

Mikroyerçekimi ve Osteoporoz

Microgravity and Osteoporosis

Yeşim Kirazlı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

İnsanlar 21. yüzyılda uzak gezegenlere seyahat etmek ve koloni kurmak amacıyla uzaya gittiklerinde dünyaya döndükleri zaman onları kırık riskine maruz bırakacak bir kemik hastalığı olan osteoporoz ile karşılaşacaklardır. Bu derleme uzay yolculuğu ve scuba dalışında olduğu gibi kemiklere yük binmemesi durumunda iskeletten kalsiyum depolarının hızlı mobilizasyona neden olan olası mekanizmaları ve aynı zamanda astronotlarda kemik kitlesini stabilize edebilecek girişimleri gözden geçirmektedir. Yük binmemesi durumunda idrarla kalsiyum atılımı artar, barsaklardan kalsiyum emilimi azalır, ve serum kalsiyum seviyeleri artar. Paratiroid hormon ve kalsitriol seviyeleri azalır. Kemik rezorpsiyonu artarken, formasyon azalır. İskeletin bazı bölgelerinde kemik mineral dansitesi (KMD) kaybı %1-2 / ay şeklindedir. Karşıt programlar özellikle egzersizlere dayanmaktadır. Ancak egzersizle elde edilecek osteojenik stimulus kemik kitlesini korumak için yetersizdir. Farmasötik ajanların astronotlarda osteoporozu engellediğine dair veriler de mevcut değildir. Uzayda farmasötik ajanlarla yapılacak çalışmalar planlanmaktadır. (*Osteoporoz Dünyasından 2006;12:64-9*)

Anahtar Kelimeler: Mikroyerçekimi, osteoporoz, uzay uçuşu, scuba dalışı

Summary

As human beings venture into space to travel to distant planets and to colonize, they will be confronted with osteoporosis that could put them at risk for fracture when they return to Earth. This paper reviews the possible mechanisms by which unloading of the skeleton -such as during space flight and scuba diving- results in rapid mobilization of calcium stores from the skeleton and also the interventions to stabilize bone loss in astronauts. Weightlessness increases urinary calcium excretion, decreases intestinal calcium absorption, and increases serum calcium level, with decreased levels of serum parathyroid hormone and calcitriol. Bone resorption is increased, whereas bone formation is decreased. The loss of bone mineral density (BMD) in some regions of the skeleton is 1.0-2.0 % per month.. Countermeasure programs have depended solely upon exercise. However, osteogenic stimulus from exercise has been shown to be inadequate to maintain bone mass. There are also no data to show the efficacy of pharmaceutical agents for prevention of osteoporosis in astronauts. Trails using pharmaceutical agents in space are being planned. (*Osteoporoz Dünyasından 2006;12:64-9*)

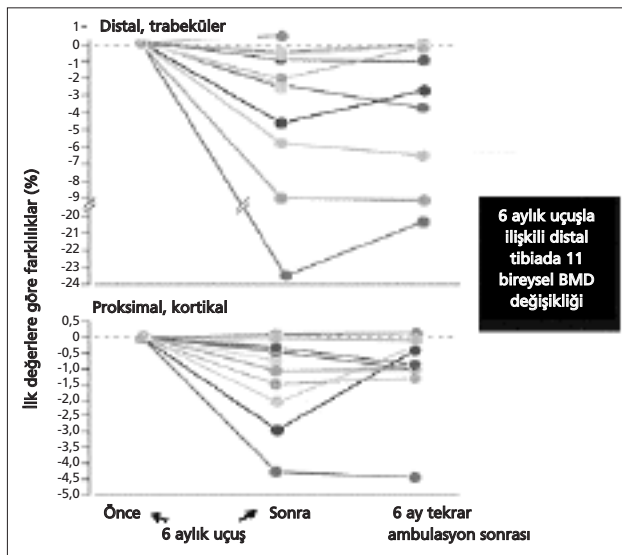
Key words: Microgravity, osteoporosis, spaceflight, scuba diving

Giriş

İnsanlar 21. yüzyılda uzak gezegenlere seyahat etmek ve ayda koloni kurmak amacıyla uzaya gittiklerinde uzay keşfi aktivitelerini kısıtlayacak ve dünyaya döndükleri zaman onları kırık riskine maruz bırakacak bir kemik hastalığı ile karşılaşacaklardır. İskeletten kalsiyum kaybı astronotlarda ayrıca böbrek taşı gelişimine de yol açabilir ki,

bu durum uzay yolculuğu sırasında çok önemli bir sorun haline gelebilir. Yerçekimi olmayan bir ortamda seçilmiş iskelet bölgelerinde kemik mineral dansite (KMD)'sinin her ay ortalama %1-2 kaybına yol açacak olaylar zincirinin başlayacağı yaklaşık 30 seneden beri bilinmektedir (1,2,3,4) . Astronotların proksimal femur KMD'de 1 ay içinde yaşadıkları kayıp, postmenapozal kadınların Dünya'da 1 sene içinde kaybettiğine eşdeğerdir (5,6) .

Mikroyerçekimi ortamında kemik dansitesindeki azalma açısından bireyler arasında farklılık olduğu gibi insan vücudundaki kemikler de farklı farklı etkilenirler. Tek foton absorpsiyometre kullanılarak Skylab 2, 3, ve 4 astronotlarının kalkaneus kemik dansitesinin 59-84 gün süreli uçuşlarda ortalama %4 azaldığı gösterilmiştir (7). Benzer gözlemler kozmonotlarla da elde edilmiştir; 140 gün süreli mikroyerçekimi olan ortamda kalkaneus dansitesi %19'a kadar artabilen değerlerde azalmıştır (8). Yük binen bir kemik olan tibiada da (trabeküler kısım) uzay ortamında 1 ay içinde kemik dansitesinde azalma gözlenmiştir ve uzay yolculuğu süresinin artmasıyla daha da belirginleşmiştir (4). Bu çalışmada Rus MIR uzay istasyonunda 2 veya 6 ay süreyle kalan 15 kozmonotun KMD'si uzay uçuşu öncesinde ve uçuş tamamlandıktan sonraki hafta içinde ölçülmüştür (Şekil 1). Tibial kortekste kemiğin kaybının ise 2 aylık uçuştan sonra, diğer bir deyişle trabeküler kısımdaki kayıptan daha sonra gözlemlendiği saptanmıştır. 6 ay süreli uçuş yapan grupta kortikal kemik kaybı trabeküler kemik kaybına göre daha az belirgindir. Bu durum trabeküler kemikte lokal remodelasyonun daha fazla olmasıyla açıklanabilir. Söz konusu kemiklerin aksine, daha az yük binen bir kemik olan radiusu uçuş boyunca dansitede bir azalma eğilimi gözlenmemiştir. Bunun nedeni radiusun kişi uzayda çalışırken önemli bir rol üstlenmesi ve lokomasyon için kullanılması olabilir. Diğer çalışmalarda da vücudun alt yarısındaki kayıp üst yarısında olduğundan daha fazladır (3, 9). Hatta kozmonotlarda 176 günlük uçuştan sonra KMD'nin lomber vertebra, pelvis, bacaklarda (en fazla femur boynu- büyük trokanter) azalırken, kafatası, kaburgalar ve kollarda arttığı saptanmıştır (3). Kemik kaybı yerçekimi olmayan ortamda daha ilk ayda belirgin hale gelirken, yolculuk sonrası Dünya'da normal



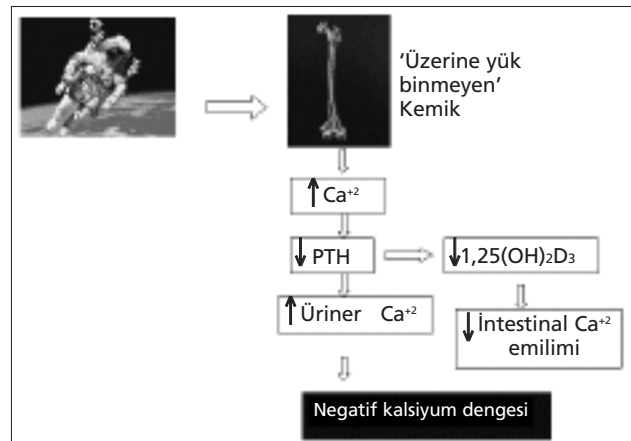
Şekil 1. 6 aylık uçuşla ilişkili distal tibia trabeküler ve kortikal bölgelerde bireysel KMD değişikliği.

Trabeküler bölgede kayıp daha erken (1.ay) başlar ve kortikal bölgedeki kayba göre daha belirgindir. Dünya'ya döndükten 6 ay sonra kemik kaybı devam etmektedir (4 no.lu kaynak)

yerçekimi şartları altında kemiğin tekrar kazanılması çok yavaş olmaktadır. Diğer bir deyişle uzay yolculuğu kadar süre dönüşte Dünya'da beklenilip dansite ölçümü tekrar yapıldığında tibial kemik kaybının devam ettiği gözlenmiştir (4)

Yerçekimsiz Ortamın Kalsiyum ve Kemik Metabolizması Üzerine Etkisi

İskelete yük binmenin kalkmasıyla kemiklerden kalsiyum depolarının hızla mobilizasyonunun gerçekleşmesinin kesin mekanizması bilinmemekle birlikte olayın metabolik ve hormonal sonuçları açıktır. İskelet üzerine yüklenme kalktığı zaman kemik rezorpsiyonundaki hafif bir artışla veya hiçbir değişiklik olmaksızın kemik formasyon hızı azalır. Sonuçta kemik formasyonu kemik rezorpsiyonundan daha az olur; idrarla hidroksirolin, piridolidin ve deoksipiridinolin komplekslerinin atılımı artar ve sürekli bir negatif kalsiyum dengesi gelişir (Şekil 2) (1). Bu serum iyonize kalsiyum konsantrasyonunda hafif bir yükselmeye yol açar ve bu durum paratiroid bezlerindeki kalsiyum sensörleri tarafından farkedilir. Kalsiyum sensörü paratiroid bezlerini PTH sentez ve salınımını azaltmak üzere uyarır. Kan PTH seviyelerindeki azalmanın çeşitli fizyolojik sonuçları vardır. Serum PTH seviyelerindeki azalma idrarla kalsiyum atılımını artırır; çünkü distal tübüllerdeki tübüler kalsiyum reabsorpsiyonu azalmıştır. Buna ek olarak, idrarla fosfor atılımı azalır; buna bağlı olarak serum fosfor seviyelerinde hafif bir yükselme gerçekleşir. Bu durum, dehidratasyonla birlikte böbrek taşı oluşumunu arttırabilir. Parathormon üretimindeki azalma osteoblastik aktivite ve kemik formasyonunu daha da azaltır; çünkü PTH'nun osteoblastlar üzerinde anabolik etkisi olduğu bilinmektedir. PTH 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D'nin renal metabolizmasını düzenleyen temel faktörlerden biri olduğu için PTH seviyelerindeki azalma intestinal kalsiyum absorpsiyonunda azalmaya neden olur. Bu nedenle iskelet üzerine yüklenme olmayınca bir kısır döngü oluşur. Uzay yolculuğuna çıkan bir kozmonotta yapılan araştırmada üç hafta süreli mikroyerçekimi ortamında intestinal kalsiyum ab-



Şekil 2. İskelet üzerine yük binmediği zaman kalsiyum metabolizmasında oluşan olaylar zinciri

sorbsiyonunun azaldığı gösterilmiştir (10). Aynı kozmonotta kalsitriol seviyelerinde ciddi bir baskılanma gözlenmiştir. Stronsiyum testi Ca absorpsiyonundaki değişiklikleri ortaya çıkarmak için geçerli bir testtir. Kalsitriol Ca absorpsiyonunun en önemli düzenleyicisidir. İskeletten yük kalkması sonucunda plazma kalsitriolündeki düşmenin kalsitriol klirensindeki artıştan ziyade yapımındaki azalma nedeniyle olduğunu gösterir hayvan çalışmaları vardır. Kalkışla kalsitriol üretimindeki azalma arasında bir zaman serum 25OH D₂ normal sınırlarda kalmıştır. 186 gün süreli uçuştan sonra serum kalsitriol seviyelerinin düşük olması kalsitriol metabolizmasındaki değişikliklerin (muhtemelen Ca absorpsiyonunda) geçici olmadığını, aylarca devam ettiğini düşündürmektedir. Kalsitrioldeki azalma serum CTx'tekinin tersine değişikliklerle paralel gitmekteydi. Artmış osteoklastik aktivite ve renal kalsitriol sentezi süpresyonu arasında bir bağlantı olabilir. Serum CTx muhtemelen sadece kalsitriol sentezini etkileyen faktörlerin bir belirleyicisidir. Kemik hücre aktivitesindeki normalleşmenin gecikmesi kalsitriol üretimini etkilemiş olabilir. Kalsitriolün insan dolaşımındaki yarı ömrü 4-6 saattir. Serum kalsitriolündeki azalmanın geç başlaması ve sebat etmesi mikroyerçekiminin kalsitriol sentezinde akut bir etki oluşturmadığını gösterir. Serum kreatinin seviyelerinde değişim olmaması böbrek fonksiyonlarındaki değişimin kalsitriol seviyelerindeki düşmeden sorumlu olmadığını gösterir. Düşük serum kalsitriol seviyeleri ve Ca absorpsiyonunda azalma düşük eksojen vit D desteği sonucu da olabilir. Ancak total serum 25OHD düzeyleri uçuşta düşmemiştir. Bu da vit D desteğinin Ca metabolizmasındaki değişikliklerden sorumlu olmadığını düşündürmektedir. Eksojen vit D desteğinin sağlanması vitamin D₂ desteğine bağlı yüksek serum 25OH D₂ sonucudur. Uçuş sonrası ile karşılaştırıldığında uçuş sırasındaki azalmış serum 25OH D₃ Mart ve Ağustos aylarında arasındaki kutanöz Vit D sentezi mevsimsel farklılıklarını yansıtabilir. Uçuşta biyolojik olarak düşük etkinlikte total UV mevcuttu (1 MED). Bu doz serum 25OHD se-

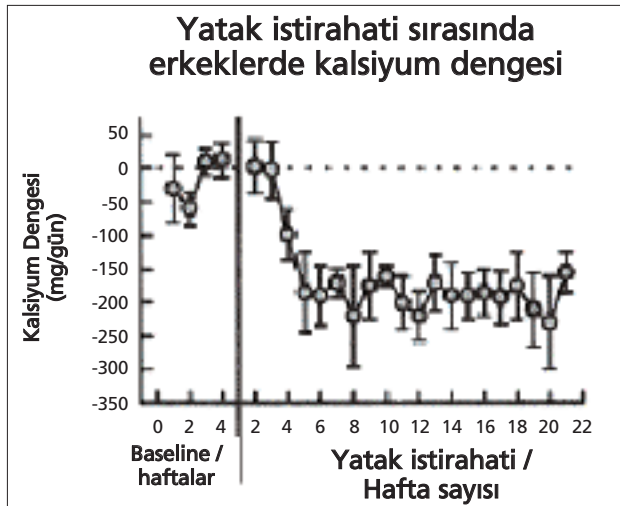
viyelerini değiştirmez. Bunun sonucunda sadece 19 günlük uzay uçuşunun intestinal Ca absorpsiyonunu azalttığı, daha fazla sayıda astronot/kozmonotta bu değişikliklerin başlangıç ve süresini araştırarak çalışmalar gerektiği söylenebilir.

Sürekli yatak istirahatinin yaptırıldığı modellerde de uzay uçuşu yapanlarda olduğu gibi negatif kalsiyum dengesinin geliştiği ve barsaklardan kalsiyum emiliminin azaldığı gözlenmiştir (11).

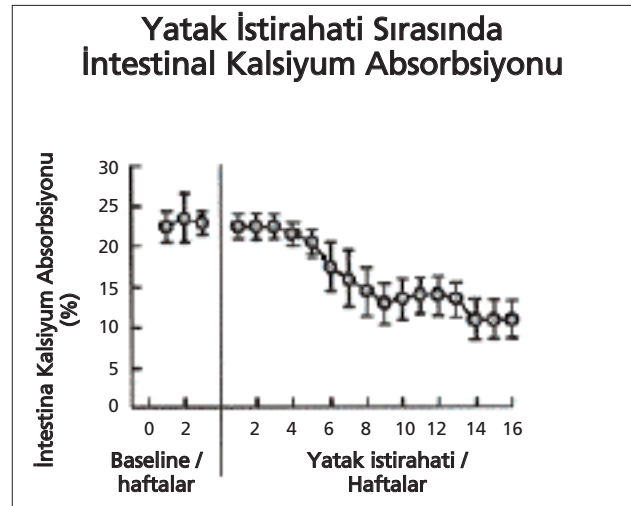
Uzay çalışmaları büyüklük ve sıklık açısından sınırlı olarak yapılabildiği için iskelet üzerine yük binmemesinin sonuçlarını araştırmak amacıyla yeryüzünde bazı modeller geliştirilmiştir. Sağlıklı bireylerde uzun süreli yatak istirahati geliştirilen bu modellerden bir tanesidir (12,13). Paraplejik kişilerde de mikroyerçekimi ortamının etkisi araştırılmıştır (6, 14). Hayvanlarda da arka ayaklardan elevasyon (kuyruktan asma) yöntemi uzay uçuş modelini simüle eder ve hayvanlar üzerinde çok az stres oluşturduğundan iyi tolere edilir.

Mikroyerçekiminin Kemik Modelasyonu Üzerindeki Etkisi

Mikroyerçekimi ortamının kemik kaybı oluşturma mekanizmaları büyük oranda bilinmediğinden bunu açıklayabilmek amacıyla kemik remodelasyonu biyokimyasal belirleyicilerine yönelik bazı çalışmalar da yapılmıştır. İki kozmonotta sırasıyla 21 ve 180 günlük uzay uçuşları öncesi, yolculuk sırasında ve sonrasında biyokimyasal belirleyiciler ölçülmüştür (15). Uçuşun 8. günü tip 1 prokollagen propeptid ve kemik alkalin fosfataz azalmıştır. Karboksilenmemiş osteokalsin oranı erken dönemde artmıştır ve uçuşlar sırasında yüksek düzeyde seyretmiştir. Vitamin K desteği uzun süreli uçuşta osteokalsin karboksilasyonunu sağlamıştır. Üriner ve serum C-telopeptid tip I kollajen (CTX) uçuşun 8. günü yapılan ölçümde yüksek değerde bulunmuştur; serumdaki artış idrarda olduğundan daha fazladır. Piridinolin, serbest deokspiridinolin ve N-telopeptid kısa süreli uzay uçu-



Şekil 3. 22 hafta süreli yatak istirahati sırasında gelişen negatif kalsiyum dengesi (11 no.lu kaynak)



Şekil 4. 16 haftalık yatak istirahati sırasında intestinal kalsiyum absorpsiyonu (11 no.lu kaynak)

şunda CTX'ten daha az artmıştır. İdrarda CTX ve serbest deokspiridinolinle değerlendirilen kemik rezorbsiyonu sirkadien ritmi mikroyerçekimi ortamında değişmemiştir. Bu çalışma sonucunda kozmonotlarda kemik remodelasyonunun ve vitamin K metabolizmasının etkilendiği düşünülmüştür. Bu çalışmanın sonucu 6 aylık Euro-mir-95 uçuşunu yapan astronotlardan elde edilen verilerle de desteklenmektedir (16). Bu uçuşun başlamasını hemen takiben kemik rezorbsiyon belirleyicileri ve üriner kalsiyum atılımı 2 kat artmıştır. Oysa kemik formasyon belirleyicileri değişmemiştir. 12,5 haftadan sonra verilen Vitamin K (6 hafta boyunca 10 mg/gün) ile birlikte osteokalsin kalsiyum bağlama kapasitesi artmıştır. Bu da vit K desteğinden önce astronotta sublinik Vit-K yetersizliğinin var olduğunu düşündürmektedir. Yüksek K vitamini döneminde kemik formasyon belirleyicileri uçuşun birinci kısmına göre artmıştır. Mikroyerçekimi modelinin yeryüzünde simüle edildiği modellerde insan mezenşimal kök hücrelerin osteoblastik diferansiasyonunun mikroyerçekimi ortamında inhibe olduğu gösterilmiştir (17).

Mikroyerçekimi ortamının fötüs iskelet gelişimi sırasında ilk kemik mineralizasyon işlemi etkileyip etkilemediğini araştırmak amacıyla Space Shuttle Discovery , STS-59 uçuşunda bir inkübatör içinde 2 ve 9 günlük 16 adet fertilize tavuk yumurtası konmuştur (18). Aynı gestasyonel yaşta benzer grup tavuk yumurtası Dünya'da kontrol grubu olarak tutulmuş; uzay ortamındaki gibi vibrasyona maruz bırakılmıştır. 9 günlük embryoların seçilmesinin nedeni 9.günde tavuk embryosunun tüm iskeletinin belirgin mineralizasyon olmaksızın tamamlanmasıdır. 9.günden sonra iskelet mineralizasyonu hızla gerçekleşir ve 5 gün içinde tüm iskelet mineralize olur. Bu çalışmadaki amaç mikroyerçekimi ortamının embryonik iskeletin mineralizasyonunun başlamasını etkileyip etkilemediğini görmektir. 9 günlük embryoların gestasyonel gelişiminde farklılık saptanmamıştır. Ayrıca uzun kemikler histolojik incelemeye maruz bırakıldığında mineralizasyonun her iki grupta benzer olduğu saptanmıştır. Osteoblast, osteoklast morfolojisinde de farklılıklar yoktur. Bu çalışmanın önemi kemik hücrelerinin hem mineralizasyonun başlaması, hem de kırıldık iskeletin mineralizasyonu için yerçekimine gerek olmadığının gösterilmesidir.

Uzay Uçuşlarına Bağlı Kemik Kaybında Nutrisyonel Girişimler

Uzay uçuşlarının uzun süreli olması gerekliliği ve kemik rezorbsiyonunu daha da arttıran fizyolojik bir problem haline gelebilen ve uzay uçuşlarında sıklıkla görülebilen malnutrisyon nedeniyle uçuşlar sırasında nutrisyonel destek verilmesi önemlidir (19,20). Azalmış açlık ve susuzluk hissi veya alım ve gereksinim arasındaki denge-sizlik nedeniyle beslenme yetersizliği ortaya çıkar.

Enerji alımı

Uzay uçuşları sırasında astronotların negatif enerji dengesi içinde olduğu gösterilmiştir(19). Negatif enerji den-

gesi vücut kitle kaybına ve vücut kitle indeksinde azalmaya neden olur. Kemik mineral dansitesi ve vücut kitle indeksinin iyi bir korelasyon halinde bulunduğu bilinmektedir. Anoreksia nervosa hastalığında ve diyet yapan postmenapozal kadınlarda kemik mineral dansitesinin azaldığı ve kırıklara yatkınlık görüldüğü bilinmektedir. Yetersiz enerji alımında bulunan atletlerde kemik döngüsünde değişiklikler gözlenmiştir. Açlığın 24.saatinde kemik formasyon belirleyicileri azalmaktadır. Açlık ayrıca yüksek kortizol seviyeleri ile birlikte gider ki bu da kemik rezorbsiyonunu arttıran bir etkidir. Astronotlarda enerji alımının artırılması kemik formasyonundaki azalmayı, bir ölçüde de kemik rezorbsiyonundaki artışı bir miktar engelleyebilir.

Kalsiyum alımı

Üç uzay uçuşunda yer alan astronotlardaki kalsiyum alımının izlenmesi kalsiyum alımının çok düşük olduğunu, risk grubundakilere önerilenin sadece %47'ne ulaştığını göstermiştir. Uzay uçuşu sırasında gelişen kemik kaybının kısmen yetersiz güneş ışığına bağlı D vitamini eksikliği ve yetersiz kalsiyum alımı ile ilişkili olduğu düşünü-lürse, kalsiyum ve vitamin D desteğinin sağlanmasının mantıklı bir yaklaşım olabileceği düşünülebilir. Ancak yüksek kalsiyum (2000 mg/gün) ve yüksek D vitamini (600 IU/gün) desteği verilerek yapılan ve astronotlar ile yatak istirahati modelindeki sağlıklı kişileri içeren çalışmalar kemik biyokimyasal belirleyicileri ile gösterildiği üzere kemik rezorbsiyonundaki artışın ve kemik formasyonundaki azalmanın önüne geçilemediğini belirlemiştir. Yüksek kalsiyum ve D vitamini desteği postmenapozal kadınlarda olduğu gibi etkili olmamıştır.

Tuz

Uzay uçuşu sırasında yapılan çalışmalar astronotlarda sodyumun ozmotik olarak inaktif şekilde depolandığını düşündürmektedir. Bu da fizyolojik değildir. Sodyum depolanması baş aşağı pozisyonda yatak istirahatine alınan kişilerde ve yüksek tuz diyetine maruz bırakılan sağlıklı erkeklerde de saptanmıştır. Ancak sodyum depolanmasının fizyolojik sonuçları bilinmemektedir.

K Vitamini

K vitamininin kemik döngüsündeki önemi tanımlanmıştır. K vitamini proteinlerde γ - karboksiglutamit rezidülerinin formasyonunda yer alır. γ - karboksiglutamit rezidüleri bu proteinlerde güçlü kalsiyum- bağlayıcı gruplar oluşturur. Kemikte en az üç adet γ - karboksiglutamit proteini mevcuttur: osteokalsin, matriks γ - karboksiglutamit protein ve protein S. K vitamininin osteoklast aktivitesi ve kemik rezorbsiyonunu inhibe etmek gibi başka bir fonksiyonu daha olabilir. Çeşitli klinik çalışmalar artmış K vitamini alımının kemik formasyon belirleyicilerini arttırdığını, üriner kemik rezorbsiyon belirleyicilerini azalttığını göstermiştir (21). Uzaydaki astronotlarda kemik yapım belirleyicileri azalmış, kemik yıkım belirleyicileri artmış olduğundan, K vitamininin kemik döngüsü üzerinde olumlu etkisi olabileceği düşünülebilir. Yapılan bir çalışmada uzay uçuşunun ilk kısmında kemik formasyon belirleyicilerinin azaldığı gözlenirken, ikinci kısımda günde 10 mg K1 vitamini veril-

diğinde serum kemik alkalen fosfataz konsantrasyonunun uçuş öncesi değerlere geldiği görülmüştür (16). K vitamini uçuşları sırasında kemik döngüsü üzerinde önemli rol oynayabilir.

Uzay uçuşu sırasında aminoasit desteği verilmesinin (28 gün boyunca ekstradan günde 49,5 g) kemik formasyonunda değişiklik olmaksızın kemik rezorbsiyonunda artış oluşturduğu görülmüştür (22).

Uzay uçuşu modellerinde protein alımının potasyum alımına oranının kemiği etkileyebileceği gösterilmiştir. Bu oranın değiştirilmesi Dünyadaki ve uzay uçuşları sırasındaki kemik kaybı engellemeye yardımcı olabilir.

Uzay Uçuşlarına Bağlı Kemik Kaybında Egzersiz ve Farmakolojik Tedavi Yöntemleri

Osteoporozla yönelik farmakolojik tedavi yöntemleri uzayda şimdiye kadar rutin olarak kullanılmamıştır; programlar sadece egzersiz yöntemlerine dayanmaktadır. Ancak ne yazık ki egzersizle elde edilen osteojenik stimülusun yetersiz yüklenme veya süreye bağlı olarak kemik kitlesini korumada yetersiz olduğu görülmüştür. Bu nedenle Dünya'daki osteoporozlu hastaların tedavisinde kullanılan alendronat, rizedronat, zoledronik asid ve raloksifen gibi SERM'ler, teriparatid gibi ajanların uzayda da kullanımı üzerine düşünceler odaklanmıştır (24). Kemik kitlesinin genetik regülasyonuna yönelik çalışmalar LRP5, BMP2, RANK-L/osteoprotegerin sinyal yollarını temel alan potansiyel tedavi girişimlerini ön plana çıkarmaktadır. Doz-yanıt ilişkileri, kemik kalitesi, kombinasyon tedavileri gibi faktörler ilaçların uzayda kullanımı durumunda farklı özellikleri olabileceğinden göz önünde tutulmalıdır.

Profesyonel Dalgıçlarda Kemik Mineral Dansitesi

Scuba dalışı yerle temasın kaybına bağlı olarak ağırlıkta %90 azalma ve eklemler üzerinde yük bindirici etkinin kaybıyla birliktedir. Bu durum yatak istirahati ve uzay uçuşlarındaki sürekli ağırlıksızlık ortamına çok benzerdir. Uzun süreli scuba dalışı yapanlarda kemikler üzerindeki etki 2004 yılına kadar araştırılmamıştır. 2004 yılında yayınlanan bir çalışmada 5 yıl süreyle ortalama dalış süresi 31 792 ± 19 520 dakika olan bir grup profesyonel scuba dalgıcının femur boynu KMD'sinin kontrol grubuna göre %4.6 daha düşük olduğu gözlenmiştir (25). Aynı zamanda da dalgıçların KMD'sinin dalma süresinden negatif olarak etkilendiği farkedilmiştir. Uzay uçuşlarında olduğu gibi dalma sırasında da yük binici etkinin olmaması kemik metabolizmasını etkilemekte ve KMD azalmasına yol açmaktadır. Dalgıçlar aynı zamanda kan CO₂'da artışa maruz kalırlar ki, bu da kemik rezorbsiyonunun zayıf bir uyarıcısıdır. Kan CO₂'da artış yük binme etkisinden bağımsız olarak kemik kaybını açıklayan alternatif bir yol olabilir diye düşünülebilir. Ancak düşük pH osteoklast fonksiyonunu etkilemekle birlikte sadece metabolik asidoz (respiratuar değil) osteoklastik

kemik rezorbsiyonunun yararına olur. Buna ek olarak, kronik obstrüktif akciğer hastalığı -osteoporoz bağlantısını araştıran yeni bir çalışmada kan CO₂'u ve KMD arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Bu veriler dalgıçlarda kemik metabolizması üzerinde kan CO₂'nin rolünün olmadığını desteklemektedir. Dalmanın kemik metabolizması üzerindeki kesin etkisini ortaya koyacak prospektif kontrollü çalışmalar gerekmektedir.

Sonuçlar

1. Uzay yolculuğu, profesyonel scuba dalışı ve kesin yatak istirahatinde iskelet üzerine yük bindirici etkinin olmamasıyla belirli iskelet bölgelerinde her ay kemik dansitesinde %1-2 azalma olur.
2. Kemik yanıtları açısından belirgin bireysel farklılıklar uçuş öncesi ekip seçiminin gereğini ortaya koymaktadır. Bireysel farklılıklar yanı sıra insan vücudundaki farklı bölgelerdeki kemikler de farklı farklı etkilenir. Kemik kaybı trabeküler kemikte kortikal kemiğe göre daha erken başlar ve daha belirgindir. Vücudun alt yarısı kemik kaybı açısından daha fazla etkilenir.
3. Uzayda, uygulanan egzersiz programına rağmen gelişen kemik kaybı adaptasyon amaçlı bir işlemdir; Dünya'ya döndükten sonra patolojik hale gelebilir. Uzay uçuşu tamamlandıktan sonra uçuş süresi kadar süre beklenildiğinde kemik kaybının halen belirgin olduğu gözlenmiştir.
4. Hedefe yönelik önlem ve tedavi stratejileri sadece uzaya yönelik değildir; Dünya'da giderek artan sayıda osteoporotik hastalar için de yararlı olacaktır.

Kaynaklar

1. Holick MF. Perspectives on the impact of weightlessness on calcium and bone metabolism. *Bone* 1998; 22: 105-11.
2. Iwamoto J, Takeda IT, Sato Y. Interventions to prevent bone loss in astronauts during space flight. *Keio J Med* 2005; 54:55-9.
3. Organov VS, Grigorev AI, Voronin LI, Rakhmanov A. Bone mineral density in cosmonauts after flights lasting 4.5-6 months on the Mir orbital station. *Aerospace and environmental medicine* 1992; 26: 20-4.
4. Vico L, Collet P, Guignandon A. Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts. *The Lancet* 2000; 355: 1607-11.
5. Cavanagh PR, Licata AA, Rice AJ. Exercise and pharmacological countermeasures for bone loss during long-duration space flight. *Gravit Space Biol Bull* 2005; 18: 39-58.
6. Ziambaras K, Citivelli R, Papavasiliou SS. Weightlessness and skeleton homeostasis. *Hormones* 2005; 4:18-27.
7. Parfitt AM. Bone effects of space flight :Analysis by quantum concept of bone remodelling. *Acta Astronaut* 1981; 8:1083-90.
8. Holick MF. Microgravity, calcium and bone metabolism: A new perspective. *Acta Astronaut* 1992; 27:75-81.
9. LeBlanc AD, Schneider V, Shackelford LL. Bone mineral and lean tissue loss after long duration spaceflight 1996; *J Bone Miner Res* 11:323.
10. Zitterman A, Heer M, Caillot-Augusso A. Microgravity inhibits intestinal calcium absorption as shown by a stable

- strontium test. *European Journal of Clinical Investigation* 2000; 30: 1036.
11. Schneider VS, McDonald J. Skeletal calcium homeostasis and countermeasures to prevent disuse osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1984; 36: 151-4.
 12. Arnaud SB, Sherrard DJ, Maloney N, Whalen RT. Effects of 1-week head-down tilt bed rest on bone formation and the calcium endocrine system. *Aviat Space Environ Med* 1992; 63:14-20.
 13. Lueken SA, Arnaud SB, Taylor AK, Baylink DJ. Changes in markers of bone formation and resorption in a bed rest model of weightlessness. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1433-8.
 14. Bikle DD, Halloran BP, Morey-Holton E. Space flight and the skeleton: lessons for the earthbound. *Endocrinologist* 1997; 7:10-22.
 15. Caillot-Augusseau A, Vico L, Heer M. Space flight is associated with rapid decreases of undercarboxylated osteocalcin and increases of markers of bone resorption without changes in their circadian variation. *Clinical Chemistry* 2000; 46: 1136-43.
 16. Vermeer C, Wolf J, Craciun AM, Knapen MH. Bone markers during a 6-month space flight : effects of vitamin K supplementation. *J Gravit Physiol* 1998; 5:65-9.
 17. Zayzafoon M, Meyers VE, McDonald JM. Microgravity: the immune response and bone. *Immunol Rev* 2005; 208:267-80.
 18. Vellingner J, Deuser M, Castonguay M. Effect of weightlessness on bone development and mineralization in chick embryos aboard the Space Shuttle Discovery. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 409.
 19. Smith S, Davis-Street JE, Fesperman V, Smith M.. Nutritional status changes in humans during a 14-day saturation dive. *Human Nutrition and Metabolism* 2004; 134:1765-71.
 20. Smith S, Zwart SR, Block G, Davis-Street JE. The nutritional status of astronauts is altered after long-term space flight aboard the international space station . *Human Nutrition and Metabolism* 2005; 135: 437-43.
 21. Heer M. Nutritional interventions related to bone turnover in European space missions and simulation models. *Nutrition* 2002; 18: 853-6.
 22. Zwart SR, Davis-Street JE, Paddon-Jones D. Aminoacid supplementation alters bone metabolism during simulated weightlessness. *J Appl Physiol* 2005; 99: 134-40.
 23. Zwart SR, Hargens AR, Smith SM. The ratio of animal protein intake to potassium intake is a predictor of bone resorption in space flight analogues and in ambulatory subjects. *Am J Clinical Nutrition* 2004; 80: 1058-65.
 24. Droppert PM. The effects of microgravity on the skeletal system-a review. *Br Interplanet Soc* 1990; 43:19-24.
 25. Pereira Silva JA, Costa Dias F, Fonseca JE. Low bone mineral density in professional scuba divers. *Clin Rheumatol* 2004; 23:19-20.