



## Heparin Kullanımına Bağlı Gelişen Gebelik Sonrası Osteoporozu

### Heparin Induced Osteoporosis Following Pregnancy

**Pınar Akpınar, İlknur Aktaş, Feyza Ünlü Özkan, Fatma Nur Soylu Boy\*, Duygu Geler Külcü\*\*, Arzu Atıcı**

Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*\*Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

## Öz

Gebelik ve emzirme fizyolojik olaylar olsa da risk faktörleri olan hastalarda osteoporoz gelişebilmektedir. Kemik metabolizmasını etkileyen ilaçlardan olan heparin osteoporozu yol açmakta ve osteoporoz birincil hastalığın gölgesinde fark edilememektedir. Yazımızda, gebelik döneminde düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı öyküsü olup laktasyon döneminde osteoporoz saptadığımız hastamızı sunarak, gebelik döneminde osteoporoz risk faktörlerinin sorgulanıp gerekli önlemlerin alınmasının gerekliliğini vurgulamayı amaçladık.

**Anahtar kelimeler:** Osteoporoz, gebelik, heparin

## Summary

Although pregnancy and lactation are physiological events, patients who have risk factors can develop osteoporosis. Heparin which affects bone metabolism induces osteoporosis and osteoporosis may be hidden under the shadow of primary illness. It was aimed to present a case with low molecular weight heparin induced osteoporosis during the lactation period and to emphasize the risk factors of osteoporosis during pregnancy.

**Keywords:** Osteoporosis, pregnancy, heparin

## Giriş

Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik mikromimarisinde bozulma sonucu kemik kırılabilirliğinde artış ile karakterize sistemik bir kemik hastalığıdır. Osteoporozu neden olabilecek bir durum bulunmuyorsa birincil osteoporoz, endokrin, romatolojik, gastrointestinal, pulmoner ve malign hastalıklara, immobilizasyon, alkolizm, sigara ya da kullanılan ilaçlar gibi belirlenmiş nedenlere bağlı oluşuyorsa ikincil olarak tanımlanır (1). Bazı ilaçlar, kemik metabolizmasını çeşitli şekillerde etkileyerek osteoporozu neden olabilmektedir ve osteoporoz birincil hastalığın gölgesinde fark edilememektedir. İkincil osteoporozu neden olan temel ilaçlar Tablo 1’de verilmiştir (2). Heparin ilişkili osteoporoz ilk olarak Griffith ve ark. (3) tarafından 1964 yılında tanımlanmış, sonrasında heparinin yanında düşük molekül ağırlıklı heparinlerin de (enoksaparin, fondaparinux, dalteparin) osteoporozu neden olduğu saptanmıştır (4).

Heparinin üç ay veya daha fazla süre minimum 15,000 ünite/gün kullanımı sonrası heparin ilişkili kemik kaybı ortaya çıkmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin osteoporozu yol açtığı konusunda net bir fikir birliği yoktur

fakat literatürde 3 aylık kullanım sonrası vertebral fraktür olguları bildirilmektedir (2).

Gebelik ile ilişkili osteoporoz (GIO), 1955’te Nordin ve Roper (5) tarafından tanımlanmıştır. Gebeliğin son üç ayında veya erken doğum sonrası dönemde ortaya çıkan nadir bir durumdur. Etiyoloji ve patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte önceden varolan osteoporozun gebelikle şiddetlenebileceği, genetik yatkınlıktan kaynaklanabileceği, ya da rastlantısal olabileceği tartışılmaktadır. Fiziksel inaktivite, kötü beslenme alışkanlıkları, düşük vücut ağırlığı, aile bireylerinde osteoporotik kırık öyküsü, genetik faktörler ve ikincil osteoporoz risk faktörleri arasında sayılabilir (6).

Gebeliğin geç dönemi veya laktasyon dönemi boyunca oluşan GIO’da özellikle vertebral kırık(lar) oluşabilir (1). Nadir olarak pelvis, sakral ve el bileği kırıkları bildirilen olgular da mevcuttur. Bu yazıda heparin kullanımına bağlı gebelik sonrası gelişen bir olgu sunulacaktır.

## Olgu

Yirmi sekiz yaşında, 2 ay önce doğum yapmış, primipar hasta şiddetli bel ağrısı şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Görsel

analog skalası (GAS) ile ağrı ölçümü yapıldığında GAS: 10 idi. Hamilelik sırasında GAS: 2-3 arasında bel ağrısının olduğunu belirten hasta son 3 gündür ağrısı sebebi ile emzirmeyi bıraktığını ifade etti. Boyu 1,63 m; vücut ağırlığı 60 kg olan hastanın vücut kitle indeksi 22,6 kg/m<sup>2</sup> olarak ölçüldü. Diabetes mellitus, kronik obstruktif akciğer hastalığı, hipotiroidi, hipertiroidi, epilepsi, adet düzensizliği, östrojen yetersizliği, romatoid artrit, hipogonadizm, hafif travma sonucu geçirilmiş kırık, annede geçirilmiş kalça kırığı öyküsü olmayan hastanın, 1 paket/gün sigara kullanımını ve faktör V leiden mutasyonu tanısı mevcut olup hamileliğin 2. ve 9. ayları arasında habitüel abortus için ampirik tedavi amaçlı 0,4 ml/gün düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı öyküsü mevcuttu. Süt ve süt ürünlerini sevmediği için gebelik sürecinde ve sonrasında tüketmeyen ve sigara kullanmaya devam eden hastanın soygeçmişinde ise özellik yoktu.

Fizik muayenede lomber lordozda düzleşme, paravertebral kas spazmı ve torakalomber spinöz çıkıntılarda basmakla hassasiyet saptandı. Bel hareketleri tüm yönlerde ağırlı ve kısıtlı, düz bacak kaldırma ve laseque (düz bacak) testleri olumsuz, kalça eklem hareketleri açık, ağrısızdı. Nörolojik muayenede patolojik bulgu saptanmadı.

Direkt lumbosakral vertebra radyografilerinde L1 ve L5 lomber vertebralarda ve kısmen de T12 vertebrada end plate deformitesi saptandı (Resim 1). Lomber manyetik rezonans incelemede ise T12, L1, L5 vertebra korpus yüksekliklerinde hafif azalma ve korpus üst yarılarında hafif ödematöz kemik iliği değişikliği izlendi (Resim 2). Yapılan hemogram, sedimantasyon, C-reaktif protein ve biyokimyasal kan testleri normaldi. Parathormon (PTH), tiroid fonksiyon testleri, kortizol, protein elektroforezi, Brucella aglütinasyon testi, kan tümör belirteçleri normal saptandı. Metabolik, metastatik ve enfeksiyöz kemik hastalığı yönünden herhangi bir patoloji saptanmadı.

25 hidroksi (OH) D3 vitamini: 4,3 ng/ml ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) için yapılan dual enerji x-ray absorpsiyometride (DXA), L1-L4 KMY: 0,650 gr/cm<sup>2</sup>; T skoru: -3,6 saptandı (Tablo 2). Hastamıza heparin kullanımına bağlı gebelik sonrası gelişen osteoporoz tanısı konuldu.

Hastaya torakalomber korse reçete edildi. Analjezik olarak parasetamol 500 mg 3x1/gün verildi. D vitamini 800 IU/gün, kalsiyum 1,200 mg/gün ve haftada 50,000 IU D3 vitamini toplam 8 hafta olarak medikal tedavisi ve beslenmesi düzenlendi. Hastanın 15 gün sonraki kontrolünde GAS 5 saptandı. Lomber bölgeye, fizik tedavi ajanlarından Ultrason 1 MHz, 1,5 W/cm<sup>2</sup>;

5 dk; infraruj 20 dk; transkutan elektriksel sinir stimülasyonu 100 MHz frekanstan 20 dk toplam 10 seans uygulandı. Bel, sırt ekstansör kaslara yönelik kuvvetlendirici egzersizler, aerobik ve postüral egzersizler önerildi. İki buçuk ay sonraki kan 25 OH D3 değeri 29,3 ng/ml saptanan hastanın GAS 1 idi. D vitamini 800



**Resim 1.** Lateral direkt lumbosakral vertebra radyografilerinde L1 ve L5 lomber vertebralarda endplate deformitesi

#### Tablo 1. Osteoporozu yol açan ilaçlar

- Glukokortikoidler
- Alüminyum içeren antiasitler
- Antiepileptikler (karbamazepin, valproik asit, fenitoin, fenobarbital)
- Antikoagülanlar (heparin, düşük molekül ağırlıklı heparinler, warfarin)
- Antineoplastikler [aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol, exemestane)], metotreksat, GnRH agonistleri, selektif östrojen reseptör blokerleri
- Antihipertansifler (loop diüretikleri, β-lokerler)
- Antidiabetikler (thiazolidinedionlar)
- İmmünosupresifler (siklosporin A, takrolimus)
- Proton pompa inhibitörleri
- Tiroid hormon fazlalığı
- Selektif serotonin geri alım inhibitörleri

GnRH: Gonadotropin releasing hormone (Gonadotropin salgılatıcı hormon)

IU/gün, kalsiyum 1,200 mg/gün devamı ve uzun yürüyüş ve yoruluklarda korse kullanımının devamı önerilerek hasta 6 ay sonra kontrole çağırıldı.

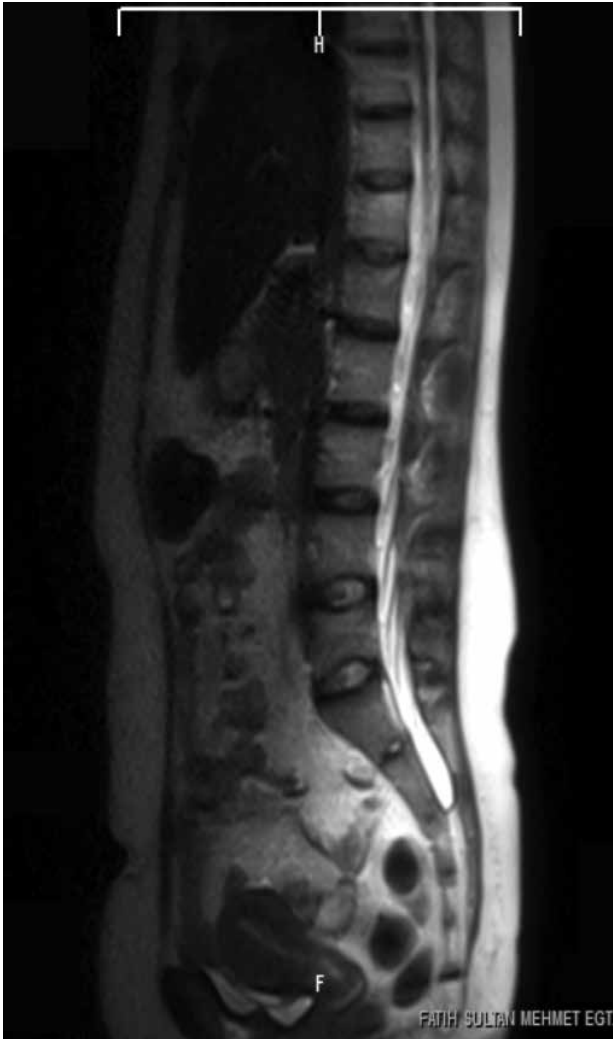
## Tartışma

Standart heparin (unfraksiyone) ve düşük molekül ağırlıklı heparin hamilelik sırasında tromboprofilaksi için yaygın olarak

**Tablo 2. Hastanın dual enerji x-ray absorpsiyometri (LUNAR) yöntemi ile yapılan kemik mineral yoğunluğu ölçümleri**

DXA	KMY (gr/cm <sup>2</sup> )	T skoru	Z skoru
L1-L4	0,650	-3,6	-3,0
L2-L4	0,698	-3,1	-2,8
Femur boyun	0,711	-1,2	-1,2
Femur toplam	0,848	-0,8	-0,8

DXA: Dual enerji x-ray absorpsiyome, KMY: Kemik mineral yoğunluğu



**Resim 2.** Lomber manyetik rezonans incelemede T12, L1, L5 vertebra korpus yüksekliklerinde hafif azalma ve korpus üst yarılarında hafif ödematöz kemik iliği değişikliği

kullanılmaktadır (7). Heparin, plasental geçişi olmayan, dolayısıyla gebelikte tercih edilen bir antikoagülandır. Net bir fikir birliği olmamakla beraber heparin ilişkili kemik kaybının, heparinin minimum 15,000 ünite/gün, üç aydan fazla sürede kullanımı sonrası olduğu bildirilmektedir (2,8).

Heparin ilişkili kemik kaybının oluşum mekanizması hakkında farklı görüşler öne sürülmektedir;

- Renal 1 $\alpha$ -hidroksilaz inhibisyonu,
- İnterlökin-11 aracılı STAT-3 aktivasyonu ile osteoklast aktivasyonu,
- Osteoblastlara bağlanan maddeler ile osteoklast aktivasyonu,
- Sklerostin ile bağlanabilmesi aracılığı ile Wnt/b katenin sinyalizasyon yolağını inhibe ederek osteoblast diferansiyasyonunun bozulması,
- Matris kollajen tip II içeriğinde ve kalsifikasyonda azalma,
- Doz ilişkili alkalin fosfataz seviyesi artışı sayılmaktadır (8).

Yapılan çalışmalarda heparin tedavisi alan hamile bayanların %30'unda KMY'de azalma %2,3-3,6'sında kırık geliştiği, 6 aydan uzun süre heparin kullanan hamile olmayan bayanlarda ise vertebral kırık insidansının %15 olduğu belirtilmektedir. Ayrıca heparine bağlı kemik kaybının doz bağımlı olduğu ve heparin tedavisi bırakılınca geri dönüşümlü olduğu belirtilmektedir (9). Gebelik sırasında kemik metabolizmasında fizyolojik hormonal değişiklikler meydana gelir. Bu sayede fetal iskelet gelişir ve meme dokusu laktasyona hazırlanır. Gebelik sırasında KMY'de değişiklik olup olmadığını araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur. Lomber omurgada kantitatif bilgisayarlı tomografi ile ölçülen trabeküler kemik kaybının %9'a ulaştığı, DXA ile %3-8 trabeküler ve kortikal kayıp saptanmıştır (10).

Gebelikte barsaktan kalsiyum emilimi normalin iki katına çıkar (11). Östrojenin direk intestinal etkisi ve 1,25 OH vitamin D değerinde artışa bağlı etki özellikle son üç ayda belirginleşir. Gebelikte 1,25 OH vitamin D böbrekte 1 alfa hidroksilaz enzimi ile reaksiyona girerken plaseenta da aynı işlevi üstlenir. Sonuçta barsaktan kalsiyum emiliminin artması ile kalsiyum açığına karşılanması hedeflenir. Aynı zamanda PTH'nin etkisi ile serumda iyonize kalsiyum artar, diğer taraftan glomerüler filtrasyon hızı yükselir. Bu ikisinin sonucu olarak gebelikte filtre edilen kalsiyum yükü artar ve sonuçta hiperkalsüri oluşur. Normal gebelikte ilişkili değişiklikler kalsiyumun fetüse geçmesine izin verir. Gebelik sırasında fetüs, en büyük kısmını son üç ayda olmak üzere toplam kalsiyum rezervinin %3'ü olan tahmini 30 gr kalsiyuma ihtiyaç duyar. Annenin deposundan toplamda %7 oranında kalsiyum, 15 aylık periyod içinde çocuğa transfer olur. Fetüs, bir bakıma "kalsiyum hırsızı" olarak görev yapmaktadır. Birçok gebe ve emziren kadının günlük ihtiyacı olan kalsiyum (1,000-1,300 mg) ve D vitamini (600-800 IU) diyetle karşılanamamaktadır (6). Bizim olgumuzda olduğu gibi süt ve süt ürünlerini tüketmeyen olgularda gebelik ve laktasyon süresince kemiklerden devam edecek olan bu mineral transferi iskelette rezorpsiyona yol açabilir.

Tümör nekroz faktör ailesinden olan osteoprotegerin, diğer adı osteoklastogenez inhibitör faktörü, osteoklastların potent bir inhibitörü olup gebelikte artar ve anneden fetüse kalsiyum

geçişini sınırlar, bu sayede maternal iskeletin korunmasında önemli rol oynar (12). Osteoporoz risk faktörü olmayan normal gebeliklerde maternal iskelet korunmuş olur. Bizim olgumuzda ise hem heparin kullanımı hem de yetersiz kalsiyum alımı olup osteoporoz gelişmiştir. Literatürde nadir de olsa vertebra kırıklarına neden olan gebelikte ilişkili osteoporoz olguları mevcuttur (13).

## Sonuç

Gebelik ve emzirme fizyolojik olaylar olsa da nadir olarak GIO olguları bildirilmektedir. Bu dönemlerde osteoporoz risk faktörleri sorgulanıp gerekli önlemler alınmalıdır. Kemik metabolizmasını etkileyen ilaçlar hakkında gebelik öncesi ve sonrası takip yapan sağlık personelleri de bilgilendirilmelidir. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanı olarak bizler de gebelik ve laktasyon döneminde bel ve sırt ağrısı ile başvuran hastalarda osteoporozu ayırıcı tanıda düşünmeliyiz.

## Etik

Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: Pınar Akpınar, İlknur Aktaş, Feyza Ünlü Özkan, Dizayn: Pınar Akpınar, İlknur Aktaş, Feyza Ünlü Özkan, Veri Toplama veya İşleme : Pınar Akpınar, Arzu Atıcı, Analiz veya Yorumlama: Pınar Akpınar, İlknur Aktaş, Duygu Geler Külcü, Fatma Nur Soylu Boy, Literatür Arama: Pınar Akpınar, Arzu Atıcı, Yazan: Pınar Akpınar.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Eryavuz-Sarıdoğan M. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırılması. İçinde: Gökçe-Kutsal Y. editör. Osteoporoz. 2nd ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2005. p. 1-4.
2. Gökçaya NKO, Gökçe-Kutsal Y. İlaça bağlı osteoporoz. Turk J Osteoporos 2011;17:30-6.
3. Griffith GC, Nichols G Jr, Asher JD, Flanagan B. Heparin osteoporosis. JAMA 1965;193:91-4.
4. Lowe H, Shane E. Osteoporosis associated with illnesses and medications. In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ, editors. Osteoporosis 3rd ed. San Diego, California: Elsevier Academic Press; 2008.p.1283-1314.
5. Nordin BE, Roper A. Post-pregnancy osteoporosis; A syndrome? Lancet 1955;1:431-4.
6. Akyüz G, Bayındır Ö. Gebelik ile ilişkili osteoporoz. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2013; 59:145-50.
7. Khalifa P, Marie-Scemama L. Long-term low-molecular-weight heparin therapy during pregnancy: Is there a bone risk? Therapie 2013;68:37-42.
8. Rajgopal R, Butcher M, Weitz JI, Shaughnessy SG. Heparin synergistically enhances interleukin-11 signaling through up-regulation of the MAPK pathway. J Biol Chem 2006;281:20780-7.
9. Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: Screening and treatment strategies. Ther Adv Musculoskel Dis 2014;6:185-202.
10. Wisser J, Florio I, Neff M, König V, Huch R, Huch A, et al. Changes in bone density and metabolism in pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 2005;84:349-54.
11. O'Brien KO, Nathanson MS, Mancini J, Witter FR. Calcium absorption is significantly higher in adolescents during pregnancy than in the early postpartum period. Am J Clin Nutr 2003;78:1188-93.
12. Yano K, Shibata O, Mizuno A, Kobayashi F, Higashio K, Morinaga T, et al. Immunological study on circulating murine osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor (OPG/OCIF): Possible role of OPG/OCIF in the prevention of osteoporosis in pregnancy. Biochem Biophys Res Commun 2001;288:217-24.
13. Ofluoglu O, Ofluoglu D. A case report: Pregnancy-induced severe osteoporosis with eight vertebral fractures. Rheumatol Int 2008;29:197-201.