



Gebeliğin Tetiklediği Kalçanın Geçici Osteoporozu Tedavisinde K2 Vitamini Etkinliği: Olgu Sunumu

The Efficacy of Vitamin K2 in the Treatment of Pregnancy-associated Transient Osteoporosis of the Hip: A Case Report

© Ebru Yılmaz

Kocaeli Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Kocaeli, Türkiye

Öz

Kalçanın geçici osteoporozu, akut başlangıçlı kalça ağrısı, antalgik yürüme ve eklem hareket kısıtlılığı ile karakterize etiyolojisi bilinmeyen, nadir görülen ve kendi kendini sınırlayan klinik bir durumdur. Sıklıkla semptomlar birkaç ay (6 ila 8 ay) içerisinde kendiliğinden geriler, dolayısıyla konservatif tedavi en iyi tedavi yaklaşımıdır. Cerrahi dekompresyon sadece konservatif tedaviye dirençli hastalar için uygulanır. Bu makalede, gebeliğin tetiklediği kalçanın geçici osteoporozu olan ve konservatif tedaviye K2 vitamini eklendiğinde tatmin edici iyileşme gösteren 32 yaşında bir hasta sunulmuştur. K2 vitamini, kalçada geçici osteoporozu olan ve daha önce tarif edilen konservatif tedavi yöntemlerine yeterince yanıt vermeyen hastalarda cerrahi müdahaleden önce bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: Kalçanın geçici osteoporozu, tanı, tedavi, K2 vitamini

Abstract

Transient osteoporosis of hip is an uncommon, self-limiting clinical condition of unknown etiology characterized by an acute onset of hip pain, an antalgic gait and limited ranges of motion. Frequently this is followed by spontaneous regression of the symptoms within a few months (6 to 8 months), therefore conservative treatment is the best therapeutic strategy. Surgical decompression are performed only for the conservative therapy resistant patients. In this report, it is presented a 32-years old female who had pregnancy-associated transient osteoporosis and showed satisfactory improvement with conservative treatment via adding vitamin K2. Vitamin K2 may be considered as a treatment option before surgical intervention in the patients with transient osteoporosis of the hip who did not adequately respond to previously described conservative treatment modalities.

Keywords: Transient osteoporosis of hip, diagnosis, treatment, vitamin K2

Giriş

Kalçanın geçici osteoporozu (KGO), akut başlangıçlı kalça ağrısı, antalgik yürüme ve eklem hareket kısıtlılığı ile karakterize etiyolojisi bilinmeyen, nadir görülen ve kendi kendini sınırlayan klinik bir durumdur. Genellikle, 4. veya 5. dekattaki erkeklerde (olguların üçte ikisi) ve gebeliğin 3. trimesterindeki (ortalama görülen gebelik haftası 32 hafta) veya erken doğum sonrası dönemdeki kadınlarda (olguların üçte biri) görülür. İlgili eklem sınırlı femur başı ve boynunun radyografik osteopenisi ile kemik veya eklem patolojisinin tanınabilir başka bir nedeninin olmamasıyla ilişkilidir (1,2). Sıklıkla semptomlar birkaç ay (6 ila 8 ay) içerisinde kendiliğinden geriler, dolayısıyla konservatif tedavi en iyi tedavi yaklaşımıdır (3). Bu makalede, daha önce tarif edilen konservatif tedavi yöntemlerine orta derecede yanıt veren ve mevcut tedavilere K2 vitamini eklendiğinde semptomları

tamamen iyileşen, gebeliğin tetiklediği KGO olan bir olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

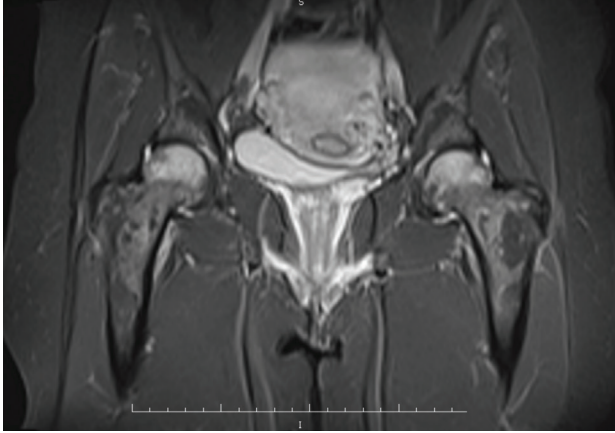
Bir hafta önce sezaryen doğum ile doğum yapan 32 yaşında bir kadın hasta, şiddetli çift taraflı kalça ağrısı ve yürüme güçlüğü şikayeti ile polikliniğe başvurdu. Hastanın, ikinci gebeliğinin 24. haftasında sol tarafta başlayan, bir hafta sonra sağ tarafta da ortaya çıkan kalça ağrısının giderek arttığı ve gebeliğin 28. haftasında yürüyemez hale geldiği öğrenildi. Bu şikayet ilk hamileliği sırasında ortaya çıkmamıştı. Hastanın takip edildiği kadın hastalıkları bölümünde gebeliğinin 32. haftasında çekilen bilateral kalça manyetik rezonans (MR) incelemesinde, bilateral femur başı ve boynunun yaygın kemik iliği ödemi tespit edilmişti (Şekil 1). Hastaya KGO tanısı konulup şiddetli ağrı ve hareket kabiliyetinde

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ebru Yılmaz, Kocaeli Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Kocaeli, Türkiye

Tel.: +90 507 127 71 30 **E-posta:** dr.ozcanebru@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-2172-2742

Geliş Tarihi/Received: 23.04.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20.09.2019

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Osteoporoz Derneği /Türk Osteoporoz Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.



Şekil 1. Olguya ait tedavi öncesi MR görüntülemesinde bilaterale femur başı ve boynunda diffüz kemik iliği ödemi
MR: Manyetik rezonans

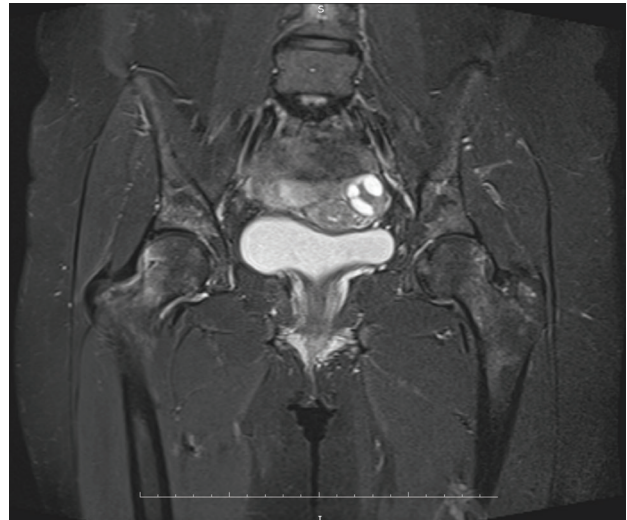
azalma nedeniyle 33. gebelik haftasında sezaryen doğum yapılmıştı. Hasta buradan ortopedi bölümüne yönlendirilmiş ve hastaya sadece istirahat önerilmişti. Hasta polikliniğe başvurduğunda bilaterale kalça hareketleri belirgin olarak ağrılıydı ve fizik muayenede her yöne kısıtlıydı. Düz bacak kaldırma ve Laseque testleri negatif, FABER (kalçanın fleksiyon-abdüksiyon-dış rotasyonu) ve FADIR (kalçanın fleksiyon-addüksiyon-iç rotasyonu) testleri pozitif. Nörolojik muayenesinde özellik yoktu. Hastanın ambulasyonu çok kısıtlanmıştı ve kişi desteği ile ayakta durabiliyor ve yürüyebiliyordu. Hastanın ağrısı yüklenme ve yürümekle artarken dinlenmekle azalıyordu. Travma, enfeksiyon, kronik hastalık, sigara ve alkol kullanım öyküsü yoktu. Vizüel Analog skala (VAS) 0 (ağrı yok) ile 10 (şiddetli ağrı) arasında değişen bir aralıkta hastanın ağrı seviyesini ölçmek için kullanılan bir anket formudur. Hastanın ağrı değerlendirmesi için kullanılan VAS skoru 10/10 idi. Laboratuvar testleri; tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, romatoid faktör, C-reaktif protein, Brucella Aglutinasyon testi, tiroid, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, serum kalsiyum, fosfor, magnezyum, alkalen fosfataz, 25(OH) vitamin D3 ve paratiroid hormonu (PTH) normal sınırlardaydı. Ayrıca, kemik formasyon-rezorpsiyon markerleri [karboksile osteokalsin (OK), serum tartata dayanıklı asit fosfataz-5b ve idrar tip I kollajen N-terminal telopeptid] normal sınırlardaydı. Kemik mineral dansitometrisinde (BMD) femur boyun T-skoru -2,7 ve ortalama L1-L4 T-skoru -2,1 idi. Hastaya kombine medikal (haftada bir kez 70 mg/alendronat, kalsiyum 600 mg/gün, vitamin D3 880 IU/gün, sadece iki hafta boyunca asemetazin 90 mg/gün) ve fizik tedavi (hotpack, transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu, ultrason, ağırlı dönemde eklem hareket açıklığı egzersizleri/3 hafta ve sonrasında daha az ağırlı dönemde abdüktör güçlendirme egzersizleri (lateral bacak kaldırma: yan yatarak bacağın yukarı kaldırılıp indirilmesi ve yapabiliyorsa pelvik lift egzersizi: ayakta bir eliyle sandalyeye tutunarak bacağın yana doğru açılıp tekrar kapatılması/3 hafta) başlandı. Bunlara ek olarak, istirahat ve klinik düzelmeye kadar zorunlu mobilizasyon durumlarında destek amaçlı kullanılmak üzere bilaterale koltuk değneği ile yürümesi önerildi. Ayrıca ağrısı

geçene kadar koltuk değneği kullanması tavsiye edildi. Bir aylık takipte hastanın VAS skoru 5/10 idi ve hastanın şikayetleri orta derecede azalmıştı, ancak hasta sadece 15 dakika süresince ayakta durabiliyordu. Bu durumun günlük yaşam aktivitelerini olumsuz yönde etkilediğini belirtti. Bu nedenle hastanın medikal tedavisine K2 vitamini (menaquinone-7, üç ay boyunca 100 µg/gün) ilave edildi. İki aylık takipte hastanın VAS skoru 1/10 idi ve hastanın kalça ağrısı belirgin şekilde azalmıştı ve sadece uzun yürüyüşlerde ortaya çıktığını söyledi. Tedavi başlangıcından 3 ay sonra çekilen MR görüntülemesinde belirgin derecede iyileşme tespit edildi (Şekil 2). Üçüncü ve 4. aylık takiplerde hasta tamamen düzeldi ve normal yürüyüş paterni elde edildi. Altı aylık takipte BMD belirgin bir şekilde düzelmisti (femur boyun T-skoru -1 ve ortalama L1-L4 T-skoru -1,1 idi). Bir yıllık takipte hastada herhangi bir şikayet olmadı. Hastadan sözlü ve yazılı onam alınmıştır.

Tartışma

KGO, akut başlangıçlı eklem ağrısı ve takibinde lokal osteopeni ve spontan iyileşme ile karakterize nadir görülen ve kendini sınırlayan bir sendromdur. Literatürde, geçici demineralizasyon, geçici osteoliz, kalçanın refleks sempatik distrofisi ve geçici kemik iliği ödemi gibi diğer eş anlamları bildirilmiştir (1). Genellikle tek taraflı semptomların akut başlangıcı ile ortaya çıkarken, birkaç olguda bilaterale ya da ikinci gebelikte rekürrens olabilir. Ayrıca primigravidalarda da yaygın olarak görülme eğilimindedir (4). Kalça en sık etkilenen eklem olmasına rağmen geçici osteoporoz diz, ayak, ayak bileği ve daha az sıklıkla omuz, bel, dirsek, el bileği ve eli de etkileyebilir (5).

Radyografik ve laboratuvar bulguları sıklıkla belirgin değildir, ancak MR görüntülemesi kemik iliği ödeminin varlığını gösterir (6). Ayrıca, MR görüntüleme hastalığın ilerlemesini izlemek ve



Şekil 2. Olguya ait tedaviden 3 ay sonraki MR görüntülemesinde bilaterale femur başı ve boynunda diffüz kemik iliği ödeminde belirgin azalma
MR: Manyetik rezonans

diğer hastalıkları ayırt etmek için de kullanılmaktadır. KGO ayırıcı tanıları arasında avasküler nekroz (AVN), enflamatuvar eklem hastalıkları, femur boyun kırığı, refleks sempatik distrofi (RSD), osteomyelit, septik artrit, pigmentli villonodüler sinoviyal kondromatozis ve maligniteler vardır. Erken evrede, KGO ve AVN arasında ayırıcı tanı zor olabilir, ancak KGO'da diffüz bir zonda geçici bir iskemik ile, daha kısıtlı bir bölgede daha şiddetli ve uzun süreli iskemiye sahip AVN'den ayrımı yapılabilir (7).

KGO'nun etiyojisi ve patogenezi belirsizdir. Başlatıcı bir olay (travma, enfeksiyon, enflamasyon, dejeneratif süreç, iskemik yaralanma, neoplazi, cerrahi, ilaçlar, metabolik ve nörolojik bozukluklar gibi) süreci tetikler ve kemik dönüşümünde artışa, venöz hipertansiyona ve/veya mikrofraktürlere neden olur. Gebelik, bilinen bir risk faktörüdür (örneğin; laktasyonla PTH ile ilişkili peptid salgısının artması, fetal kemiğe ve anne sütüne kalsiyum beslemesinin artması, doğumdan sonra östrojenin azalması, hamilelikten önce mevcut osteopeni). Steroid alımı, sigara, alkolizm, hemoglobinopatiler, hipotiroidizm, hipofosfatazi, osteogenezis imperfekta, fiziksel hareketsizlik, düşük testosteron, yetersiz kalsiyum ve düşük D vitamini (25-OH kolekalsiferol) gibi diğer risk faktörleri de kabul edilmiştir (8). Genetik yatkınlık, obturator sinirinin sıkışması, travmatik olmayan refleks sempatik distrofi, kemik medüller hipertansiyonu ve küçük damar iskemisi, viral enfeksiyon ve metabolik, kimyasal veya hormonal faktörler de dahil olmak üzere çeşitli lokal ve sistemik teorilerin bu duruma katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (3). Kısaca, geçici iskemik bir olaydan kaynaklanan KGO, geçici ve geri dönüşümlü kemik yaralanmasından (spontan rezolüsyon) geniş avasküler kemik ölümüne kadar değişen bir klinik spektrumda bulunabilir (9).

Sıklıkla semptomlar birkaç ay (6 ila 8 ay) içerisinde kendiliğinden geriler, dolayısıyla konservatif tedavi (örneğin; analjezikler non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), kortikosteroidler, kalsitonin, bifosfonatlar, iloprost, uzun süreli istirahat, kısıtlı ağırlık taşıma, eklem hareket açıklığı ve kalça abdükör güçlendirme egzersizleri) en iyi tedavi yaklaşımıdır. Cerrahi dekompresyon sadece konservatif tedaviye dirençli hastalar için uygulanır (10,11).

Tedavide amaç, ağrının hemen giderilmesi, etkilenen eklemin fonksiyonel iyileşmesinin hızlandırılması, mikrofraktürlerin azaltılması ve patolojik stres kırıklarının önlenmesidir. Ağrıyı gidermede basit analjezikler, NSAİİ'ler ve tramadol kullanılmaktadır. Kortikosteroidler hastalığın süresini ve ilerlemesini değiştirmez (12). Kalsitonin ve bifosfonatların faydalı etkileri olduğu bildirilmiştir. Ağrının hızla giderilmesi ve kemik iliği ödeminin azaltılması için bifosfonatlar (alendronat, zoledronat, ibandronat, pamidronat, klodronat ve neridronat gibi) önerilmektedir (13). Antiresorptif ajanların KGO içindeki etki mekanizması bilinmemektedir, ancak bu ajanlar, örneğin aktif T hücreleri tarafından pro-enflamatuvar sitokin üretiminin azaltılması gibi anti-enflamatuvar özellikleri sayesinde etkili olabilirler. Alternatif olarak, osteoblast apoptozunu önleyerek ve böylece kemik oluşumunu teşvik ederek etki edebilirler (3,14,15). Bir *in vitro* çalışmada, alendronatın kemik kaybını ve mekanik

hiperaljeziyi önlediği (16), bu nedenle hastaların tedavisinde alendronatın tercih edilebileceği önerilmiştir. Öte yandan, BMD'de bifosfonatlarla iyileşme tedavinin ilk yılında sağlanmış olmasına rağmen, uzun vadede BMD artışı plato göstermektedir (17). Bu nedenle bu makalede, bifosfonat tedavisi ile yeterli bir yanıt alınmadığı için hastanın tedavisine K2 vitamini eklenmiştir. İnsan müdahale çalışmalarında K2 vitamininin kemik metabolizmasını değiştirebileceği gösterilmiştir. Osteoblastların ürettiği OK, kalsiyumun kan dolaşımından alınmasına ve kemik matrisine bağlanmasına yardımcı olur, kemiğin mineral bileşimine bağlanma kabiliyeti sayesinde kemik mineralizasyonunu etkiler, bu da iskeleti daha güçlü ve kırılmaya daha dayanıklı hale getirir. Yeni yapılan OK etkin değildir ve tamamen aktif hale gelmesi ve kalsiyumu bağlaması için K2 vitaminine ihtiyaç duyar. OK'nin molekülünde glutamik kalıntıları vardır ve bunlar K2 vitaminine bağlı bir karboksilazın aracılık ettiği translayon sonrası modifikasyon ile γ -karboksilglutamik aside dönüştürülür (18). Çift kör, randomize kontrollü bir çalışmada, kemik sağlığının artmasına neden olan OK- γ -karboksilasyonu artırmak için günlük $\geq 100 \mu\text{g}$ günlük K2 vitamini alımının yeterli olacağı önerilmiştir (19), bu nedenle hastanın tedavisinde günlük $100 \mu\text{g}$ K2 vitamin dozu kullanıldı ve bu doz hastanın şikayetlerini iyileştirmek için yeterli olmuştur. Ayrıca, daha önceki bir olgu sunumunda, K2 vitamini multiple vertebra fraktürü olan gebeliğin tetiklediği KGO tedavisinde kullanılmış ve K2 vitamininin BMD'yi artırmada ve de novo fraktürleri önlemede etkili olabileceği belirtilmiştir (20). Diğer bir olgu sunumunda, D3 ve K2 vitaminlerinin kombinasyon tedavisinin, gebelik ve laktasyonla ilişkili osteoporoz hastalarında BMD'de iyileşme sağladığı bulunmuştur (21). Bu makalenin sonucuna göre (sadece patolojik stres kırığı olan hastaların tedavisinde değil), daha önce tarif edilen konservatif tedavi yöntemlerine tam olarak yanıt vermeyen KGO'lu hastalarda K2 vitamini cerrahi girişimden önce bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Sonuç olarak, KGO ile K2 vitamini arasındaki korelasyonu destekleyecek yeterli kanıt bulunmamasına rağmen, K2 vitamini ile osteoporoz ve patolojik fraktür arasındaki ilişkiye dayanarak, iyileşme süresini kısaltmak ve gereksiz cerrahi girişimleri azaltmak için K2 vitamini potansiyel bir terapötik seçenek olarak göz önünde bulundurulabilir.

Etik

Hasta Onayı: Hastadan sözlü ve yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Guerra JJ, Steinberg ME. Distinguishing transient osteoporosis from avascular necrosis of the hip. J Bone Joint Surg Am 1995;77:616-24.
2. Bijl M, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH. Transient osteoporosis of the hip: presentation of (a) typical cases and a review of the literature. Clin Exp Rheumatol 1999;17:601-4.

3. Ma FY, Falkenberg M. Case reports: transient osteoporosis of the hip: an atypical case. *Clin Orthop Relat Res* 2006;445:245-9.
4. Axt-Fliedner R, Schneider G, Seil R, Friedrich M, Mink D, Schmidt W. Transient bilateral osteoporosis of the hip in pregnancy. A case report and review of the literature. *Gynecol Obstet Invest* 2001;51:138-40.
5. Arayssi TK, Tawbi HA, Usta IM, Hourani MH. Calcitonin in the treatment of transient osteoporosis of the hip. *Semin Arthritis Rheum* 2003;32:388-97.
6. Ergun T, Lakadamyali H. The relationship between MRI findings and duration of symptoms in transient osteoporosis of the hip. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2008;42:10-5.
7. Erdem HR, Ozdemirel AE, Nacir B, et al. Idiopathic Transient Osteoporosis of the Hip in a Non-Pregnant Woman: A Case Report. *Turk J Phys Med Rehab* 2013;59:157-60.
8. Hadidy AM, Al Ryalat NT, Hadidi ST, Tarawneh ES, Hadidi MT, Samara OA, et al. Male transient hip osteoporosis: are physicians at a higher risk? *Arch Osteoporos* 2009;4:41-5.
9. Klontzas ME, Vassalou EE, Zibis AH, Bintoudi AS, Karantanas AH. MR imaging of transient osteoporosis of the hip: an update on 155 hip joints. *Eur J Radiol* 2015;84:431-6.
10. Hofmann S, Engel A, Neuhold A, Keder K, Kramer J, Plenck Jr H. Bone-marrow oedema syndrome and transient osteoporosis of the hip. An MRI-controlled study of treatment by core decompression. *J Bone Joint Surg Br* 1993;75:210-6.
11. Niimi R, Sudo A, Hasegawa M, Fukuda A, Uchida A. Changes in bone mineral density in transient osteoporosis of the hip. *J Bone Joint Surgery Br* 2006;88:1438-40.
12. McCord WC, Nies KM, Campion DS, Louie JS. Regional migratory osteoporosis: A denervation disease. *Arthr Rheum* 1978;21:834-8.
13. Asadipooya K, Graves L, Greene LW. Transient osteoporosis of the hip: review of the literature. *Osteoporos Int* 2017;8:1805-16.
14. Kibbi L, Touma Z, Khoury N, Arayssi T. Oral bisphosphonates in treatment of transient osteoporosis. *Clin Rheumatol* 2008;27:529-32.
15. Arayssi TK, Tawbi HA, Usta IM, Hourani MH. Calcitonin in the treatment of transient osteoporosis of the hip. *Semin Arthritis Rheum* 2003;32:388-97.
16. Naito Y, Wakabayashi H, Kato S, Nakagawa T, Iino T, Sudo A, et al. Alendronate inhibits hyperalgesia and suppresses neuropeptide markers of pain in a mouse model of osteoporosis. *J Orthop Sci* 2017;22:771-7.
17. Winarno AS, Kyvernitakis I, Hadji P. Successful treatment of 1-34 parathyroid hormone (PTH) after failure of bisphosphonate therapy in a complex case of pregnancy associated osteoporosis and multiple fractures. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2014;218:171-3.
18. Fusaro M, Mereu MC, Aghi A, Iervasi G, Gallieni M. Vitamin K and bone. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2017;14:200-6.
19. Inaba N, Sato T, Yamashita T. Low-dose Daily intake of vitamin K2 (Menaquinone-7) improves osteocalcin- γ -carboxylation: a double-blind, randomized controlled trials. *J Nutr Sci Vitaminol* 2015;61:471-80.
20. Tsuchie H, Miyakoshi N, Hongo M, Kasukawa Y, Ishikawa Y, Shimada Y. Amelioration of pregnancy-associated osteoporosis after treatment with vitamin K2: a report of four patients. *Ups J Med Sci* 2012;117:336-41.
21. Nakamura Y, Kamimura M, Ikegami S, Mukaiyama K, Komatsu M, Uchiyama S, et al. A case series of pregnancy- and lactation-associated osteoporosis and a review of the literature. *Ther Clin Risk Mana* 2015;11:1361-5.