsitriol) aracılık eder.

Toplam serum kalsiyum miktarı iyonize (serbest), kompleks (bikarbonat ve sitrat ile) ve albümine bağlı fraksiyonlardan oluşur. Gebelikte intravasküler sıvı artışı ve hemodilüsyona bağlı olarak serum albümin ve hemoglobün değerleri azalır ve doğuma kadar albümin düzeyi düşük kalır. Albümin miktarındaki bu azalma, total serum kalsiyum seviyesinin normalin çok altına düşmesine neden olur, ancak bu fizyolojik olarak önemsizdir. Fizyolojik olarak önemli olan iyonize kalsiyum miktarıdır. Yapılan çalışmalarda albümine göre düzeltilmiş kalsiyum ve iyonize kalsiyum seviyelerinin gebelik boyunca değişmediği gösterilmiştir (6-8). Fizyolojik düşüş nedeniyle gebelikte hipokalsemi veya hiperkalseminin tanı ve takibinde total serum kalsiyum düzeyi güvenilir bir ölçüt değildir. Bu nedenle gebe kadınlarda iyonize kalsiyum veya albümine göre düzeltilmiş total serum kalsiyumu ölçülmelidir. Gebelikte serum fosfor ve magnezyum seviyeleri normal sınırlar içinde kalır (6-8).

Laktasyon sürecinde, albümine göre düzeltilmiş total serum kalsiyumu ve serbest kalsiyum seviyesi normal sınırlar içindedir. Emzirme sırasında maternal iskeletten fosfat rezorpsiyonu, renal reabzorpsiyon ve artan intestinal abzorpsiyon nedeniyle serum fosfor seviyeleri yükselir.

2. PTH (Paratiroid Hormon)

Gebelikte PTH düzeylerinin ölçülmesine ilişkin veriler, birinci nesil “radyoimmunoassay” testlerine dayanıyordu ve bu testlerde daha yüksek PTH değerleri rapor edilmişti. (1). Bunun nedeni, bu testlerin biyolojik olarak inaktif olan PTH moleküllerini de ölçmesidir. Düşük serum total kalsiyum ve yüksek PTH değerlerine bakılarak gebelikte fizyolojik sekonder hiperparatiroidizm kavramı ortaya atılmıştır. Bu kavram doğru değildir ancak günümüzde bazı kaynaklarda hâlâ görülmektedir. (9). Daha önceden de belirtildiği üzere, serum kalsiyumundaki azalma albümin seviyelerindeki düşüşten kaynaklanırken, iyonize kalsiyum seviyesi gebelik sırasında değişmez.

Çift taraflı immünoradyometrik (IRMA) PTH ölçümü ile daha hassas ve daha doğru bulgular elde edilir (10). Hatta daha yeni biyointakt testler, kronik böbrek yetmezliğinde biriken PTH fragmanlarını (PTH7-84) ölçüme dahil etmez ve böylece daha hassas ölçümlere olanak sağlar (11). Bununla birlikte, bu testlerin gebelikte kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır.

PTH, gebeliğin ilk trimesterinde düşük-orta seviyelere ve hatta referans değerlerin altına düşebilir (6-8). PTH, sonraki haftalarda orta-normal aralığa yükselir. Maternal PTH düzeyi, maternal D vitamini düzeyi ve maternal kalsiyum alımından etkilenir (1). Yeterli kalsiyum tüketildiğinde, emzirmenin ilk birkaç ayında PTH normal değerlerin alt sınırında veya saptanamaz düzeydedir. Laktasyonun tamamlanmasına bağlı olarak PTH yükselir ve normal aralığa ulaşır. Düşük PTH seviyeleri, emzirme sırasında maternal kemik mineralizasyonu için PTH'ya ihtiyaç duyulmadığını düşündürmektedir. Bu hipotez, hipoparatiroidi ve aparatiroidi olan kadınlarda, emzirme döneminde iskelet ve mineral metabolizmasının normalleştiği bulgusu ile doğrulanmıştır (12).

3. D Vitamini Metabolizması

Maternal fizyoloji, gebelik ve laktasyon dönemlerinde kalsiyumun fetüse ve yenidoğana transferini kolaylaştıracak şekilde kendisini ayarlar. Gebelik döneminde anne kanında “PTH ile ilişkili peptit” (PTHrP) seviyeleri artar. PTHrP, fetal paratiroid, plasenta, miyometriyum ve fetal membranlar tarafından üretilir. Bu protein, böbrek ve plasentada 1-alfa hidroksilaz aktivitesini artırır ve buna bağlı olarak kalsitriol sentezi artar. Artan

kalsitriol seviyeleri, maternal PTH seviyesinin düşmesine neden olur (13). Gebelik ve laktasyon dönemleri haricinde, PTHrP genellikle sadece malign hiperkalsemili hastaların serumunda tespit edilebilir.

Gebelikte toplam kalsitriol seviyesi ilk trimesterden itibaren kademeli olarak yükselir (2-5 kat) ve doğuma kadar yüksek kalır. Ancak serbest kalsitriol seviyesi gebeliğin yalnızca üçüncü trimesterinde yükselir (7,8,14). Ancak, gebelikte vitamin D bağlayıcı protein düzeyindeki %20-40 artış ve serum albümin miktarındaki azalma göz önünde bulundurulduğunda, serbest kalsitriol düzeyinin her üç trimesterde de normale göre arttığı görülmektedir (8,15). Gebelikte renal 1-alfa hidroksilaz aktivitesi artmıştır. Böbrekler, gebelikte kalsitriol artışının esas kaynağıdır, ancak plasenta da kalsitriol artışına katkıda bulunur (12). Renal 1-alfa hidroksilaz aktivitesini uyarıcı PTHrP, estradiol ve prolaktindir. Kalsitriol klirensi gebelik boyunca değişmez. Gebelikte kalsitriol seviyesindeki artış intestinal kalsiyum absorpsiyonunu artırır ve PTH düzeyini baskılar. Gebelikte, 25(OH)-hidroksi vitamin D'nin kalsitriole dönüşümünde artışa ve fetusa transferine rağmen, 25(OH)-hidroksi vitamin D düzeyleri stabil kalabilir (1).

Fetal kalsiyum seviyeleri gebelik boyunca annenin kalsiyum seviyelerinden daha yüksektir. Çünkü maternal kalsiyum plasentadan aktif transportla fetüse aktarılır. Umbilikal kordon kanında ölçülen D vitamini seviyesinin annenin kanındakinden %20 daha düşük olduğu görülmüştür (16). Dolayısıyla D vitamini eksikliği vertikal olarak anneden bebeğe geçer. Düşük D vitamini düzeyleri, yenidoğanlarda erken postnatal dönemde hipokalsemiye ve uzun dönemde raşitizme yatkınlığa neden olur. Anne sütündeki D vitamini seviyesi, anne kanındaki D vitamini seviyeleri ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle; anne sütü ile beslenen bebekler, eğer annede D vitamini eksikliği varsa kalıcı D vitamini eksikliği riski altındadırlar. Bunu önlemek için, Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC) tüm emziren annelerin günlük 400-600 IU D vitamini almasını önermektedir (17).

Emzirme döneminde annenin 25(OH)-hidroksi D vitamini depolarının yenidoğan tarafından tüketildiği düşünülmektedir, ancak 25(OH)-hidroksi D vitamini anne sütüne geçemediği için bu mümkün değildir. Kalsitriol anne sütüne

geçebilmesine rağmen, anne sütünde çok düşük konsantrasyonlarda bulunur, bunun sebebi kalsitriolün annenin kanında yalnızca postprandiyal dönemde çok kısa süre boyunca yüksek miktarlarda bulunmasıdır. Çeşitli klinik çalışmalarda, şiddetli D vitamini eksikliği görülen kadınlarda bile emzirme sırasında maternal 25(OH)-hidroksi D vitamini düzeylerinde önemli bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (18).

4. Kalsitonin

Gebelikte serum kalsitonin seviyeleri yükseldiği birçok çalışmada gösterilmiştir, ancak karışık bulgular da mevcuttur (1,6,8). Kalsitonin için tek kaynağın tiroid bezinde bulunan parafoliküler C hücreleri olduğu varsayılmaktadır. Ancak gebelikte memeden, plasentadan ve desidual dokulardan da kalsitonin sentezlenir (19). Bu ekstratiroidal kalsitonin sentezi, gebe kalan total tiroidektomi geçirmiş kadınlar üzerinde yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu kadınlarda gebelik öncesi dönemde saptanamayacak düzeyde olan serum kalsitonin düzeyinin gebelik döneminde normal değerlere yükseldiği gösterilmiştir. Gebelik sırasında artan estron, estradiol ve estriol seviyeleri de kalsitonin sentezini uyarabilir. Doğurganlık çağındaki kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, oral kontraseptif kullanan kadınlar veya gebe kadınlarda serum kalsitonin düzeylerinin, gebe olmayan ve oral kontraseptif kullanmayan kadınlarla kıyaslandığında 3-5 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (20). Postmenopozal dönemdeki kadınlara verilen östrojen replasman tedavilerinin (estradiol veya sentetik östrojen türevleri) da serum kalsitonin düzeylerini artırdığı saptanmıştır (21).

Gebelikte kalsiyum ihtiyacını karşılamak için ortaya çıkan fizyolojik değişikliklerde kalsitoninin önemli bir rol oynayıp oynamadığı tam olarak bilinmemektedir. Bu durumun gebelikte kalsiyum ihtiyacının artması durumunda anne iskeletini aşırı demineralizasyona karşı koruduğu öne sürülmüştür (1,6,8). Ancak bununla ilgili herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır. Kalsitonin geni bulunmayan gebe fareler üzerinde yapılan çalışmalarda kalsiyum ve kemik metabolizmasının normal olduğu saptanmıştır (22). Gebe kadınlarda kalsitoninin rolünü tam olarak anlamak için, kalsitonin hormonu veya kalsitonin reseptör geni

mutasyona uğramış gebe kadınlar üzerinde araştırma yapılmalıdır.

Kalsitonin seviyeleri doğumdan sonraki ilk 6 hafta içinde normale döner. Kalsitonin kodlayan geni defektif olan farelerde, laktasyon sırasında normalden iki kat daha fazla kemik mineral kaybı görüldüğü saptanmıştır (22). Bu bulgu; fizyolojik düzeyde kalsitoninin emzirme sırasında annenin iskeletini aşırı demineralizasyondan koruyabileceğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, kalsitoninin insan fizyolojisinde böyle bir rol oynayıp oynamadığı bilinmemektedir. Emziren kadınların meme dokusundan kalsitonin sentezlenmesi sayesinde, total tiroidektomi geçirmiş kadınların emzirme dönemindeki serum kalsitonin seviyeleri, normal tiroid dokusuna sahip kadınlardaki kalsitonin seviyelerine yakındır.

5. "Parathyroid Hormone Related Peptide" (PTHrP)

PTHrP, aslında malign tümör durumlarında ortaya çıkan hiperkalsemiden sorumlu bir proteindir. Serum PTHrP seviyeleri gebelikte 3.haftadan itibaren artmaya başlar, gebelik boyunca artar ve üçüncü trimesterde en yüksek seviyelere ulaşır (8,19). Gebelikte PTHrP'nin ana kaynağı maternal meme dokusu ve plasentadır. PTHrP yüksekliği ile ilişkili hiperkalsemi saptanan gebelerde, bilateral mastektomi veya doğum sonrası hiperkalseminin gerilediğine ilişkin vaka raporları mevcuttur (23,24). PTHrP'nin maternal fizyolojide herhangi bir rol oynayıp oynamadığı tam olarak bilinmemektedir ama yükselmiş serum seviyeleri böbreklerde 1-alfa hidroksilaz aktivitesini uyarır ve kalsitriol sentezini artırır. Buna rağmen, PTHrP'nin 1-alfa hidroksilaz aktivitesini uyarmakta PTH'den daha az etkili olduğu gösterilmiştir (25). Ayrıca gebelik döneminde PTHrP artışının PTH düzeylerinin baskılanmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (1).

Laktasyon döneminde PTHrP seviyeleri önemli ölçüde artarak maternal iskeletten kalsiyum rezorpsiyonunu ve böbreklerden kalsiyum abzorpsiyonunu uyarır. Laktasyon döneminde, meme dokusu adjuvan paratiroid bezi görevi görür ve bu dönemde ortaya çıkan hiperparatiroidizmin sebebi PTHrP'dir. Bu, PTHrP gen ablasyonu olan fareler üzerinde yapılan bir çalışmayla kanıtlanmıştır (26). Kemik mineral yoğunluğunun laktasyon başlangıcında gen ablasyonu ile tedavi

edilmiş farelerde daha az azaldığı bulunmuştur. Emziren kadınları da kapsayan insan çalışmalarında, PTHrP'nin iyonize kalsiyum ile pozitif ve PTH ile negatif korelasyon gösterdiği ve yüksek PTHrP seviyelerinin kemik mineral yoğunluğunda daha büyük bir azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27).

6. “Fibroblast Growth Factor-23” (FGF 23) ve Diğer Hormonlar

Gebelik sırasında FGF 23 düzeylerindeki değişimi inceleyen çalışmalar sınırlıdır, ancak postpartum kadınlarda doğumdan sonraki 24 saat içerisinde ölçülen FGF 23 düzeylerinin gebe olmayan kadınlardaki FGF 23 düzeylerine benzer olduğu gösterilmiştir (28).

Prolaktin ve “human placental lactogen” (hPL) gebelik sırasında artar ve prolaktin reseptörlerine bağlanır. Osteoblastlar prolaktin reseptörleri eksprese ederler (29). Ratlarda yapılan çalışmalar, bromokriptinle prolaktin seviyesinin baskılanmasının gebelikte prolaktinle ilişkili kemik yapım artışı bloke ettiğini göstermiştir (30). Prolaktin ayrıca PTHrP sentezini ve meme dokusundan PTHrP salgılanmasını artırarak da kemik metabolizmasını indirek olarak etkileyebilir (31). Oksitosin seviyesi gebelikte yükselir ve oksitosin reseptörleri osteoblastlarda ve osteoklastlarda eksprese edilir (32). Oksitosinin, osteoklast formasyonunu, osteoblast farklılaşmasını ve fonksiyonunu uyardığı, osteoklast fonksiyonunu ve iskelet rezorpsiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (33).

7. İntestinal Kalsiyum ve Fosfat Emilimi

İntestinal kalsiyum abzorpsiyonunun gebeliğin 12. haftası gibi daha erken bir dönemde iki katına çıktığı gösterilmiştir (1). Kalsiyum abzorpsiyonundaki bu artış, annenin fetal kalsiyum ihtiyacını karşılamakla ilgili esas adaptasyonudur. Ancak ilk trimesterde intestinal kalsiyum abzorpsiyonu artmasına rağmen fetal kalsiyum ihtiyacının pik yapması üçüncü trimesterde olur. Bunun, gebelik ve laktasyon döneminde kalsiyum ihtiyacının artmasından önce anne iskeletinin kalsiyum depolamasına izin verdiği düşünülmektedir. Kemirgenler üzerinde yapılan bazı çalışmalar, intestinal kalsiyum abzorpsiyonundaki bu erken artışın kemik mineral yoğunluğunu artırmada önemli bir role sahip olduğunu ortaya koymuştur (12,22). Ayrıca gebe

kadınların, gebeliğin ortasında pozitif bir kalsiyum dengesine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu durum, muhtemelen gebeliğin erken dönemlerinde intestinal kalsiyum abzorpsiyonunun artmasının iskelet mineralizasyonu üzerindeki etkileri ile ilgilidir. Gebelik sırasında intestinal fosfat abzorpsiyonunun iki katına çıktığı, kemirgenler ve diğer memeliler üzerinde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (1). Büyük olasılıkla insan gebeliğinde de iki katına çıkmaktadır, ancak bildiğimiz kadarıyla bununla ilgili herhangi bir klinik çalışma yapılmamıştır (34).

Gebelikte artan intestinal kalsiyum abzorpsiyonu, laktasyon döneminde hızla azalarak normale döner. Bu durum, aynı zamanda kalsitriol seviyelerinin normale dönmesine de karşılık gelmektedir.

8. Renal Ayarlama

İlk trimesterde, intestinal kalsiyum abzorpsiyonunun iki katına çıkması sonucunda fetusa fazladan kalsiyum geçişi, maternal iskelette ekstra kalsiyum akümülyasyonu ve gereğinden fazla kalsiyumun üriner ekskresyonu gerçekleşir.

Renal kalsiyum ekskresyonu, gebeliğin 12. haftasına kadar artar ve 24 saatlik idrarda kalsiyum seviyeleri normalin üzerine çıkar. Aksine, açlık idrar kalsiyumu düşük veya normaldir. Bu bulgu, artan intestinal kalsiyum abzorpsiyonunun sonuçlarından birinin gebelik sırasında hiperkalsüri görülmesi olduğunu doğrular. Gebelikte, hiperkalsüriye sekonder olarak, böbrek taşı görülme insidansı artar. Farmakolojik dozlardaki kalsitonin böbreklerden kalsiyum ekskresyonunu artırır, ancak gebelikte fizyolojik olarak artan kalsitoninin böyle bir etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir.

Gebelik sırasında hipokalsüri görülmesinin düşük serum kalsitriol seviyeleri, gebeliğe bağlı hipertansiyon ve preeklampsi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (35). Bu değişiklikler hipertansiyonun nedeni olmaktan çok renal fonksiyonların azalmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Bununla birlikte, gebelikte kalsiyum takviyesi almak, preeklampsi insidansını azaltır. Bu, gebelikte kalsiyum metabolizması ile preeklampsi arasında bir ilişki olduğu hipotezini desteklemektedir (1).

Gebeliğin sonlandırılmasını takip eden 24 saatte veya daha kısa süre içerisinde, renal kalsiyum ekskresyonu glomerüler filtrasyon hızındaki düşüşe bağlı olarak normale (50 mg) döner. Laktasyon döneminde renal fosfat reabsorpsiyonu artmıştır. Süt üretimi için gerekli miktardan fazla fosfat idrar yoluyla vücuttan atılır. Bu nedenle laktasyon döneminde de hiperfosfatüri görülebilir.

9. İskelet Kalsiyum Metabolizması

Gebe kadınlarda kemik histomorfometrisine yönelik sistemik çalışmalar yapılmamıştır. 8-10 hafta civarında gebeliği elektif olarak sonlandırılan 15 kadının dahil edildiği bir çalışmada, kemik biyopsisi bulguları kemik rezorpsiyonunun ve rezorpsiyon kavitesi sayısının arttığını göstermiştir (36). Erken gebelikte kemik rezorpsiyonunun arttığına işaret etmektedir. Erken gebelik veya gebeliğin ortalarından itibaren artan kemik rezorpsiyonunu destekleyecek şekilde yıkım belirteçlerinin idrarda (deoksipiridinolin, piridinolin ve hidrokspirolin) ve kanda (C-telopeptit) arttığı gösterilmiştir (1). Kemik yapım belirteçlerinin ise (osteokalsin, prokollajen 1 karboksipeptitler ve kemiğe özgü alkalin fosfataz) erken gebelikte veya gebeliğin ortasına denk gelen dönemde azaldığı gösterilmiştir. Kemik yapım belirteçlerinde azalma olsa da bu değişim glomerüler filtrasyon hızındaki artış ve hemodilüsyondan etkileneceği için, gebelikte kemik yapımında azalma olmadığı düşünülebilir. Total alkalin fosfataz, plasentanın da alkalin fosfataz yapımına katkıda bulunması sebebiyle, gebelikte artabilir ve kemik yapımı hakkında kullanışlı bir belirteç değildir. Gebeliğin 3.trimesterinde kemik döngü belirteçleri artmış olsa da maternal-fetal kalsiyum geçişi en çok 3. trimesterde olur, bu da bize maternal iskelet yıkımının gebelikte kalsiyum homeostazına katkısının çok da fazla olmadığını gösterir, intestinal kalsiyum emiliminin artışı ise fetal kalsiyum ihtiyacının karşılanmasında oldukça önemli bir mekanizmadır.

Emziren kadınlarda iskelet metabolizmasını değerlendiren histomorfometrik bir çalışma yoktur. Bunun yerine, kemik formasyonu ve rezorpsiyonunu gösteren biyokimyasal belirteçleri değerlendiren kesitsel ve ileriye yönelik çalışmalar vardır. Ancak emziren kadınlarda bu belirteçleri değerlendirirken gebelik sürecinde meydana gelen fizyolojik değişiklikleri de göz önünde

bulundurmak gerekir. Örneğin, gebelik dönemindeki aksine laktasyon döneminde glomerüler filtrasyon hızı ve vasküler yataktaki sıvı hacmi azalır. Laktasyon döneminde serumda ve 24 saatlik idrarda tespit edilen kemik rezorpsiyonu belirteçleri, gebeliğin ilk trimesterindeki değerlere göre artış göstermektedir. Serum kemik yapım belirteçleri de emzirme döneminde artar, ancak bu artış kemik yıkım belirteçlerinde saptanan artıştan daha azdır. Bu, kemik rezorpsiyonunun laktasyon sürecinde daha belirgin olduğuna işaret eder.

Laktasyon döneminde iskelet mineral yoğunluğunda görülen azalma, beslenme yoluyla kalsiyum alımının artırılmasıyla baskılanamaz. Annenin iskeletinde meydana gelen demineralizasyonun boyutu, üretilen anne sütünün miktarıyla orantılıdır. Laktasyon sürecindeki kemik kaybı, düşük östrojen seviyelerinin nedeniyle artan osteoklast sayısı ve aktivitesinden kaynaklanmaktadır. Bu kemik kaybı, GnRH analog tedavisi altındaki hastalarda veya erken postmenopozal dönemdeki kadınlarda, akut östrojen eksikliği olan kadınlara göre daha hızlı olur. Laktasyon dönemindeki kemik kaybı, 2-6 aylık bir süre zarfında iskelet yoğunluğunun yaklaşık %5-10'una karşılık gelir (13). Bu durum, artan PTHrP seviyelerinin östrojen ile birlikte kemik yıkımı üzerinde sinerjistik bir etkiye neden olması ile açıklanabilir.

Premenopozal ve postmenopozal kadınlar üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmaların çoğunda, önceki laktasyon öyküsünün pik kemik kütleleri, kemik yoğunluğu ve kalça fraktür riski üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (13,37). Bu nedenle, laktasyonda saptanan kemik mineral yoğunluğundaki azalma uzun vadede klinik olarak önemsizdir.

GEBELİKTE VE LAKTASYONDA HİPOPARATİROİDİZM

Hipoparatiroidizm tanısı, normal sınırların altında seyreden serum kalsiyum seviyesine, magnezyum seviyesi normalken düşük veya uygunsuz normal PTH seviyelerinin eşlik etmesi ile koyulur (38). Düşük PTH seviyeleri; intestinal kalsiyum abzorpsiyonunu, renal kalsiyum reabsorpsiyonunu ve iskelet rezorpsiyonunu azaltarak hipokalsemiye neden olur. Gebelik

dönemindeki hipoparatiroidizm insidansı bilinmemektedir. Hipoparatiroidizmin en yaygın nedeni, tiroid ameliyatı esnasında paratiroid bezlerinin çıkartılması veya hasar görmesidir. Nadiren doğuştan konjenital bozukluklar veya otoimmün paratiroid bezi hasarı (otoimmün poliglandüler sendromu tip 1) nedeniyle de ortaya çıkabilir. Normal popülasyonda cerrahi hipoparatiroidizm riski tiroid patolojisinin tipine, ameliyatın büyüklüğüne, tiroid bezinin hacmine ve cerrahın deneyimine göre değişmekle birlikte %0,5-6,6 olarak rapor edilmiştir (39).

Hipoparatiroidizm tanısı, klinik öykü, laboratuvar testleri ve radyolojik görüntüleme yöntemlerine dayanarak konur. Hipokalsemi semptomları genellikle el ve ayak parmakları ve perioral bölgede kas seğirmesi, uyuşma ve karıncalanma şeklinde ortaya çıkar. Bazı hastalarda karpopedal spazm, laringeal stridor ve hatta solunum sıkıntısı görülebilir. Fizik muayenede, fasyal sinire sinirin ana gövdesi seviyesinde vurulduğunda yüz kaslarında spazm oluşması durumu Chvostek Bulgusu olarak adlandırılır. Hipokalsemi hastalarının çoğunda bu bulgu görülmekle beraber, bunun sağlıklı bireylerde de görülebileceği unutulmamalıdır. Trousseau bulgusu, hipokalseminin bir başka fizik muayene bulgusudur. Kan basıncı manşonu yardımıyla koldaki kan akışının azaltılarak karpopedal spazmın tetiklenmesidir. Testin negatif olarak kabul edilebilmesi için kan basıncı 2 dakika boyunca sistolik kan basıncının üzerinde tutulmalıdır.

Hipoparatiroidizm teşhisi, düşük serum kalsiyum ve yüksek fosfor seviyeleri ile doğrulanır. Serum PTH seviyeleri, primer hipoparatiroidizmde düşüktür. Ayırıcı tanıda; raşitizm, osteomalazi ve hipomagnezemi de göz önünde bulundurulmalıdır. Hipoparatiroid hastalarda kemik mineral yoğunluğu paratiroid fonksiyonu normal olan bireylerle kıyaslandığında daha yüksek olabilir. Ayrıca dental hipoplazi, defektif enamel ve kök oluşumu, başarısız diş sürmesi de görülebilir. Ayrıca konjenital hipoparatiroidili bireylerde osteoskleroz, kortikal kalınlaşma veya kraniyofasiyal anomaliler görülebilir (40).

Maternal hipokalsemi varlığında, maternal iskelet yıkımı pahasına, fetusa transplasental kalsiyum geçişi devam eder. Gebede ciddi hipokalsemi gelişmedikçe fetal hipokalsemi

beklenmez. Fetal hipokalsemi fetal hiperparatiroidizm ve fetal iskeletin demineralizasyonu ile sonuçlanır. Fetal hiperparatiroidizm subperiostal kemik rezorpsiyonu, uzun kemiklerde eğrilme, osteitis fibrozis sistika, intrauterin kosta ve ekstremitte fraktürleri, düşük doğum ağırlığı, spontan abortus veya fetal ölüm ile sonuçlanabilir (41). Maternal hiperkalsemi varlığında ise, fetusa kalsiyum transferinde artış olur ve fetal paratiroid bezlerinin baskılanmasına neden olur (42).

Maternal serumdaki kalsitriol plasentadan geçemez. Fetal dolaşımdaki kalsitriol, fetusun böbreklerinde veya plasentada sentezlenir. Maternal PTH da plasentayı geçemez, fetusun paratiroid bezlerinde düşük konsantrasyonlarda PTH sentezlenir. Kalsitonin de fetal tiroid bezinde ve plasentada sentezlenir (43-45).

Gebelikte kalsitriol artışı intestinal kalsiyum emilimini, bu da renal kalsiyum filtrasyonunu ve üriner kalsiyum atılımını artırır. Gebelikte kalsitriol ve PTHrP artışına sekonder olarak azalan PTH seviyesi de hiperkalsiüriye katkıda bulunur. Gebelikte saptanan hiperkalsiüri böbrek taşı riskini arttırmaktadır. Gebelik dönemindeki hipoparatiroidizmin genellikle daha önceden de var olduğu ve gebelik sürecinde de devam ettiği düşünülür. Gebeliklerinin erken dönemlerindeki bazı kadınlarda hipokalsemi semptomları daha az görülür ve daha az miktarda kalsiyum replasmanına ihtiyaç duyarlar. Hipoparatiroidili gebelerde kalsitriol ve PTHrP artışının gebelikte kalsiyum ve kalsitriol ihtiyacının azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu, hamile bir kadında PTH'nin sınırlı rolü, kalsitriolün ve/veya PTH yokluğunda bile intestinal kalsiyum abzorpsiyonunun artmasıyla açıklanabilir. Ancak, gebelikte kalsiyum ve kalsitriol ihtiyacının arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (46). Kalsiyum ve kalsitriol tedavisi gereksinimindeki değişiklik diyetle kalsiyum alımındaki değişiklik ile ilgili olabilir (47). İlk trimesterde yeterince kalsiyum alımının olmaması, gebeliğin ilerleyen döneminde fetusun kalsiyum ihtiyacının karşılanamamasına yol açabilir. Gebelikte plasenta ve meme dokusundan sentezlenen PTHrP'nin ve böbreklerden kalsitriol üretiminin değişiklik göstermesi, hipoparatiroidili gebelerde gereksinim duyulan kalsitriol ve kalsiyum dozundaki farklılıkları açıklayabilir.

Gebelikte maternal hipokalsemiden kaçınılmalıdır. Çünkü maternal hipokalsemi; spontan abortus, büyüme ve gelişme geriliği, erken doğum, intrauterin ölüm, fetal iskelet demineralizasyonuna neden olan fetal hiperparatiroidizm ve subperiostal kemik rezorpsiyonu ile ilişkilidir (48). Gebelikte hipoparatiroidinin üriner kalsiyum atılımını arttırdığına dair kısıtlı bilgiler var (49).

Hipoparatiroid gebelikte, fetal paratiroid stimülasyonunu önlemek için maternal hipokalsemiden kaçınılmalıdır (50). Hedef maternal kalsiyum düzeyi, düşük normal referans aralığında olmalıdır (51). Fetal paratiroid bezlerinin baskılanmasını ve neonatal hipokalsemiyi önlemek için de maternal hiperkalsemiden kaçınılmalıdır. Hem hiperkalsemiden hem hipokalsemiden kaçınmak için ve gebelikte maternal düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyini veya iyonize kalsiyum düzeyini alt-normal referans aralığında tutabilmek için, maternal serum kalsiyum düzeyi gebelik boyunca yakından izlenmelidir. Maternal hipokalsemi veya hiperkalsemiden kaçınabilmek için gebelik boyunca 3-4 haftada bir serum kalsiyum düzeyleri ölçülmelidir. Eğer kalsiyum veya kalsitriol dozunda değişiklik yapıldıysa, serum kalsiyum düzeyi 1-2 hafta sonra tekrar ölçülmelidir. Gebelikte maternal üriner kalsiyum düzeylerini normal aralıkta tutabilmek için de serum kalsiyum düzeyleri düşük normal aralıkta olmalıdır. Ayrıca hastalar hipokalsemi ve hiperkalsemi semptomları yönünden eğitilmelidir. Gebelikte hipoparatiroidi izleminde obstetrik, endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları ve pediatri uzmanı doktorları iş birliği içinde olmalıdır.

Gebelik döneminde uygulanan hipoparatiroidizm tedavisi, gebelik dışı dönem uygulanan tedaviyle aynıdır her iki tedavide de yüksek kalsiyum diyetine ve D vitamini takviyesine yer verilir. Gebelikte kalsiyum, kalsitriol ve vitamin D desteği kullanımı güvenlidir (51). Gebelik döneminde normal kalsiyum takviyesi günde yaklaşık 1,2 gramdır. Maternal hipoparatiroidizm tedavisinde günlük 1-1,5 gram kalsiyum ve 0,5-3 µg kalsitriol verilmesi önerilir (52). Kalsitriol yarı ömrü kısa olduğu için, toksisite riski düşük olduğu için ve bu ajanla klinik tecrübe yüksek olduğu için önerilir. Kalsitriol'ün yarılanma ömrü 25(OH)D vitamininin yarılanma ömründen daha kısa olduğu için bölünmüş dozlarda verilmelidir. 25(OH)D

vitamini verilecekse haftalık 50.000-150.000 IU dozunda verilmelidir (53). Hipoparatiroidizm tedavisinde temel sorun, tekrarlayan hipokalsemi veya hiperkalsemi ataklarıdır. Bu nedenle periyodik olarak serum kalsiyum seviyeleri kontrol edilmelidir. Gebelikten kaynaklanan hipoparatiroidizm vakalarında, erken postpartum ve laktasyon dönemlerinde kalsiyum takibine devam edilmelidir. Çünkü hipoparatiroid hastası kadınlarda doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde kalsiyum ve kalsitriol ihtiyacı artar (54).

Plasenta çıkışı ile plasenta kaynaklı PTHrP azalır. Daha sonra emzirmenin de başlamasıyla birlikte meme dokusundan önemli miktarda PTHrP salgılanır. Salgılanan PTHrP'nin bir kısmı annenin dolaşımına geçer, kemik rezorpsiyonunu uyarır ve serum kalsiyum seviyesini yükseltir (55). Plasentanın çıkışını takiben kalsitriol seviyesi normalize olmaya başlar. Bu mekanizma, kalıcı hipoparatiroidisi olan kadınlarda laktasyon döneminde kemik metabolizmasını ve kalsiyum seviyelerini geçici olarak iyileştirebilir. Hipoparatiroidi hastası kadınlarda kalsiyum ve kalsitriol ihtiyacı erken laktasyon döneminden sonra önemli ölçüde azalır. Bu nedenle hastaya verilen D vitamini ve kalsiyum miktarı azaltılmazsa hiperkalsemi ortaya çıkabilir (46,56). Ancak postpartum dönemde kalsiyum homeostazındaki değişiklikler değişkendir. Bu sebeple laktasyonda hipoparatiroidizmin yönetiminde; albümin düzeyine göre düzeltilmiş kalsiyum düzeyi veya serbest kalsiyum düzeyleri yakından izlenmeli, önce tedavi sürecinde hastaya kalsiyum ve D vitamini dozları azaltılmalı, sonrasında emzirme azaldıkça dozlar kademeli olarak artırılmalıdır. Postpartum ilk ay haftalık serum kalsiyum takibi, devamında aylık takip önerilir. Laktasyonda da düzeltilmiş serum kalsiyum seviyeleri düşük normal referans aralığında tutulmaya çalışılmalıdır. Bu dönemde kalsiyum ve kalsitriol dozları çok sık titre edilmemelidir ki postpartum adaptasyon gerçekleşebilsin ve izlenebilsin. Yenidoğan bebekte emme güclüğü gibi klinik bulgular varsa neonatal serum kalsiyum düzeyi ölçülmelidir.

SONUÇ

Gebelikte hipoparatiroidizmin ilk rapor edildiği dönemden beri, kalsiyum homeostazı ile ilgili belirgin bir bilgi birikimine sahip olmamıza rağmen, gebelikte hipoparatiroidi yönetiminde aşikâr bir değişiklik olmamıştır. Gebelikte PTHrP ve kalsitriol düzeylerinde artış beklememize rağmen, hipoparatiroid gebeliklerin bir kısmında kalsiyum ve/veya kalsitriol ihtiyacı azalırken bir kısmında ise bu ilaçlara olan ihtiyaç gebelikte artar. Maternal ve fetal komplikasyonları önlemek için, gebelikte maternal düzeltilmiş serum kalsiyum düzeylerinin düşük-normal referans aralığında tutulması ve bu hedef için de serum kalsiyum düzeyinin yakından izlenmesi önerilmektedir. Kalsiyum, kalsitriol ve D vitamini desteği gebelikte güvenilirdir. Gebelikte rhPTH veya tiyazid diüretigi kullanımı önerilmemektedir

KAYNAKLAR

- 1- Kovacs CS. Maternal Mineral and Bone Metabolism During Pregnancy, Lactation, and Post-Weaning Recovery. *Physiol Rev.* 2016; 96(2): 449-547.
- 2- Trotter M, Hixon BB. Sequential changes in weight, density, and percentage ash weight of human skeletons from an early fetal period through old age. *Anat Rec.* 1974; 179: 1-18.
- 3- MacIsaac RJ, Heath JA, Rodda CP, Moseley JM, Care AD, Martin TJ et al. Role of the fetal parathyroid glands and parathyroid hormone-related protein in the regulation of placental transport of calcium, magnesium and inorganic phosphate. *Reprod Fertil Dev.* 1991; 3: 447-457.
- 4- Schauburger CW, Pitkin RM. Maternal-perinatal calcium relationships. *Obstet Gynecol.* 1979; 53: 74-76.
- 5- Callies F, Arlt W, Scholz HJ, Reincke M, Allolio B. Management of hypoparathyroidism during pregnancy – report of twelve cases. *Eur J Endocrinol.* 1998; 139: 284-289.
- 6- Dahlman T, Sjoberg HE, Bucht E. Calcium homeostasis in normal pregnancy and puerperium. A longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994; 73: 393-398.
- 7- Seki K, Makimura N, Mitsui C, Hirata J, Nagata I. Calcium-regulating hormones and osteocalcin levels

- during pregnancy: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 164: 1248-1252.
- 8- Ardawi M, Nasrat HA, BA'Aqueel HS. Calcium-regulating hormones and parathyroid hormone-related peptide in normal human pregnancy and postpartum: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol.* 1997; 137: 402-409.
- 9- Taylor RN, Badell ML. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology (9th ed.), edited by Gardner DG, Shoback DG. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2011. The endocrinology of pregnancy; p. 553-572.
- 10- Potts JT Jr, Bringham FR, Gardella T, Nussbaum S, Segre G, Kronenberg HM. *Endocrinology*, edited by DeGroot LJ. Philadelphia:Saunders; 1995. Parathyroid hormone: physiology, chemistry, biosynthesis, secretion, metabolism, and mode of action; p. 920-966.
- 11- Tsuchida T, Ishimura E, Hirowatari K, Matsumoto N, Imanishi Y, Jono S et al. Serum levels of 1-84 and 7-84 parathyroid hormone in predialysis patients with chronic renal failure measured by the intact and bio-PTH assay. *Nephron Clin Pract* 2006; 102(3-4): c108-114.
- 12- Kirby BJ, Ma Y, Martin HM, Buckle Favaro KL, Karaplis AC, Kovacs CS. Upregulation of calcitriol during pregnancy and skeletal recovery after lactation do not require parathyroid hormone. *J Bone Miner Res.* 2013; 28: 1987-2000.
- 13- Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev.* 1997; 18: 832-872.
- 14- Wilson SG, Retallack RW, Kent JC, Worth GK, Gutteridge DH. Serum free 1,25-dihydroxyvitamin D and the free 1,25-dihydroxyvitamin D index during a longitudinal study of human pregnancy and lactation. *Clin Endocrinol.* 1990; 32: 613-622.
- 15- Zhang JY, Lucey AJ, Horgan R, Kenny LC, Kiely M. Impact of pregnancy on vitamin D status: a longitudinal study. *Br J Nutr.* 2014; 112: 1081-1087.
- 16- Morley R, Carlin JB, Pasco JA, Wark JD. Maternal 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations and offspring birth size. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(3): 906-912.
- 17- Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(6 Suppl): 1752S-1758S.

- 18- Kovacs CS. The Role of Vitamin D in Pregnancy and Lactation: Insights from Animal Models and Clinical Studies. *Ann Rev Nutr.* 2012; 32: 9.1-9.27.
- 19- Yadav S, Goel MM, Singh U, Natu SM, Negi MS. Calcitonin gene-and parathyroid hormone-related peptides in normotensive and preeclamptic pregnancies: a nested case-control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 290: 897-903.
- 20- Hillyard CJ, Stevenson JC, MacIntyre I. Relative deficiency of plasma-calcitonin in normal women. *Lancet.* 1978; 1: 961-962.
- 21- Stevenson JC, Abeyasekera G, Hillyard CJ, Phang KG, MacIntyre I, Campbell S et al. Calcitonin and the calcium-regulating hormones in postmenopausal women: effect of oestrogens. *Lancet.* 1981; 1: 693-695.
- 22- Woodrow JP, Sharpe CJ, Fudge NJ, Hoff AO, Gagel RF, Kovacs CS. Calcitonin plays a critical role in regulating skeletal mineral metabolism during lactation. *Endocrinology.* 2006; 147: 4010-4021.
- 23- Eller-Vainicher C, Ossola MW, Beck-Peccoz P, Chiodini I. PTHrP-associated hypercalcemia of pregnancy resolved after delivery: a case report. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166: 753-756.
- 24- Jackson IT, Saleh J, Van-Heerden JA. Gigantic mammary hyperplasia in pregnancy associated with pseudohyperparathyroidism. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 1989; 84: 806-810.
- 25- Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM, Syed MA, Garcia-Ocana A, Bisello A et al. Continuous PTH and PTHrP infusion causes suppression of bone formation and discordant effects on 1,25(OH)₂ vitamin D. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 1792-1803.
- 26- VanHouten JN, Dann P, Stewart AF, Watson CJ, Pollak M, Karaplis AC et al. Mammary-specific deletion of parathyroid hormone-related protein preserves bone mass during lactation. *J Clin Invest.* 2003; 112(9): 1429-1436.
- 27- Sowers MF, Hollis BW, Shapiro B, Randolph J, Janney CA, Zhang D et al. Elevated parathyroid hormone-related peptide associated with lactation and bone density loss. *JAMA.* 1996; 276(7): 549-554.
- 28- Ohata Y, Arahori H, Namba N, Kitaoka T, Hirai H, Wada K et al. Circulating levels of soluble alpha-Klotho are markedly elevated in human umbilical cord blood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: E943-947.
- 29- Clement-Lacroix P, Ormandy C, Lepescheux L, Ammann P, Damotte D, Goffin V et al. Osteoblasts are a new target for prolactin: analysis of bone formation in prolactin receptor knockout mice. *Endocrinology.* 1999; 140: 96-105.
- 30- Suntornsaratoon P, Wongdee K, Goswami S, Krishnamra N, Charoenphandhu N. Bone modeling in bromocriptine-treated pregnant and lactating rats: possible osteoregulatory role of prolactin in lactation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010; 299: E426-436.
- 31- Stiegler C, Leb G, Kleinert R, Warnkross H, Ramschak-Schwarzer S, Lipp R et al. Plasma levels of parathyroidhormone-related peptide are elevated in hyperprolactinemia and correlated to bone density status. *J Bone Miner Res.* 1995; 10: 751-759.
- 32- Colucci S, Colaianni G, Mori G, Grano M, Zallone A. Human osteoclasts express oxytocin receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 297: 442-445.
- 33- Liu X, Shimono K, Zhu LL, Li J, Peng Y, Imam A et al. Oxytocin deficiency impairs maternal skeletal remodeling. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 388: 161-166.
- 34- Kovacs CS. *Endotext.* Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. 2018; Calcium and Phosphate Metabolism and Related Disorders During Pregnancy and Lactation.
- 35- Seely EW, Wood RJ, Brown EM, Graves SW. Lower serum ionized calcium and abnormal calcitropic hormone levels in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74: 1436-1440.
- 36- Purdie DW, Aaron JE, Selby PL. Bone histology and mineral homeostasis in human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988; 95: 849-854.
- 37- To WW, Wong MW, Leung TW. Relationship between bone mineral density changes in pregnancy and maternal and pregnancy characteristics: a longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003; 82(9): 820-827.
- 38- Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, Biesen WV et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015; 173: G1-G20.
- 39- Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2008; 359: 391-403.
- 40- Goltzman D, Cole DEC. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 6th ed, Favus MJ (Ed), American Society of Bone and Mineral Research, Washington, DC 2006. Hypoparathyroidism p.216.
- 41- Ayfer A, Gonc EN, Ebru Y, Deniz D, Nursen Y. Neonatal hyperparathyroidism due to maternal hyperparathyroidism and vitamin D deficiency: a cause

- of multiple bone fractures. *Clin Pediatr.* 2005; 44: 267–269.
- 42- Shani H, Sivan E, Cassif E, Simchen MJ. Maternal hypercalcemia as a possible cause of unexplained fetal polyhydramnion: a case series. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 410.e1–410.e5.
- 43- Wieland P, Fischer JA, Trechsel U, Roth HR, Vetter K, Schneider H et al. Perinatal parathyroid hormone, vitamin D metabolites, and calcitonin in man. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1980; 239: E385–E390.
- 44- Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Cipolloni C. Intact parathyroid hormone levels during pregnancy, in healthy term neonates and in hypocalcemic preterm infants. *Acta Paediatr Scand.* 1991; 80: 36–41.
- 45- Leroyer-Alizon E, David L, Dubois PM. Evidence for calcitonin in the thyroid gland of normal and anencephalic human fetuses: immunocytological localization, radioimmunoassay, and gel filtration of thyroid extracts. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980; 50: 316–321.
- 46- Shomali ME, Ross DS. Hypercalcemia in a woman with hypoparathyroidism associated with increased parathyroid hormone-related protein during lactation. *Endocr Pract.* 1999; 5: 198–200.
- 47- Krysiak R, Kobielski-Gembala I, Okopien B. Hypoparathyroidism in pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27: 529–532.
- 48- Kowacs CS. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011; 40: 795-826.
- 49- Graham I, Gordan Gs, Loken HF, Blum A, Halden A. Effect of pregnancy and of the menstrual cycle on hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1964; 24: 512–516.
- 50- Landing BH, Kamoshita S. Congenital hyperparathyroidism secondary to maternal hypoparathyroidism. *J Pediatr.* 1970; 77: 842–847.
- 51- Khan AA, Clarke B, Rejnmark L, Brandi ML. Management of Endocrine Disease: Hypoparathyroidism in pregnancy: review and evidence-based recommendations for management. *Eur J Endocrinol.* 2019; 180(2): R37-R44.
- 52- Cardot-Bauters C. Hypoparathyroidism and pregnancy. *Annales D'endocrinologie.* 2016; 77: 172-175.
- 53- Salle BL, Berthezene F, Glorieux GH. Hypoparathyroidism during pregnancy: Treatment with calcitriol. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981; 52: 810.
- 54- Sweeney LL, Malabanan AO, Rosen H. Decreased calcitriol requirement during pregnancy and lactation with a window of increased requirement immediately postpartum. *Endocr Pract.* 2010; 16: 459-462.
- 55- Caplan RH, Wickus GG. Reduced calcitriol requirements for treating hypoparathyroidism during lactation. A case report. *J Reprod Med.* 1993; 38: 914–918.
- 56- Caplan RH, Beguin EA. Hypercalcemia in a calcitriol-treated hypoparathyroid woman during lactation. *Obstet Gynecol.* 1990; 76: 485-489.