

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (Enoksaparin) İle Gebelerde Derin Ven Trombozu Tedavisi

TREATMENT OF PREGNANT PATIENTS WITH DEEP VEIN THROMBOSIS WITH LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN (ENOXAPARIN)

Mehmet KURTOĞLU*, Kemal DOLAY**, Recep GÜLOĞLU***, Yüksel ARIKAN****

* Prof.Dr.,İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD,

** Op.Dr.,İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD,

*** Doç.Dr.,İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, İSTANBUL

**** Yrd.Doç.Dr.,Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, BOLU

Özet

Amaç: Derin ven trombozlu gebelerde düşük molekül ağırlıklı heparin uygulamasını irdelenmek.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Acil Cerrahi Anabilim Dalında Ocak 1996 - Mayıs 1998 tarihleri arasında 6 gebe derin ven trombozu tanısıyla takip ve tedavi edildi.

Materyel ve Metod: Hastalar düşük molekül ağırlıklı heparin (Enoksaparin) ile tedavi edildiler. Tedavi gebelik süresince ve gebelik sonlandıktan sonra 10 gün daha devam ettirildi.

Bulgular: Hiçbir hastada tromboemboli rekürrensi görülmedi. Üç gebede derin ven trombozu (DVT) ile beraber düşük tehdi de mevcuttu. Bunlardan birisi tedavinin 31'inci gününde, gebeliğin 15'inci haftasında düşük yaptı. Diğerlerinin takibine devam edildi. Gebelik boyunca tedavi esnasında kanama görülmedi. Doğum sırasında (2 hasta) ve sezeryan ameliyatı esnasında (1 hasta) kanama diyetezi saptanmadı. Hastalarda uzun süreli düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanımına bağlı osteoporozu düşündürecek kemik ağrısı veya omurga ağrısı gibi yakınmalar olmadı. Doğum sonrası bebeklerin hiçbirinde anomali veya intraventriküler kanama tespit edilmedi.

Sonuç: Derin ven trombozlu gebelerin gebelik boyunca, doğum esnasında ve doğum sonrasında tedavisi için, DMAH hem anne ve hem de bebek yönünden güvenle kullanılabilir ve etkin bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Derin ven trombozu, Düşük molekül ağırlıklı heparin

T Klin Jinekoloj Obst 1999, 9:110-114

Geliş Tarihi: 08.07.1998

Yazışma Adresi: Dr. Mehmet KURTOĞLU
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Travma ve Acil Cerrahi Birimi
34490, Çapa, İSTANBUL

Summary

Objective: To evaluate the use of low molecular weight heparin on pregnant patients with deep venous thrombosis.

Instution: Six pregnant patients were followed for deep venous thrombosis (DVT) at Department of Emergency Surgery, Istanbul University School of Medicine between January 1996 and May 1998.

Materials and Methods: All patients were treated with low molecular-weight heparin (Enoxaparin sodium). Treatment was continued during whole pregnancy and for 10 days following delivery.

Results: Recurrent thromboembolic event was not seen in any patient. In three patients there was abortus imminens in addition to DVT. One of them being at the 15th week of pregnancy experienced abortus on 31th day of the treatment. The follow-up of the others was continued until end of the pregnancy. There was no bleeding during the treatment period. Tendency for bleeding was not observed either during vaginal delivery (2 patients) or cesarean section (one patient). Bone and vertebral pains suggesting osteoporosis were not encountered during the long-term administration of low molecular weight heparin. Following delivery none of the infants had intraventricular bleeding and congenital abnormality.

Conclusion: Our findings suggest that the use of low molecular weight heparin for treatment of pregnant patients with DVT during pregnancy, delivery and after delivery period is safe and efficient management for mother and baby.

Key Words: Pregnancy, Deep venous thrombosis, Low molecular weight heparin

T Klin J Gynecol Obst 1999, 9:110-114

Tromboembolizm halen maternas morbidite ve mortalitede önemli bir faktör olarak rol oynamaktadır (1). Tromboembolik olaylar canlı doğum sonrası anne ölüm sebepleri içinde birinci sırada yer almaktadırlar. Gebelikte fibrinolitik aktivitenin azal-

ması, pıhtılaşma faktörlerinin artması ve venöz staz oluşması hiperkoagülabiliyeye yol açmaktadır. Bu nedenle gebelikte venöz tromboz görülme sıklığı normalden 5 kat daha fazladır (2). Gebe olmayan hastalarda tromboembolik olayların tanı ve tedavisi açıklığa kavuşmuştur. Ancak gebe kadınlarda gerek anneye, gerekse bebeğe ait yan etkiler nedeniyle bazı çekinceler yaşanmaktadır. Yüksek doz konvansiyonal (unfraksiyone) heparinin sezeryan ameliyatı sırasında kanamaya yol açması, warfarinin %15-20 oranında teratojenik etkisinin olması ve fetal kanamaya neden olması istenmeyen durumlardır (3).

Antitrombotik tedavi olarak gebelik süresince, gebeliğin farklı dönemlerinde şahsiliyet asit, unfraksiyone heparin (UF) ve warfarin gibi değişik antikoagulan tedaviler uygulanmıştır (1). Warfarin teratojenik etkisi nedeniyle önerilmemektedir. UF, kullanımı süresince sürekli monitörize edilmesi, intravenöz kontinü veya sık aralıklarla verilmesi, doğum sırasında kanama potansiyelini arttırması nedeniyle güvenli olarak kullanılamamaktadır. Son 10 yılda UF ile düşük molekül ağırlıklı heparinleri (DMAH) karşılaştıran geniş çalışmalar mevcuttur (4,5).

Ancak DMAFTın gebelik süresince ve doğumda antitrombotik tedavi maksatlı kullanımı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır (6). Literatürde gebelerde derin ven trombozu (DVT) normal insanlarda kabul edilmiş mantık ve konsensuslarla tedavi edilmektedir. Biz bu çalışmada, DMAH ile tedavi ve takip ettiğimiz 6 gebelik ve DVT olgusunu ve sonuçlarını irdeledik. Böylelikle gebelikte DVT problemlerini ve ayrıcalıklarını gözden geçirmeyi amaçladık.

Materyel ve Metod

Ocak 1997 ve Mayıs 1998 tarihleri arasında DVT tanısı ile kliniğimize yatırılarak tedavi edilen 6 gebe çalışma kapsamına alındı. DVT tanısı her hastada dupleks sonografi ile konuldu ve iki taraflı bacak çapları kaydedildi.

Tedavi endikasyonları klinik olarak akut derin ven trombozu bulgularının bulunması, tromboemboliye ait öykü olması, özgeçmişdeki risk faktörlerinin araştırılması, laboratuvar bulguları (sedimentasyon, tam kan, biokimya tetkikleri, antitrombin III, protein C, protein S, antikardiolipin antikorları Ig G, Ig M), dupleks sonografi ve pelvik ultra-

sonografi eşliğinde kondu. Olgularımızın hepsi proksimal tip derin ven trombozu idi.

Tedavi olarak hastanede yattıkları 5 gün boyunca hastaların tümüne enoksaparin sodyum toplam 2mg/kg/gün dozunda ve 12 saatte bir subkutan olarak başlandı. Tedavinin nasıl uygulanacağı her hastaya öğretilerek 5. günde hastalar, tedavilerine kendileri devam etmek üzere ve diz altı varis çorabı uygulanarak evlerine gönderildi. Yedinci gün 1ml/kg/gün doza geçildi ve bu tedavi gebelik sonlandıktan sonra hastalar mobilize olunca kadar sürdürüldü. Düşük tehdidi olanlar istirahat devam ettirildi. Tüm hastalarda bacak çapları 1'inci ve 7'inci gün ölçüldü. İlk gün PT, PTT ölçümleri yapıldı. Dupleks sonografi 7'inci gün tekrar edildi, trombus uzaması ve trombus gerilemesi araştırıldı. Daha sonraki takipler birer ay ara ile yapıldı.

Bulgular

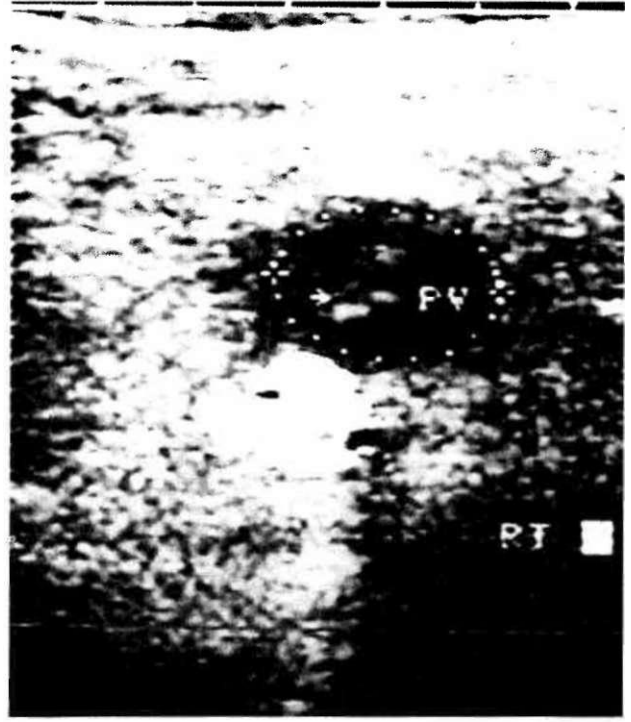
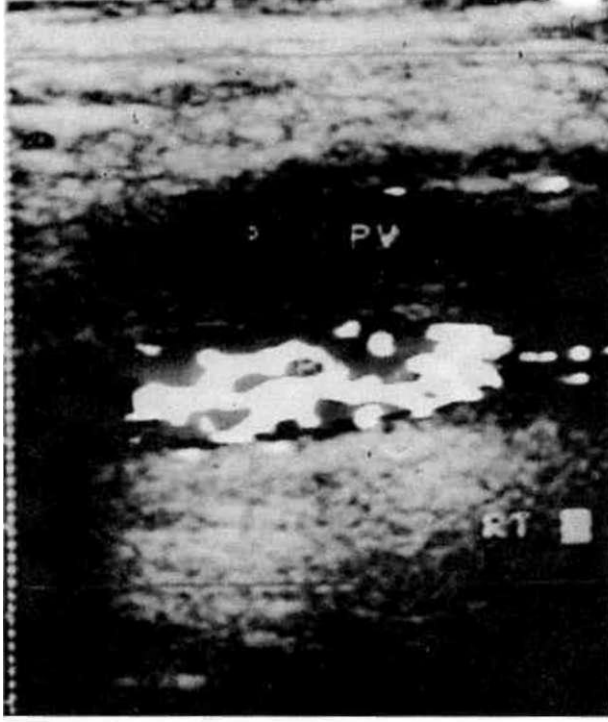
Hastaların yaşları 23 ile 30 arasında olup, yaş ortalaması 26.3 idi. Olgularımızın 3'ü birinci trimester'de, 2'si ikinci trimester'de, sonuncusu ise 3'üncü trimester'de idi. 2 olgumuz primipar, 4 olgumuz ise multipardı.

Bir olgumuzun özgeçmişinde alt ekstremitelerde varis mevcudiyeti, bir olgumuzda da sigara kullanımı (1 paket/gün, 5yıl süreyle) mevcuttu. Obesite ve diğer risk faktörleri yoktu.

Bütün olgularımız akut DVT yakınmaları ile müracaat ettiler. Yapılan muayenelerinde lokal ödem, ağrı ve ayağın dorsofleksiyonunda ağrı artışı mevcuttu. Her iki bacak ve krus çap ölçümlerinde değişen çap farklılıkları tespit edildi. Beş olgumuzda 7 günlük tedavi sonrası çap farkı lem'ye indi. Bir olguda ise çap farkı 4cm'de kaldı.

Olguların dupleks sonografilerinde, her iki ili—ak venden başlanarak popliteal vene kadar bakıldı, trifukasyon venleri kontrol edildi. Dört olguda femoral venden, popliteal venlere kadar ilerleyen trombus tespit edildi. İki olguda ise femoral venlerden, krus velilerine kadar trombus tutulumu mevcuttu (Şekil 1 A ve B).

Laboratuvar bulgularımız incelendiğinde sedimentasyon değerlerinin yükselmiş (40-80 mm/saat) olduğu görüldü. Bütün olgularımızda lökositoz (10000 ve >) mevcuttu. Antitrombin III, protein C, protein S, antikardiolipin antikorları (ACA-Ig G, Ig



Şekil 1. Popliteal ven ve arterin dupleks sonografide (A) longitudinal ve (B) transvers görüntüleri: trombüs nedeniyle popliteal venöz akım yok ve popliteal ven komprese olmuyor. PV: Popliteal ven; PA: Popliteal arter.

M) normal düzeylerde bulundu. Olgularımızın 3'ünde DVT ile birlikte düşük tehdidi de mevcuttu. Dokuz haftalık gebelikte iken takibe alınan ve aynı zamanda düşük tehdidi bulunan bir olgumuz, yatak istirahatindeyken 15'inci haftasında düşük yaptı. Diğer iki düşük tehdidi olgusundan biri normal doğum ile, diğeri sezeryan ile sağlıklı bebek sahibi oldular. Üçüncü trimester'de takibe alınan DVT'li bir olgumuz da normal doğum yaptı. Diğer üç olgumuzun doğum öncesi takibi halen devam etmektedir. On haftalık iken takibe alınan 24 haftalık gebeliğe kadar izlenen bir olguda kontrol dupleks sonografide trombüs rekanalizasyonu saptandı. Olgularımızın hiç birinde trombüs uzaması görülmedi. Pulmoner emboli düşündürecek klinik şüphe olmadığı için hastalara buna yönelik tetkik yapılmadı. Tedavi süresince hiç bir olgumuzda hematokrit, hemoglobinin düşüklüğü ve trombositopeni ($150\,000/\text{mm}^3$ 'ün altı) görülmedi ve kanama komplikasyonları (gastrointestinal kanama, hematüri ve epistaksis vb.) gelişmedi. Ayrıca doğum ve sezeryan anındaki kanamaların normal düzeylerde olduğu görüldü.

Tedavi boyunca hastalarımızın uzun kemik ve vertebra ağrısı gibi iskelet sistemine ait yakınmaları olmadı, bu nedenle osteoporoz düşünülmedi ve buna yönelik tetkikler yapılmadı.

Tartışma

DMAH'lerin antitrombotik etkisinin heparine eşdeğer veya daha fazla olduğu ve kanama riskinin daha düşük olduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (7-10). Venöz tromboembolizm profilaksisinde DMAH'lerin heparine oranla daha iyi sonuçlar sağladığının çok sayıda randomize çalışmada gösterilmesi (11) DMAH'lerin DVT tedavisinde de kullanımını gündeme getirmiştir. Son yıllarda yapılan randomize çalışmalarda, DMAH'in DVT tedavisinde en az heparin kadar etkili olduğu ve bunun yanında çeşitli avantajlarının bildirilmesiyle, DMAH'ler DVT'nun güncel tedavisinde yerini almışlardır (12-16). İn vitro ve in vivo çalışmalarda DMAH'in plasentayı geçmediği, yine hayvan çalışmalarında DMAH'in yüksek doz uygulamalarında teratojenik etkisi olmadığı gösterilmiştir

(1,6,17,18). Ayrıca DMAH'in tedavi sırasında laboratuvar takibi gerektirmemesi, günlük tek doz uygulanabilmesi, doğum sırasında kanama riskini arttırmaması nedeniyle çalışmamızda, gebe hastaların DVT tedavisi için enoksaparin tercih edilmiştir. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerinde farklı formları vardır. Antifaktör Xa aktivitesi üzerine olan etkileri karşılaştırıldığında; Bratt ve arkadaşları (19) klasik heparinin antifaktör Xa üzerine olan etkisinin 0.95 saat, heparin sodyum'un 2.1 saat, Harenberg ve arkadaşları (20) heparin glikozaminoglikan'm 3.35 saat ve Frydman ve arkadaşları enoksaparin sodyumun 4.4 saat olduğunu bildirmişlerdir(21). Buna rağmen gebelerde DVT tedavisi için DMAH kullanımı ile ilgili az sayıda çalışma yapılmıştır. Sturridge ve arkadaşları (22) 18, Dulitzki ve arkadaşları (1) 41 vakalık gebelik ve DVT sonuçlarını bildirmişlerdir.

DVT'da kullanılan belli başlı diagnostik metodlar fibrinojen uptake test, pletismografi, dupleks sonografi, termografi, kontrast venografi ve manyetik rezonans venografi'dir. Bunlardan kontrast venografi, özellikle asemptomatik DVT teşhisinde "altın standarttır". Ancak, zaman alan, pahalı ve birkaç kez tekrarlanması önerilmeyen invaziv bir yöntemdir. Dupleks sonografi ise semptomatik proksimal DVT tanısında kontrast venografiye eşdeğerdir. Ayrıca, invaziv değil, poliklinik şartlarında yapılabilir ve günlük tekrarlanabilir (23,24). Ayrıca trombüsün durumu (trombüs uzaması, gerilemesi) takip edilirken kontrol tetkikler gerekeceğinden tekrarlanan radyolojik tetkikler gebelik için sakıncalı olabilecektir. Bu nedenle çalışmamızda, DVT tanısı dupleks sonografi ile konulmuş ve takipler de dupleks sonografi ile yapılmıştır.

Hastalarımızın yaş ortalaması 26.3 olarak bulunmuştur. Dulitzki ve arkadaşları kendi serilerinde yaş ortalamasını 30.4 olarak bildirmişlerdir (1). Yaş ortalamasının düşük olmasının risk faktörlerini azalttığı bildirilmektedir (1,25).

Hastalarımızda günlük tek doz subkutan DMAH uygulamasına ait enjeksiyon yerinde hematoma, ciltte kızarıklık gibi yan etkiler görülmedi. Daha önce yapılan çalışmalarda hematoma ve cilt reaksiyonu bildirmeyenler olduğu gibi (1), lokal cilt reaksiyonundan bahsedenler de vardır (26).

DMAH'in monitörize edilmemesi günümüzde genel kabul görmektedir, ancak ilk zamanlar an-

tifaktör Xa aktivitesinin henüz standardize edilememesine bağlı olarak doz ayarlanması için antifaktör Xa aktivitesi araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda 20mg/gün DMAH uygulamasının anti faktör Xa aktivitesini 0.036 Ü/ml'ye çıkardığı, halbuki 40mg/gün dozun antifaktör Xa aktivitesini 0.1 Ü/ml'ye çıkardığı bununda proflaktik tedavi için yeterli olduğu bildirilmektedir (22,27). Dulitzki ve arkadaşları (1) günlük 40mg DMAH'in anti faktör Xa aktivitesini 0.1-0.15 Ü/ml'ye çıkardığını bildirmişlerdir.

DMAH uygulaması esnasında trombositopeni görüldüğü bildirilmektedir (27). Ancak bu klasik heparine göre çok daha az oranda olmaktadır. İki çalışmada da, hastaların trombosit sayısı 100 000 /mm³'ün altına inmemiş ve DMAH tedavisinde değişiklik gerckmemiştir (22,1). Biz gebelik boyunca izlediğimiz DVT olgularımızda literatürle uyumlu olarak, DMAH'e bağlı trombosit sayısında düşme tespit etmedik.

Bizim 3 olgumuzda düşük tehdidi mevcuttu. Bunlardan birisi tedavinin 5'inci haftasında düşük yaptı. Ancak bu hastada kanama artışı görülmedi. Diğer hastalarda da gebelik boyunca plasenta ile ilgili bir kanama problemi olmadı. Hastalarımızın hiçbirisinde doğum sırasında veya sezeryan yapılırken kan transfüzyonu gerekmedi. Dulitzki ve arkadaşları (1) kendi serilerinde 41 hastanın 13'ünde sezeryan yaptıklarını, ne tedavi süresince ne de cerrahi müdahale esnasında kanama bozukluğu olmadığını bildirmişlerdir.

Uzun süreli DMAH tedavisi sonucu osteoporoz oluşabileceği bildirilmektedir (5,28). Ancak Murray ve arkadaşları (29) yaptıkları deneysel bir çalışmada yüksek molekül ağırlıklı heparinin iskelet sistemi üzerine toksik etkisinin olduğunu, klasik heparinin bazı osteoporotik değişikliklere yol açtığını fakat düşük molekül ağırlıklı heparinin iskelet sistemi üzerine herhangi bir yan etkisi olmadığını göstermişlerdir. Literatürle uyumlu olarak olgularımızda, tedavi boyunca osteoporozu ait uzun kemik ağrısı, vertebral ağrı gibi yakınmalar tespit etmedik.

Sonuç

Derin ven trombozlu gebelerin tedavisinde DMAH kullanımının, gebelikte, doğum esnasında ve doğum sonrası dönemde emniyetli, etkili, hasta tarafından evinde kolay uygulanabilen ve tolere edilebilen bir tedavi şekli olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Dulitzki M, Pauzner R, Langevitz P, Pras M, et al. Low-molecular-weight heparin during pregnancy and delivery : Preliminary experience with 41 pregnancies. *Obstetrics & Gynecology* 1996; 87: 380-3.
2. Jackish C, Schwenkhagen A, Budde T, Louwen F, et al. Interventional therapy of inferior vena cava thrombosis in pregnancy (use of a new kind of temporary vena cava filter). *Zentralbl-Gynakol* 1995; 117: 181-4.
3. Monreal M, Lafoz E, Olive A, et al. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost.* 1994; 71:7-11.
4. Leyvraz PF, Bachmann F, Hoek J, Buller HR, et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: Randomized comparison between unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin. *BMJ* 1991; 303:543-8.
5. The German Hip Arthroplasty Trial Group. Prevention deep vein thrombosis with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement: A randomized trial. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1992; 111: 110-20.
6. Fejgin MD, Lourwood DL. Low molecular weight heparins and their use in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Surv.* 1994; 49:424-31.
7. Salzman EW. Low-molecular-weight heparin: is small beautiful? *N Eng J Med* 1986; 315: 957-9.
8. Verstrate M. Pharmacotherapeutic aspects of unfractionated low molecular weight heparin. *Drugs* 1990; 40:498-530.
9. Holmer E, Mattsson C, Nilsson S. Anticoagulant and antithrombotic effects heparin and low molecular weight heparin fragments in rabbits. *Thromb Res* 1982; 25:475-85.
10. Carter CJ, Kelton JG, Hirsh J, et al. The relationship between the hemorrhagic and antithrombotic properties of low molecular weight heparin in rabbits. *Blood* 1982; 59:1239-45.
11. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery: a randomised trial comparing low molecular weight heparin and unfractionated heparin. *Ann Intern Med* 1991; 114:545-51.
12. Prandoni P, Lensing AWA, Buller HR, et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet* 1992; 339:441-5.
13. Leizorovicz A, Simonneau G, Decousus H, Boissel JP. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. *BMJ* 1994; 309:299-304.
14. Hull RD, Raskob GE, Pmeo GF, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 326:975-82.
15. Collaborative European Multicentre Study. A randomised trial of subcutaneous low molecular weight heparin (CY 216) compared with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1991; 65:251-6.
16. Grosset AB, Spiro TE, Beynon J, Rodgers GM. Enoxaparin, a low-molecular-weight heparin suppresses prothrombin activation more effectively than unfractionated heparin in patients treated for venous thromboembolism. *Thromb Res* 1997; 86:349-54.
17. Matzsch T, Bergqvist D, Bergqvist A, Hodson S, et al. No transplacental passage of heparin or an enzymatically depolymerized low molecular weight heparin. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1991; 2:273-8.
18. Omri A, Delaloye JF, Anderson H, Bachmann F. LMW heparin Novo (LHN-1) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy. *Thromb Haemost* 1989; 61: 55-6.
19. Bratt G, Tornbohm E, Lockner D, et al. A human pharmacological study comparing conventional heparin and a low molecular weight heparin fragment. *Thromb Haemostasis* 1985; 53:208-11.
20. Harenberg J, Wiirzner B, Zimmermann R, et al. Bioavailability and antagonism of the low molecular weight heparin CY 216 in the man. *Thromb Res* 1986; 44:549-54.
21. Frydman A, Bara L, Le Roux Y, et al. The antithrombotic activity and pharmacokinetics of enoxaparin, a low molecular weight heparin, in man, given in single subcutaneous doses of 20 up to 80 mg. *J Clin Pharm* 1988; 28:609-18.
22. Sturridge F, De Swiet M, Letsky E. The use of low molecular weight heparin for thromboprophylaxis. *Br Obstet Gynaecol* 1994; 101:69-74.
23. Bergentz SE: What is new in the prophylaxis and treatment of venous thromboembolism? *World J Surg* 1996; 20: 1141-48.
24. Durak AC, Kocakoç E, Öztürk M, ve ark. Derin ven trombozu tespitinde manyetik rezonans venografimin renkli dopler ultrasonografi ile karşılaştırılması. *TRD* 1998; 33(1):17-22.
25. Bonnar J. Venous thromboembolism in pregnancy. *Cim Obstet Gynaecol* 1984; 8:455-8.
26. Phillips JK, Majumdar G, Hunt BJ, Savidge GF. Heparin induced skin reaction due to two different preparations of low molecular weight heparin (DMAH) *BR J Haematol* 1993; 84: 349-50.
27. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin *N Engl J Med* 1995;332:1330-35.
28. Melissari E, Parker CJ, Wilson NV, Monte G, Kanthou G, et al. Use of low molecular weight heparin in pregnancy. *Thromb Haemost* 1992; 68:652-6.
29. Murray WJ, Lindo VS, Kakkar VV, Melissari E. Long-term administration of heparin and heparin fractions and osteoporosis in experimental animals. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995; 6:113-5.