

Metabolizma

Magnezyum ve Magnezyum Eksikliği

Miyase BAYRAKTAR*

Sodyum, potasyum, kalsiyum gibi organizmada fazla bulunan ve fonksiyonları oldukça iyi tanımlanmış katyonların yanı sıra organizmada daha az bulunan, fonksiyonları yetirince anlaşılammış diğer bazı katyonlar günümüzde araştırmalara sıklıkla konu olmaktadır. Bunlar içinde en önemlisi olan magnezyum, hücre içi sıvıda potasyumdan sonra en çok bulunan katyondur. Ortalama 70 kg ağırlığındaki bir insan vücudu 2000 mEq magnezyum kapsar. Bunun kabaca %1'i hücre dışı sıvılarda, %31'i hücre içinde, %67'si kemikte bulunur. Plazmadaki magnezyum konsantrasyonu 1.5-2.2 mEq/L dir. 2/3'ü serbest, 1/3'ü plazma proteinlere bağlı haldedir.

Besinlerle alınan magnezyum esas olarak jejunum ve ileumdan emilir (1). İleumdan emilim olayının nasıl gerçekleştiği tam olarak bilinmemektedir. Kalsiyum, vit D ve metabolitlerinin magnezyum emiliminde etkili oldukları gösterilmiştir (1,2).

Organizmada magnezyum dengesinin düzenlenmesinde emilim yeri kadar atılım yeri olan böbrekte önemli yer tutar. Böbreklerle günde 2.5 gr magnezyum filtre edilir. Bu filtre edilen magnezyumun %25-30'u proksimal tubulden pasif transport yoluyla (sodyum emilimine eşlik ederek) yeniden emilir. Esas yeniden emilim yeri Henle kulpunun çıkan kısmıdır (3). Wen ve ark. (4) magnezyum infüze ettikleri köpeklerde magnezyumun tubuler sekresyonunu göstermişlerse de, bu önemli bir atılım yolu olarak değerlendirilmemektedir. Magnezyum atımı için böbrek eşiği 1.5-2.0 mg/L'dir ki bu değer normal serum değerlerine çok

yakındır. Dolayısıyla serumdaki hafif yükselmeler dahi böbrekten atılımın artmasına neden olabilir ve hipermagnesemi bunun sonucu sık görülen bir bulgu değildir.

Magnezyum metabolizmasını düzenleyen faktörler tam olarak ortaya konamamıştır. Çeşitli hormonların etkisi olduğu sanılmaktadır. Paratiroid hormonun böbrekte magnezyumun yeniden emilimini artırdığı gösterilmiştir (5).

Magnezyum metabolizmasının nasıl düzenlendiği de tam açık değildir. Çeşitli hormonların etkisi olduğu sanılmaktadır. Bunlar içinde en çok üzerinde durulan paratiroid hormon (PTH) olmuştur. PTH'nun böbrekte yeniden magnezyum emilimini artırdığı gösterilmiştir (5). Hiperaldosteronizm durumlarında hipomagnesemi, hipoadosteronizm durumlarında hipermagnesemi olması magnezyum dengesi üzerinde aldosteronun da etkisi olduğunu düşündürmektedir (6).

Magnezyum, fosfatın transfer edildiği tüm reaksiyonlarda söz konusu olan enzimlerin kofaktörüdür (kinaz, siklaz, AtPaz, GTPaz gibi) Fosfofruktokinaz, kreatinkinaz, Na-K ATPaz gibi enzimlerinde aktivasyonun da direkt etkisi vardır. Nükleik asitlerin stabilizasyonunda da rol oynamaktadır.

Magnezyum Eksikliği

Toplumda hipomagnesemi sıklığı hakkında kesin veriler olmamakla beraber hastaneye yatan hastalarda yapılan taramalarda % 6.9-11 hastada magnezyum seviyesi düşük bulunmuştur (7). Tablo 1 hipomagnesemiye neden olan

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji Ünitesi, ANKARA

Tablo 1. Hipomagnesemi Nedenleri

I. Endokrin bozukluklar
Diabetik ketoasidoz
Hiperaldosteronizm
Hiperparatiroidizm
Hipertiroidizm
Hipoparatiroidizm
II. Renal nedenler
Akut tubuler nekroz diüretik fazı
Hereditör renal magnezyum kaybı
Postobstrüktif diürez
Hiperkalsemi durumları
III. Gastrointestinal sistem bozuklukları
Malabsorbsiyon sendromları
Alkolizm
Uzamış parenteral tedavi
Uzun süreli gastrik dircnaj
Pankreatit
Kolon malignansileri
IV. İlaçlar
Diüretikler
Antibiyotikler (tikarsilin, gentamisin, karbenisilin)
Cisplatin
Siklosporin
La ksatif alışıkanlığı
V. Diğerleri
Aşırı laktasyon
Akut intermitant porfiria
Kan değişimi

sık durumları göstermektedir. Wang ve ark. (8) hipokalemili hastaların %42'sinde, hipofosfatemililerin % 29'unda, hiponatremililerin % 23'ünde, hipokalsemilililerin % 22'sinde hipomagnesemi bulunduğunu göstermişlerdi. Görüldüğü gibi hipokalemi hipomagnesemiye diğerlerinin yaklaşık iki katı sıklıkta eşlik etmektedir, bunun nedeni magnezyum ve potasyumun vücuttaki yerleşim yerlerinin ve hareketlerinin benzer olması olabilir, Shils (9) deneysel olarak hipomagnesemi yaptığı hastalarda bir süre sonra idrar potasyumunun arttığını ve hipokalemi geliştiğini gözledi. Hipomagnesemi olan hastalarda hipokalemiyi sadece potasyum vererek düzeltmek zordur. Literatürde bu şekilde düzeltilemeyen ancak magnezyum eklenmesiyle düzeltilebilen hipokalemi vakaları sıklıkla (10,11). Ryan ve ark. (12) hipokalemi geliştirdikleri farelerde hipomagnesemi varlığında potasyum verilmesinin iskelet kas düzeyi potasyumunun, hipomagnesemi olmayanlara göre daha yavaş düzeldiğini gözlediler. Diyetle magnezyum kısıtlaması, böbrekten potasyum atılımını çok az etkilediğinden, magnezyum eksikliği süresince hücre potasyumundaki değişiklik

doku seviyesinde potasyumun magnezyum ile beraber düşme ve yükselme eğilimi göstermesindedir. Bu hücre içi iyonların arasındaki ilişkinin mekanizması tam bilinmemektedir. En geçerli varsayım, magnezyuma bağımlı ATP'nin magnezyum defektinden etkilenmesi sonucu sodyum ve potasyum için uzun süreli normal bir transselüler gradient sağlayamayan hasta bir hücreye neden olmasıdır.

Magnezyum azlığı sırasında gelişen hipokalsemiyi açıklamak içinde çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Çoğu araştırmacılar PTH üzerinde durmuşlardır. PTH'ya hedef organ direnci, PTH yapı bozukluğu, yetersiz PTH salınımı tartışılmıştır (13,14). Hipomagnesemi ve hipokalsemi kemik ve kandaki kalsiyum ve magnezyum havuzları arasındaki kalsiyum ve magnezyumun normal fizyokimyasal özelliklerinin değişmesi sonucu ortaya çıkabilir (15).

Hipomagnesemi Tanısı

İlk yapılacak şey serum magnezyum ölçülmesidir. Deneysel çalışmalarda serum magnezyum düzeyinin gelişen hipomagnesemi kliniği ile iyi korele olduğu gösterilmiştir (9). 24 saatlik idrardaki magnezyum kaybı ölçülebilir. Serum magnezyum 1 mEq/L'den az ve idrar magnezyum atımı 1 mEq/gün az ise hipomagnesemi tanısı konur. Serum magnezyum düzeyi ile iyi korelasyon gösterebilen eritrosit magnezyumu hücre içi magnezyum depolarının göstergesi olarak kullanılmıştır. Bundan daha iyi bir korelasyon serum ve kemik magnezyumu arasında vardır. İskelet kası magnezyumunda total vücut magnezyum depolarının göstergesi olarak kullanılabilir (16).

Klinik

Hipomagnesemili hastalarda değişik sistem bozukluklarına bağlı bulgular ortaya çıkabilir. Santral sinir sistemi, nöromusküler sistem, kardiovasküler sistem, gastrointestinal sistem ve kemik gibi.

Magnezyumun hücre üzerinde elektrofizyolojik etkileri $Na^+ - K^+$ pompasına bağlıdır. Magnezyum pompa için gerekli bir kofaktördür. Hipomagnesemide sodyum yüksekliği ve potasyum düşüklüğü çok daha belirgin bir hale gelir. Bu bozukluklarda elektrofizyolojik ekstabilitenin daha çok artmasına neden olur (17).

Normal ve anormal aksiyon potansiyelleri yapan iyonik bozukluklarda hücre içi ve hücre dışı magnezyum seviyesinin rolü potasyuma göre daha az anlaşılmıştır. Doku magnezyumun çoğu hücre zarı ve enzimlere bağlı bulunur. Hücre içi ve hücre dışı magnezyumu arasında belirgin bir gradient olmadığı düşünülmektedir. Hücre dışı sıvıdaki magnezyum ve potasyum depolarizasyon, repolarizasyon ve otomotisite bozukluklarına neden olur ve bunun sonucu hipomagnesemisi olan hastalarda ilk olarak ve en sık bir şekilde aritmiler, nöromuskuler sistem bozuklukları ortaya çıkar, hipomagnesemide sinüs düğüm otomotisitesi artar ve değişik aritmiler ortaya çıkabilir. EKG de geniş QRS intervali, sivri T dalgaları, PR uzaması ve ST depresyonu görülebilir.

Hipomagneseminin kardiovasküler sistemde yaptığı bozukluklar detaylı bir şekilde çalışılmıştır. Klinikte görülen en ciddi bulgular kardiovasküler sistemle ilgili olanlardır. Bu nedenledir ki kalb ve magnezyum arasındaki ilişkiyi ortaya koymak son derece önemlidir. Hipomagnesemi hem kalb kasında, hem de koronerlerde değişikliklere neden olabilir.

Koroner bakıma kalb yetmezliği nedeniyle yatırılan hastaların % 7'sinde, diüretik tedavisi alanların % 37'sinde, digital kullananların % 19'unda hipomagnesemi rapor edilmiştir (18-20). Gerçekte serum magnezyumu kas magnezyumu ile iyi korele olmadığından bu hastalarda dokuya bağlı hipomagnesemi prevalansı tam bilinmemektedir. Hayvan çalışmalarında magnezyum azlığının kardiyak atımda çok belirgin bir azalmaya ve arteriel sistem vasküler tonusunda değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (21). Hipomagnesemi sırasında endokrin dokulara kan akımı artarken diğer dokulara kan akımı azalmaktadır. Bu azalma prostaglandinlerin yaptığı relaksasyonun inhibisyonuna, nörohormonal vazokonstriksiyon artmasına veya bazal tonus değişikliklerine bağlı olabilir (22).

Farmakolojik dozlarda magnezyum kullanılarak yapılan hipermagneseminin hipertansiyon tedavisinde, özellikle gebelik toksemisine bağlı hipertansiyonda yeri olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Hipomagneseminin kontraktiletiyi artırdığı gösterilmiştir (23,24). Yüksek renin düzeyli hipertansiyonlu hastaların magnezyum düzeyleri oldukça düşük bulunmuştur. Bu hastalar

magnezyum tedavisine oldukça iyi cevap verirken düşük renin düzeyi olan hastaların magnezyum seviyelerinin daha yüksek olduğu ve kalsiyum eklenmesine iyi cevap verdikleri gösterilmiştir (24). Bu tip çalışmaların sonucu, oral yoldan alınan magnezyumun kan basıncını azaltmada etkili olacağı hipotezi ortaya çıkmaktadır ki bu konuda henüz uzun süreli, iyi kontrollü yeterince çalışma yoktur.

Hipertansiyonda magnezyumun etkin olduğu görüşünün yanı sıra aritmilerde de en çok çalışılan katyon magnezyumdur. Alkoliklerde, uzun süreli parenteral beslenenlerde ve uzun süreli gastrik direnaja yapılan hastalarda magnezyum eklenmesine cevap veren aritmiler rapor edilmiştir (25). Hipomagnesemi sırasında en sık görülen aritmiler tedaviye cevap vermeyen ventriküler taşikardi veya fibrilasyon, Torsades de Pointes, dijital toksitesine bağlı ventriküler taşikardi, paroksizmal atrial taşikardi, atrial flutter, fibrilasyon ve multifokal atrial taşikardilerdir.

Hipomagnesemi, iskemik kalb hastalığı patogenezinde de öne sürülen mekanizmalardan biridir. Deney hayvanlarında hipomagneseminin damar intimasını bozduğu, lipit infiltrasyonu oluşturduğu ve kan pıhtılaşmasının artmasına neden olduğu gösterilmiştir (26). Magnezyumun HDL/LDL oranını düzeltici etkisinde aterosklerozdan korunmada katyonun önemini vurgulamaktadır.

Deneyel çalışmalarda en erken damar bozukluklarının küçük koronerlerde ve intramyokardial arterlerde başladığı gösterilmiştir (27). Hücre ölümü ve nekroz oluşmadan önce sarkozomal ve mitokondrial değişiklikler olur. Bu lezyonlar miyokardial iskemi ve katekolaminlerin yaptığı kardiyomiyopadideki lezyonlara benzer. Bu damar bozukluklarının yanı sıra hipomagnesemide trombin pıhtılaşma zamanının daha kısa olduğu, hiperkoagülabileteye doğru bir eğilimin varlığından söz edilir (28). Bu da iskemik kalb hastalığı oluşumunda bir diğer risk faktördür. Tekrarlı intravenöz izotonik MgCl₂ün bu tip hastalarda trombus formasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (28).

Santral sinir sisteminin etkilenmesi hipokalsemidekine benzer. Hipomagnesemi santral sinir sistemi iritabilitesine, orientasyon bozukluğuna, konvülsiyon ve davranış bozukluklarına neden olur.

Hipomagneseinin iskelet kası üzerinde depresan bir etkisi vardır. Anormal düşük magnezyum düzeyleri asetil kolinin artmış miktarlarda açığa çıkmasına neden olur. Kas ekstabilesi artar. Hipomagnesemide en sık görülen bulgu Trousseau pozitifliğidir. Diğer nöromusküler bulgular daha seyrek olmakla beraber tabloya eşlik edebilir. Aşırı yorgunluk, fasikülasyonlar, tetani, letarji gibi bu bulgular magnezyum eklenmesiyle kısa sürede kaybolur.

Hipomagnesemide gastrointestinal sistem ile ilgili olarak diare bulantı hissi, nadiren steatore ortaya çıkabilir.

Hipomagnesemi uzun sürdüğünde seyrek olmakla beraber nefrokalsinosis gelişmesine neden olabilir. Lümen içinde çok daha sıklıkla Henle kulpunda mikro taşlar görülür.

Magnezyumun kemik metabolizmasında ve metabolik kemik hastalıklarındaki yeri iyi

anlaşılamamıştır. Magnezyumun kemik ve kıkırdakta organik matriks yapımında olduğu kadar amorf Ca₃(P₀₄)₂ ve mikrokristalin apatite dönüşümünden sorumlu olduğu sanılmaktadır (29). Hayvanlarda hipomagnesemi kemik formasyon gecikmesi, osteoklaslik reabsorbsiyon ve osteoid mineralizasyon hızlarının azalmasına neden olmuştur (30).

Sonuç olarak diyebiliriz ki, hipomagnesemi şüphesi olan her hastada serum magnezyum hatta gerekirse plazma, eritrosit ve do'rtü magnezyum değerleri ölçülmelidir. Eğer hastada belirgin bir hipokalemi varsa magnezyum replasmanı tedaviye ek olarak verilmelidir. Bilinen bir magnezyum kaybetme nedeni varsa ek magnezyum verilerek bu kompanse edilmelidir. Özellikle hayatı tehdit eden ve bilinen tüm tıbbi tedavilere cevap vermeyen kalb yetmezliği, nöromusküler bozukluklar, aritmilerde potasyum, kalsiyum gibi katyonların yanı sıra magnezyum eksikliği mutlaka akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Brannan PG, Vergne-Marini P, Pak CYC. Magnesium absorption in the human small intestine. Results in normal subjects, patients with chronic renal disease, and patients with absorptive hypercalciuria. *J Clin Invest* 57: 1412-18, 1976.
2. Alcock N, MacIntyre I: Interrelation of calcium and magnesium absorption. *Clin Sci*. 22: 185-93, 1962.
3. Quamme GA, Dirks JH: The physiology of renal magnesium handling. *Renal Physiol*. 9: 257-269, 1986.
4. Wen SF, Wong NL, Dirks JH: Evidence for renal magnesium secretion during magnesium infusion in the dog. *Am J Physiol*. 220: 33-37, 1971.
5. MacIntyre I, Boss S, Troughton VA: Parathyroid hormone and magnesium homocstasis. *Nature* 198:1058-60, 1963.
6. Harton R, Bighcri EG: Effect of aldosterone on the metabolism of magnesium. *J Clin Endocrinol Metab*. 22: 1187-92, 1962.
7. Wong ET, Rude RK, Singer FR, Shaw ST Jr: A high prevalence of Hypomagnesemia and hypermagnesemia in hospitalized patients. *Am J Clin Pathol*. 79: 348-352, 1983.
8. Wang R, Oci TO, Aikawa J. : Predictions of clinical hypomagnesemia-hypokalemia, hypophosphotemia, hyponatremia, hypocalcemia. *Arch Intern Med*. 144: 1794-96, 1984.
9. Shils ME. : Experimental human magnesium depletion. *Medicine* 48:61-85, 1969.
10. Webb S, Schade DS. : Hypomagnesemia as a cause of persistent hypokalemia. *J A M A* 233: 23-24, 1975.
11. Gullner JG, Gill JR Jr, Bartter FC. : Correction of hypokalemia by magnesium repletion in familial hypokalemic alkalosis with tubulopathy. *Am J Med*. 71: 578-82, 1981.
12. Ryan MP, Hingerty D. : Effects of magnesium deficiency on restoration of potassium and sodium levels in potassium-depleted muscle. *Ir J Med Sci*. 2: 137-41, 1969.
13. Levi J, Massry SG; Caburn JW. : Hypocalcemia in magnesium depleted dogs : Evidence for reduced responsiveness to parathyroid hormone, and relative failure of parathyroid gland function. *Metabolism* 23: 323-25, 1974.
14. Rude RK, Oldham SB, Singer FR. : Functional Hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency. *Clin Endocrinol*. 5 (3): 209-24, 1976.
15. Pak CYC, Diller EC. : Ionic interaction with bone mineral. V. effee of magnesium, citrate, fluoride and sulfate on the solubility, dissolution, and growth of bone mineral. *Calcif Tissue Res*. 4: 69-76, 1969.
16. Alfrey AC, Miller NE, Butlius D. : Evaluation of body magnesium stores *J Lab Clin med* 84: 153-62, 1974.
17. Whang R, Welt IX2. : Observations in experimental magnesium depletion. *J Clin Invest*. 42: 305-13, 1963.
18. Kafka II, I'ngevin L, Armstrong PW. : Serum magnesium and potassium in acute myocardial infarction. *Arch Irtern Med*. 147: 465-69, 1987.
19. Wester PO, Dyckner T. : Intracellular electrolytes in cardiac failure. *Acta Med Scand*. (suppl) 707: 33-36, 1986.

20. Whang R., Oei T, Watanabe A. : Frequency of Hypomagnesemia in hospitalized patients receiving digitalis. Arch Intern Med. 145: 655-56,1985.
21. Dagirmanjian R, Goldman H. : Magnesium deficiency and distribution of blood in the rat. Am J Physiol. 218: 1464-67, 1970.
22. Altura BM, Altura Bt. : Vascular smooth muscle and prostaglandins. Fed Proc. 35: 2360-66,1976.
23. Altura BM, Altura Bt. : Role of magnesium ions in contractility of blood vessels and skeletal muscles. Magnesium Bull. 3:102-114,1981.
24. Resnick LM, Laragh JH, Sealey JE, Alderman MH. : Divalent cations in essential hypertension. Relations between serum ionized calcium, magnesium and plasma renin activity. N Eng J Med. 309: 888-891,1983
25. Iseri LT. : Magnesium and cardiac arrhythmias. Magnesium 5: 111-126,1986.
26. Rass R, Glomsetts A. : Tria pathogenesis of atherosclerosis, II. N Eng J Med. 195:420-25,1976.
27. Seeling MS. Heggveit HA. : Magnesium interrelationship in ischemic heart disease. Am J Clin Nutr. 27:59-79,1974.
28. Adems JH, Mitchell JRA. : The effect of agents which modify platelet behavior and of magnesium ions on thrombus formation in vivo. Thromb Haemost. 42: 603-19, 1979.
29. Riis BJ, Rodbro O, Christiansen C. : The role of serum concentrations of sex steroids and bone turnover in the development and occurrence of postmenapausal osteoporosis. Calcif Tissue Int. 38: 318-22, 1986.
30. Jones JE, Schwartz R, Kroon L. : Calcium homeostasis and bone pathology in magnesium-deficient rats. Calcif Tissue Int. 31:231-38,1980.