

T1594



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

SÜREKLİ AYAKTAN PERİTON DİYALİZİ VE  
HEMODİYALİZ HASTALARI İLE  
BÖBREK NAKLİ YAPILMIŞ HASTALARDA  
MONONÜKLEER HÜCRELERDE  
SİTOZOLİK SERBEST MAGNEZYUMUN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Erkan MAHSERECİ

T1594/1-1

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı  
Prof. Dr. F. Fevzi ERSOY

"Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir"

Antalya, 2004

## TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarıma, tezimin planlanması ve gerçekleşmesi aşamasındaki katkılarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Feyzi Ersoy'a, Biyokimya Anabilim Dalı'nda görevli Uzm.Dr. Behiye Toptaş ve Araştırma Görevlisi Dr. Ebru Yurdakonar'a, istatistiksel analizlerin yapılmasında yardımlarından dolayı Araştırma Görevlisi Özgür Tosun'a ve Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyeleri ile İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Gülşen Yakupođlu'na teşekkür ederim.

**Dr.Erkan MAHSERECİ**

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Magnezyum Metabolizması	3
2.2. Magnezyum Durumunun Değerlendirilmesi	9
2.3. Magnezyum İle İlgili Klinik Durumlar	14
2.4. Periton Diyalizinde Yeterlilik	23
2.5. Hemodiyaliz Yeterliliği	27
3. HASTALAR ve METOD	29
3.1. Çalışma Planı ve Hasta Dizaynı	29
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	29
3.3. Mononükleer Hücrelerde Magnezyum Ölçümü	30
3.4. İstatistiksel Analizler	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	41
ÖZET	51
KAYNAKLAR	53

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>Mg</b>	Magnezyum
<b>SAPD</b>	Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
<b>BUN</b>	Blood Urea Nitrogen
<b>TCa</b>	Total Kalsiyum
<b>İCa</b>	İyonize Kalsiyum
<b>TMg</b>	Total Magnezyum
<b>İMg</b>	İyonize Magnezyum
<b>TSH</b>	Thyroid-Stimulating Hormone
<b>sT<sub>3</sub></b>	Serbest Triiodothyronine
<b>sT<sub>4</sub></b>	Serbest Thyroxine
<b>PTH</b>	Parathyroid Hormone
<b>iPTH</b>	İntact Parathyroid Hormone
<b>ATP</b>	Adenozin Trifosfat
<b>ADP</b>	Adenozin Difosfat
<b>RNA</b>	Ribonükleik Asit
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik Asit
<b>Na</b>	Sodyum
<b>NaCl</b>	Sodyum Klorür
<b>Cl</b>	Klor
<b>K</b>	Potasyum
<b>ADH</b>	Antidiuretic Hormone
<b>sAMP</b>	Siklik Adenozin Monofosfat
<b>MNH</b>	Mononükleer Hücre
<b>NMRS</b>	Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi
<b>TNP</b>	Total Parenteral Nutrisyon
<b>Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></b>	Magnezyum Sülfat
<b>EKG</b>	Elektrokardiyogram
<b>PET</b>	Peritoneal eşitlenme Testi
<b>PO<sub>4</sub></b>	Fosfat

<b>PBS</b>	Phosphate Buffered Saline Solution
<b>HEPES</b>	N-2-Hydroxy Ethyl Piperazine-N'-2-Ethane Sulfonic Acid
<b>LIMIT-2</b>	Second Leicester of Intravenous Magnesium Intervention Trial
<b>ISIS-4</b>	Fourth International Study of Infarct Survival

ACADEMIC LIBRARY  
MEDICAL DEPARTMENT  
UNIVERSITY OF TORONTO

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
4.1.	Gruplara göre mononükleer hücrelerde intrasellüler serbest Mg seviyeleri ve ortalama değerleri	35
4.2.	Gruplara göre serum total Mg seviyeleri ve ortalama değerleri	36
4.3.	Gruplara göre serum iyonize Mg seviyeleri ve ortalama değerleri	36
4.4.	Gruplara göre iPTH seviyeleri ve ortalama değerleri	37
4.5.	Hemodiyaliz ve SAPD gruplarında Kt/V değerleri ve ortalamaları	38

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge		Sayfa
4.1.	Gruplara göre serumdaki biyokimyasal, hormonal parametrelerin ve mononükleer hücrelerdeki iyonize magnezyumun ortalama değerleri	34
4.2.	SAPD ve hemodiyaliz grubunda diyalizat magnezyumu ve Kt/V ortalama değerleri	37

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Magnezyum (Mg) ikinci en yaygın intrasellüler katyondur ve yaşam için esansiyeldir. 300'den fazla enzimatik reaksiyonun kofaktörüdür. Enerji, protein ve nükleik asit sentezinde rol alır. Anaerobik fosforilasyonda kritik rolü mevcuttur. İyonize Mg, elementin fizyolojik olarak aktif olan formudur. Proteine bağlı ve şelate edilmiş Mg, iyonize Mg'ü dengeler. Vücuttaki Mg'un yaklaşık yarısı yumuşak dokuda intrasellüler olarak bulunur. Geri kalan yarısı ise kemiktedir. Total vücut Mg'unun %1'den azı kanda bulunur (1). Serum Mg'ü böbrek ve ince bağırsaklar tarafından dar bir aralıkta tutulur, çünkü magnezyum eksikliği durumunda her iki organ da fraksiyonel absorpsiyon miktarını artırır. Mg eksikliği daha fazla devam ederse, kemik dokusundaki Mg ekstrasellüler sıvıya verilerek denge korunmaya çalışılır (2).

Kritik hastaların %65'inde yoğun bakım ünitesinde kaldıkları sürede hipomagnezemi geliştiği tahmin edilmektedir (3). Chernow et al (4) hipomagnezeminin, kritik hastalarda daha yüksek mortalite oranlarıyla ilişkili olduğunu saptamışlardır.

Hipermagnezemi de sık rastlanan bir durumdur. Özellikle glomerüler filtrasyon oranı 30 ml/dk'dan az olduğunda böbreğin magnezyum düzeyini ayarlamadaki rolü çok önemlidir. Yine ciddi doku hasarı, diabetik ketoasidoz, gastrointestinal fazla yüklenme, yatrogenik hatalar ve benzeri sorunlar yüzünden serum magnezyum seviyeleri yükselebilmekte nöromusküler, kardiyak ve santral sinir sistemi fonksiyonları üzerinde inhibitör etki meydana gelmektedir. Sonuçta yaşamı tehdit edici ciddi komplikasyonlar oluşabilmektedir.

Predrozzi ve arkadaşları (5) son dönem böbrek hastalarında plazma total ve iyonize magnezyum düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğunu göstermişlerdir. Markell MS ve arkadaşları (6) sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) olan ve hemodiyaliz programına devam eden hastalarda, kontrollere göre serum iyonize magnezyum değerlerinin düşük, total magnezyum değerlerinin ise yüksek veya normal olduğunu tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada ise SAPD hastalarında hem iyonize hem de total magnezyum düzeylerinin, sağlıklılara göre yüksek olduğu bulunmuştur (7). Kisters ve arkadaşları (8) böbrek yetmezliğinde



hücre membranı magnezyum konsantrasyonunun belirgin olarak yükseldiğini ve hücre içi magnezyum yüklenmesini önlemede, serbest sitozolik magnezyum depolarını stabil tutmada membranın özel bir önemi olduğunu vurgulamışlardır. Literatürde son dönem böbrek yetmezliği olupta diyalize giren ya da kompanse dönemde bulunan hastalardaki iyonize ve serum total magnezyum değerleri ile ilgili olarak değişik sonuçlar bildirilmiştir. Bu durumun klinik alana yansması ve bunun önemi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ayrıca klinisyenler tarafından da tahmin edilenden fazlaca ihmal edilen bir konudur.

Renal transplant alıcılarında yapılan iki çalışmada, immünosupresif ajan olarak siklosporin ve steroid kullanan hastalarda serum iyonize ve total magnezyum seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu ve diyabetik hastalarda bu düşüşün daha belirgin olduğu gösterildi. Aynı durumun azotiopürin alanlarda mevcut olmadığı yayınlandı (9,10). Transplantasyon sonrası dönemde çoklu ilaç kullanımının ortaya çıkaracağı sorunlar arasında magnezyum metabolizma bozukluğunun olabileceğini ve bunun klinik yansımalarının hekimlerce genelde ihmal edildiği çeşitli yayınlarda gösterildi.

Bu çalışmada; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı SAPD polikliniği, hemodiyaliz birimi ve organ nakli polikliniğine başvuran hastalarda mononükleer hücrelerde, hücre içi magnezyum seviyelerinin ölçülüp, sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması planlandı. Magnezyum metabolizmasında rolü olduğu tahmin edilen birçok parametrenin (BUN, kreatinin, albümin, TCa, İCa, TMg, İMg, TSH, sT<sub>3</sub>, sT<sub>4</sub>, PTH vb) araştırılıp, hücre içi magnezyum değerleri ile korelasyonunun olup olmadığı sorusuna yanıt arandı. Bu ölçümle, klinik kazanımlar olabilir mi? Rutinde işimize yarayan bir yöntem midir? Yoksa kritik durumda olan belli hasta gruplarında mı çalışılmalıdır? Sorularına yanıt arandı

## 2. GENEL BİLGİLER

Magnezyumun sağlık ve hastalık halindeki önemi Kruse ve arkadaşları (11) tarafından yapılan çalışmalardan beri bilinmektedir ( Saeed M.G. Al-Ghamdi(2)'den) Mg hemen hemen bütün gıdalarda mevcut olduğundan normal bir insanda eksikliği nadiren görülür. Eğer eksiklik saptanmışsa muhtemelen altta yatan bir hastalığı düşünmek gereklidir. Hipomagnezemi ve normomagnezemi magnezyum eksikliği birçok patolojik nedenden veya ilaçtan kaynaklanıyor olabilir. Magnezyum düzeyi anormallikleri yoğun bakımda yatan hastalarda bütün iyonlardan fazla gözlenir. Yapılan çalışmalarda yatan hastalarda Mg eksikliği % 4.7 ile %47 arasında değişken derecelerde saptanmıştır. Hipomagnezemi sıklığı yoğun bakım ünitelerinde serum kreatinini normal olanlarda %65'e ulaşmakta ve mortalite hızında artmaya sebep olmaktadır (12). Hipomagnezemi kliniği genellikle sinsi seyrediyor, ancak rutin tetkikler sırasında farkedilir. Yapılan bir çalışmada hipomagnezemi olan hastaların %90'ının fark edilmediği ortaya çıkmıştır. Klinikte hipomagnezemi veya hipermagnezemi gelişmesi umut edilen hastalarda, serum iyonize ve total Mg düzeylerinin ölçülmesinin yeteri kadar doğru bir yöntem olduğu konusunda yapılan çalışmaların sonuçları birbiriyle çelişkilidir. Acaba gerçek parametre hücre içi magnezyum düzeyinin ölçümü müdür? Magnezyumun intrasellüler ve ekstrasellüler dengesi arasındaki mevcut fizyolojik bilgilerde eksiklik var mıdır? Sorularına yanıt veren çalışma sayısı yetersizdir.

### 2.1. Magnezyum Metabolizması

#### 2.1.1. İnsan Bedeninde Magnezyum İçeriği ve Dağılımı

Magnezyum insan vücudundaki dördüncü en yaygın katyondur. İntrasellüler aralıkta, potasyumdan sonra ikinci en yaygın katyondur. Atomik numarası 12 ve ağırlığı 24.32 Dalton olan bir elementtir. Normal insan vücudunda toplam 21-28 gr Mg bulunur. Bunun yaklaşık %53'ü kemik dokuda, %27'si kaslarda, %19'u kas dışı yumuşak dokuda ve sadece %1'i ekstrasellüler sıvıda

bulunur. İntrasellüler Mg'un çoğunluğu çeşitli şelatörlerle bağlıdır (ATP, ADP, RNA, DNA, proteinler ve sitrat gibi). Hücreden hücreye değişmekle birlikte Mg<sup>2+</sup>'nin %5-10'unu serbesttir ve bu miktar intrasellüler magnezyum içeriğini düzenleyen kısımdır (13). Normal total plazma Mg konsantrasyonu 1.7-2.3 mg/dL'dir. Bunun %60'ı serbest, %33'ü proteine bağlı ve %7'si sitrat, bikarbonat ve fosfata bağlı Mg'dur.

### 2.1.2 Magnezyum Alımı ve Absorbsiyonu

Magnezyum doğada yaygın olarak bulunur. Özellikle yeşil yapraklı bitkilerde klorofillerde, kakao derivelere, kuruyemişlerde, hububatta, deniz ürünlerinde ve kırmızı etde bol miktarda bulunur. Sert vasıftaki içme sularında 30 mg/L kadar mevcuttur. Optimal Mg içeren diyet, Mg dengesini sıfırlayan veya pozitif getiren diyettir. Seelig (14) bu oranı 6 mg/kg (vücut ağırlığı) olarak saptamıştır (Saeed M.G. Al-Ghamdi(2)'den). Buna göre batı toplumunun %20'si, bu miktarın altında Mg içeren diyet almaktadır.

Normal şartlarda Mg'un büyük kısmı ince bağırsaktan emilir. Sadece az bir kısmı kalın bağırsaktan emilir. Rektum ve sigmoid kolon da Mg absorbe etme yeteneğine sahiptir. Mg içeren rektal lavmanlar sonrasında hipermagnezemi bildirilmiştir. Mg absorpsiyonundaki mekanizma tam bilinmese de, transsellüler kolaylaştırılmış bir mekanizmanın mevcudiyetine dair deliller mevcuttur. Normal erişkinde diyetdeki Mg'un %40-50'si absorbe edilebilmektedir. Ayrıca absorbe edilen fraksiyon diyetten alınan miktara ve vücuttaki Mg miktarına göre değişmektedir. Yapılan bir çalışmada diyetdeki Mg miktarı azaldığında emilim %76'ya kadar artmakta, arttığında ise %24'e kadar düşmektedir (15). Tükrük, safra, pankreas ve intestinal sıvılarda anlamlı miktarlarda Mg bulunmakta ve bunlar kalın bağırsak tarafından emilmektedir.

Mg absorpsiyonunda, PTH ve vitamin D'nin etkisi tartışmalıdır. Üremik hastalarda yapılan iki çalışmada (16, 17) magnezyum absorpsiyonunun normal deneklere göre üremik hastalarda daha düşük olduğu gösterildi (Saeed M.G. Al-Ghamdi(2)'den). Bu farklılığın nedeni olarak, bu hastalarda 1-25 dihidroksi vitamin D'nin düşük olması farzedildi. Başka bir çalışmada ise üremik hastalarda kalsitriol uygulanmasından sonra jejunal Mg absorpsiyonunun arttığı gösterildi.

Ancak vitamin D eksikliği olan hastalarda, magnezyum emilimi ya normal kalmakta ya da minimal azalmaktadır. Daha sonra vitamin D verildiğinde Mg emilimi çok az miktarda artmaktadır. Fakat bu hastalarda idrarla Mg atılımı fazlaştığından total Mg dengesinde değişiklik olmamaktadır. Bütün bu bilgiler ışığında, Mg emiliminin büyük oranda vitamin D'den bağımsız olduğu söylenebilir. Son dönem renal hastalığı olanlarda yüksek kalsitriol kullanımıyla Ca ve P metabolizması etkilenirken, Mg metabolizması etkilenmemektedir. MacIntyre I ve Robinson CJ (18) paratroidektomili hastalara, paratroid ekstresi verdiklerinde ince bağırsaktan Mg emiliminin arttığını gösterdiler. Buna bağlı olarak PTH'nin böbrekte 1-25 dihidroksi vitamin D<sub>3</sub> aktivasyonunu artırarak, Mg emilimini indirek olarak artırdığını düşünmek mantıklı olabilir.

Ca ya da Mg'dan herhangi birisinin eksikliği durumunda, diğerinin emiliminin arttığı bazı çalışmalarda iddia edilmiş ve bu iki elementin ortak bir transport mekanizması olabileceği görüşü savunulmuşsa da , daha sonra yapılan çalışmalarda bu hipotez desteklenmemiştir. Görünen odur ki, bu her iki katyonun özel transport sistemleri mevcuttur ancak, bu transportta PTH ve vitamin D'nin indirek etkileri olmaktadır.

### 2.1.3 Renal Magnezyum Düzenlenmesi

Böbrek serum Mg düzeyini belirli dar bir aralıkta tutmakla sorumludur ve Mg dengesinde esansiyel bir rol oynar. Günlük 2.400 mg Mg filtre edilir ve bunun yaklaşık %5'i (120 mg'ı) idrarla atılır. Renal Mg düzenlenmesi, glomerüler filtrasyon ve tübüler reabsorpsiyon dengesi sonucu oluşmaktadır. Sekretuar mekanizma hakkında ise yeterli veri yoktur. Total plazma Mg'unun %70'i glomerüllerden filtre edilir. Filtre edilen Mg'un %20-30'u proksimal tübülün kıvrımlı ve düz kısmından reabsorbe edilir. Bu kısımda tübüler Mg, ultrafiltrabl Mg miktarının 1.5 katına ulaşır. Bu proksimal tübülün nispeten daha az geçirgen olmasına bağlıdır. Oysa proksimal tübül Na ve Ca'a sırasıyla %70-%60 oranında geçirgendir. Bu nedenle Henle kulpunun kalın kısmına ulaşan filtrat Na ve Ca'dan fakir, Mg'dan zengindir (19). Henle kulpunun çıkan kısmında Mg'un %60'ı reabsorbe edilir. Bu kısım aynı zamanda birçok regülatör, hormon ve ilacın total Mg dengesini ve eksresyonunu etkilediği yerdir. Bu kısımda Mg reabsorbs-

NaCl transportuyla yakından ilişkilidir ve muhtemelen sıvı akım hızıyla ilişkisi vardır. Filtre edilen NaCl'ün yaklaşık %25'i, Henle kulpunun çıkan kolunda (çoğu medüller kısımda, az miktarı kortikal kısımda) aktif sellüler transportla ( $\text{Na}^+ - 2\text{Cl}^- - \text{K}^+$  transportu) ve pasif transsellüler diffüzyonla emilir. Sonuçta Henle kulpunun çıkan kolunun kalın kısmında kortikal bölgede anlamlı, pozitif luminal bir potansiyel oluşur ve burada filtre edilen Mg ile Ca'un çoğunluğu reabsorbe edilir (47). Luminal transepitelyal voltaj arttığında lümeden havuza Mg transportu artarken, luminal negatif voltaj oluştuğunda ise havuzdan lümeneye Mg akışının arttığı gösterilmiştir. Ayrıca voltaj farklılığı olmaksızın ortama glukagon veya ADH eklendiğinde Mg hareketi artmakta bu da pasif transportla birlikte aktif transportun da devam ettiğini düşündürmektedir. Mg emilimi tübüler akım hızına da bağlıdır. Akım hızı arttığında reabsorbsiyon azalırken, akım hızı düştüğünde artmaktadır. Bu durum NaCl diffüzyon gradyentindeki değişimle ilgili olabilir. Bu değişim transepitelyal pozitif gradyenti azalttığından Mg emilimi azalır. Sonuçta, NaCl reabsorbsiyonunu azaltan faktörler (örneğin; ozmotik diüretikler, loop diüretikleri, ekstrasellüler volüm ekspansiyonu gibi) Mg eksresyon oranını artırır. Hiperkalsemi veya hipermagnezemi neticesinde idrarda Mg ve Ca atılımı bilinmeyen bir mekanizma ile olmaktadır. Kandaki Mg ve Ca artışı reabsorbsiyonu azaltırken, intraluminal konsantrasyon fazlalığı artırır.

Köpek ve rat'larda yapılan çalışmalarda fosfat'sız bırakıldıklarında, hiperkalsemi, persistan hiperkalsiüri ve hipermagnezürü olduğu gösterilmiştir. Normal insanda da, deneysel olarak fosfat eksikliği oluşturulduğunda benzer sonuçlar bulunmuş ve hipomagnezemi geliştiği gösterilmiştir (20). Ancak bu renal değişikliklerin mekanizması tam olarak anlaşılamamış olup spekülatif olarak kalmıştır. Yine şöyle bir spekülasyona eğilim vardır; artan kalsitriol bağırsaktan Ca reabsorbsiyonunu ve kemik dokuya Ca girişini birlikte artırdığı için hafif bir hiperkalsemiye yol açar, sonuçta Henle kulpunda Ca ve Mg transportu inhibe edilir. Normal insanda indüklenmiş metabolik asidoz, renal Mg eksresyonunu hafif artırır. Ancak asit-baz dengesinin genel Mg dengesine etkisi net olarak tanımlanabilmiş değildir. Henle kulpunun kalın çıkan kolunda ve distal tübülde birçok hormonun sAMP ( siklik adenzin monofosfat) bağımlı protein kinazlar yoluyla Mg transportunu artırdığı bilinmektedir. Bu hormonlar; PTH, ADH,

glukagon ve kalsitonindir (19). Son zamanlarda insülinin tirozin kinazı aktive ederek tübül magnezyum absorpsiyonunu artırdığı gösterilmiştir (19).

Distal tübül ve toplayıcı tübül'ün Mg dengelenmesinde sınırlı bir rolü vardır. Filtre edilen Mg'un %5'den azı bu bölgeden emilir. Bu emilimin de çoğu distal tübülden olur.

Böbrek magnezyumu koruyabilme ve %0.5'den azını eksrete edebilme (12 mg/gün) yeteneğine sahiptir. Bu adaptasyon plazma Mg düzeyinde bir değişiklik olmadan önce alım azaldığında saatler içinde gerçekleşir. Tam tersine alınan miktar arttığında, filtre edilenin tamamı eksrete edilebilir. Böbrek fraksiyonel Mg eksresyonu artar, son döneme kadar plazma Mg düzeyi korunur ancak son evrede nefron kaybına bağlı hipermagnezemi gelişebilir.

#### 2.1.4. Magnezyum Homeostazı

Magnezyum homeostazı üç homeostatik sistemin ilişkisine dayanır; böbrek, kemik ve ince bağırsaklar. Akut Mg eksikliğinde böbrekte fraksiyonel absorpsiyon ve distal ince bağırsakta absorpsiyon artarak total Mg düzeyini korurlar. Mg eksikliği devam ederse kemikteki değişebilir Mg ekstraselüller sıvıya geçerek plazma Mg düzeyi korunmaya çalışılır. Kemikteki Mg'un ancak %33'ü rahatça değişebilir konumdadır. Kemikteki Mg'un büyük kısmı kemik oluşumu sırasında apatit kristalleriyle kompleks oluşturmuş durumdadır. Bu şekilde depolanır ve bu kısım serum Mg'u ile çok yavaş bir şekilde değişebilir.

Ekstrasellüler sıvı ve kemikteki Mg arttığında intraselüller Mg düzeyi korunmaya çalışılır (21). Serbest intraselüller iyonize Mg, bağlı intraselüller Mg ve ekstraselüller Mg'la dengelenebilmektedir (21). Yani intraselüller bağlı ve serbest Mg oranı tampon sistemini oluşturur. Bu sayede intraselüller Mg korunabilir. İntrasellüler Mg'un nasıl korunduğunun kesin mekanizması bilinmemektedir. Sadece tahmin edilen mekanizmaya göre, intraselüller iyonize Mg azaldığında, ekstraselüller sıvıdan Mg pasif diffüzyonla hücre içine girmekte ve bir şekilde intraselüller Mg artarsa aktif transportla hücre dışına atılmaktadır. Ancak Reinhart RA ve arkadaşları (22), 88 sağlıklı bireyde mononükleer hücrelerdeki Mg konsantrasyonu ile serum Mg'u arasında ilişki olmadığını, ayrıca

serum ve intrasellüler Mg konsantrasyonu açısından yaş ve cinsiyet arasında da belirgin farklar olmadığını iddia etmişlerdir.

### 2.1.5. Magnezyumun Fizyolojik ve Biyolojik Etkileri

Intrasellüler Mg enerji depolanmasında, transferinde ve tüketilmesinde esansiyel rol oynar. Bu fonksiyon Mg-ATP oluşturulmasıyla gerçekleştirilir. Bu bileşik plazma membranında ve intrasellüler kompartmanda bulunan bir çok enzimin substratıdır (fosfatazlar ve fosfokinazlar). ATP<sub>az</sub>'ların spesifik iyonlarca aktivasyonu ATP hidrolize olur, sonra iyonlar bir kompartmandan diğerine mobilize olurlar. Böylece intrasellüler iyon içeriğinin kontrolü yapılmış olur. Bilinen Mg ATP<sub>az</sub>'lar; Mg<sup>2+</sup> (Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>) ATP<sub>az</sub> sodyum transportunda, Mg<sup>2+</sup> (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) ATP<sub>az</sub> proton transportunda ve Ca<sup>2+</sup>-Mg<sup>2+</sup> ATP<sub>az</sub> kalsiyum transportunda görev alır. Mg nükleik asit polimerizasyonunda rol alarak protein sentezinde indirek etki gösterir. Ribozomların RNA'ya bağlanmasında, DNA sentezinde ve degradasyonunda görevi vardır. Mg ayrıca mitokondriyal oksidatif metabolizmada ve glukozun anaerobik fosforilasyonunda rol alır. Adenilat siklaz, ikinci mesajcı olan sAMP'ı sentezlemede Mg'ya ihtiyaç duyar. Intrasellüler Mg'un kalsiyum ve potasyum fonksiyonunda önemli düzenleyici görevi vardır. Mg istirahat halindeki hücrede intrasellüler serbest Ca oranının düşük düzeyde tutulmasında gereklidir. Bunu Ca bağlanma alanlarında yarışma yoluyla ve sarkoplazmik retikulumda Ca tutulmasını uyarak sağlar.

Magnezyumun intrasellüler/ekstrasellüler oranında değişikliğe neden olan bazı faktörler bulunmaktadır. Hem asidoz hem de iskemi intrasellüler bağlanma bölgelerinden Mg'un salınmasını artırarak, hücreden Mg çıkışını sağlarlar. Hem alfa hem de beta reseptörlerin uyarılması hücreden Mg çıkışına neden olur. İnsülin kullanımı, glikoz içeren intravenöz solüsyonların ve aminoasit solüsyonlarının infüzyonları yoğun bakımlarda sıkça kullanılan tedavi yöntemleri olup akut olarak Mg'un hücre içine girmesine neden olurlar (33).

Mg hücrede iyon dengesine önemli katkıda bulunur. Artan sayıda kanıt, Mg'un hücre mebranı Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP<sub>az</sub> pompasının fonksiyonunda esansiyel rol oynadığını kuvvetle düşündürmektedir. Mg eksikliği bu pompanın fonksiyonunu bozar ve intrasellüler ATP'nin azalmasına ve hücredeki Na<sup>+</sup> konsantrasyonunun

artmasına neden olur. Ayrıca uygun selektivite için Mg'a bağımlı iyon kanalları bulunmaktadır. Bunlardan bazıları uygun intrasellüler Mg seviyesinin varlığında hücre içine  $K^+$  iyonlarının hareketine izin verir. Hücre içi Mg seviyesi yeterince düşükse, bu kanallar  $K^+$  iyonlarının hücre dışına hareketine izin vererek, iletim ve diğer hücre metabolizma özelliklerini etkiler.

Mg, bir kalsiyum kanal blokeridir. Mg açığı oluştuğunda intrasellüler kalsiyumda önemli bir artış ortaya çıkar. Bazı araştırmacılar çok sayıda Ca kanalının Mg bağımlı olduğunu ve yüksek Mg konsantrasyonunun, hem intrasellüler hem de ekstrasellüler kanallardan ve sarkoplazmik retikulumdan  $Ca^{2+}$  salınımını inhibe ettiğini göstermişlerdir. Düz kasta düşük Mg konsantrasyonu katekolaminlerin ve anjiyotensin-2'nin vazokonstriktif etkilerini artırmaktadır. Mg 300'den fazla enzimin aktivasyonu için esansiyel olan zorunlu bir iyondur. Vücutta gerçekleşen neredeyse tüm hormonal reaksiyonlar için esansiyeldir.

## **2.2. Magnezyum Durumunun Değerlendirilmesi**

Mg durumunun değerlendirilmesi problemlidir. Çünkü total vücut Mg durumunu gösterebilecek basit, hızlı ve doğru bir laboratuvar testi mevcut değildir. Son yıllarda önerilen iki yöntem total serum Mg konsantrasyonu ve idrarda Mg eksresyonudur. Bu iki test de Mg düzeyini üstünkörü belirlemede, ancak intrasellüler Mg hakkında anlamlı bilgi vermemektedir. Mg durumunun değerlendirilmesinde başka testler değerli olabilir. Bu testler 3 gruba ayrılabilir; doku Mg'u, fizyolojik Mg ve iyonize Mg'un ölçümünden ibarettir.

### **2.2.1. Doku Magnezyumu**

Dokudaki total Mg'un tespiti çoğunlukla serum Mg'u üzerinde yapılmaktadır. Mg durumunu belirlemede, mononükleer hücreler (MNH), eritrositler ve kas dokusu kullanılabilir. Bu dört doku Mg tespitinde ön plana çıkmıştır. Çünkü örnekleme nispeten daha kolaydır. Total doku Mg'unun belirlenmesinde iki zorluk mevcuttur. Mg'un fizyolojik olarak aktif formu olan iyonize Mg değerlendirilememekte ve bir dokudaki Mg, total vücut Mg havuzu hakkında tam bilgi verememektedir (1).



**Serum:** Mg bakılması gereken optimum örnek plazma değil, serumdur. Çünkü eklenen herhangi bir madde (örneğin antikoagülan) Mg içeriyor olabilir ve değerlendirmeyi değiştirir. Eritrosit içinde Mg serumun üç katı bulunduğundan hemoliz durumu önem arzeder. Serum hemoglobin konsantrasyonunu 1 gr/L düşüren hemoliz, Mg konsantrasyonunda 0.05 mmol/L'lik artışa yol açar.

Total serum Mg'u üç şekilde bulunur; yaklaşık %60'ı iyonize Mg, %33'ü proteine bağlı, %7'si ise fosfat, sitrat ve diğer anyonlara bağlı olarak bulunur. Proteine bağlı olan kısmının %75'i albümine, kalan %25'i ise globülinlere bağlıdır. Atomik absorpsiyon spektrometre yöntemi Amerika'da referans yöntemi olmasına rağmen çok az laboratuvar (%1.3) bu yöntemi kullanmaktadır. Çoğu laboratuvar kolorimetrik yöntemi kullanmaktadır. Atomik absorpsiyon spektrometre yöntemi eksojen faktörlerden daha az etkilenmektedir.

Total serum Mg konsantrasyonu, insanda total Mg düzeyini ölçmede yeterli bir test değildir. Serum Mg konsantrasyonu primer olarak böbrek ve diyetteki alımla ilişkilidir. Kronik Mg eksikliğinde kemikteki Mg miktarının bir kısmı serum Mg düzeyini dengeleyebilmek için mobilize olur. Serum Mg konsantrasyonu Mg'un diyetteki alımında ve eksresyonunda olan akut değişiklikleri göstermekte nispeten daha yararlıdır. Örneğin bir loop diüretigi olan furosemid kullanıldığında konsantrasyon aniden düşebilir. Ancak bir çok nedenden dolayı (24) serum Mg'una bakılarak total vücut Mg'unu değerlendirmek mümkün değildir (Ronald J.Elin (1)'den). Kronik değişikliklerde ise serum Mg konsantrasyonu hiç bilgi vermez, yani serum Mg'u sadece akut değişiklikleri ve bazal değeri vermek açısından önemlidir.

**Eritrositler:** Total eritrosit Mg konsantrasyonu direk veya indirek olarak bulunabilir. Hücreleri lizise uğratmak için nitrik asitin kullanıldığı yöntem literatürde kolay, tekrarlanabilir, güvenilir ve doğru olarak yorumlanmıştır. Nükleer magnetik rezonans spektroskopisi (NMRS), eritrositlerdeki iyonize Mg'u tespit etmekte kullanılır. Total eritrosit Mg konsantrasyonu, diğer dokulardaki Mg havuzu ile ilişkili değildir. Yapılan çalışmalarda total eritrosit ve mononükleer hücre Mg konsantrasyonu arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak eritrosit Mg'u, serum total Mg'u düşük olanlarda normal olanlara göre, daha düşük seviyede tespit edilmiştir. Düşük Mg'lu diyet uygulandığında total serum magnezyumunda

ve iyonize eritrosit magnezyum konsantrasyonunda progressif bir düşme olduğu gözlenmiştir. Total eritrosit Mg'undaki değişiklikler üç klinik durumla ilişkilidir; hipertansiyon, premenstrüel sendrom ve kronik yorgunluk sendromu. Esansiyel hipertansiyonda total ve iyonize eritrosit konsantrasyonu hakkında kafa karıştıran bilgiler mevcuttur. Normotansif kontrol grubuyla, esansiyel hipertansiyonu olan hastaların karşılaştırılarak yapıldığı çalışmalarda total eritrosit Mg konsantrasyonunda artış ve değişiklik olmayan çalışmalar rapor edilmiştir (25,26). Premenstrüel sendrom tanısı olan kadınlarda total eritrosit Mg'u düşük saptanmış ve oral magnezyum başlandığında sendroma ait klinik belirtilerin anlamlı şekilde azaldığı gözlenmiştir (27). Yine kronik yorgunluk sendromunda da eritrosit total Mg seviyelerinin düşük olduğu bulunmuştur.

Bahsedilen klinik durumlarla ilgili olarak eritrosit Mg ölçümlerinde birbiriyle tam paralellik göstermeyen çalışmalar mevcuttur. Bu sebeple daha fazla kontrollü, randomize çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Mononükleer Hücreler (MNH):** Mononükleer kan hücreleri 1976 yılında yapılan 2. uluslar arası magnezyum sempozyumunda Ross ve arkadaşları tarafından Mg değerlendirilmesinde MNH'ler ilk defa önerilmiştir. Normal bireylerde yapılan çalışmalarda serum Mg düzeyi ile MNH'deki total Mg düzeyi arasında bir korelasyon gösterilememiştir. Literatürde çeşitli klinik durumlarda total MNH Mg'u ve gerek iskelet kası, gerekse de kalp kasındaki total Mg konsantrasyonu arasındaki korelasyonun değişiklik gösterdiğine dair çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu konuyla ilgili olarak, MNH Mg ölçümlerinde zamana ve fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu aşıkardır

**Kas:** Kas dokusu total vücut magnezyumunun %27'sini içerdiğinden, Mg durumunu değerlendirmede önemli ve uygun bir dokudur. Ancak çok az sayıda çalışmada kas Mg'u çalışılmıştır. Bunun nedeniyse testin pahalı olması ve özel yetenekler gerektirmesidir. Testin yapılabilmesi için, kas iğne biopsisi, dokunun hazırlanması ve zahmetli kompleks biyokimyasal yolların kullanılması gerekmektedir. Bu sebeple total kas Mg'unun ölçülmesi günümüzde yalnızca araştırma amaçlı kullanılmaktadır.

### 2.2.2. Magnezyumun Fizyolojik Değerlendirilmesi

Bu kategorideki testler bireysel olarak Mg'un fizyolojik dengesini incelemektedir. Net sonuçlar elde edebilmek için kişinin Mg dengesini etkileyebilecek ilaçları almıyor olması gerekmektedir. Aşağıda sıralanacak olan dört test bu grupta sayılabilir: denge çalışmaları, izotop çalışmaları, Mg'un renal eksresyonu ve Mg retansiyon testi. İlk iki test klinik laboratuvarlarda mevcut olmayıp yalnızca araştırma amacıyla kullanılmaktadır.

**Magnezyumun Renal Eksresyonu:** Mg atılımı sirkadiyen bir dizem izlediğinden doğru bir test için 24 saatlik idrarın toplanması gerekmektedir. Alkali pH'da Mg'un tuz haline gelip çökmesini engellemek için idrarın toplandığı kaba asidifiye edici bir ajanın eklenmesi önemlidir. Bu testin sonuçları diyetle Mg alımına, absorpsiyonuna ve eksresyonuna göre değişiklik göstermektedir. Bu test idrardan Mg'un bazı ilaçlar nedeniyle aşırı atılımını veya aberan böbrek fonksiyonunu değerlendirmede önemlidir. Normalde insanda 24 saatlik idrarda Mg atılımı erkekler için  $3.6 \pm 1.4$  mmol, kadınlar için  $4.8 \pm 1.5$  mmol'dür. İki cinsiyet arasındaki farklılık Mg eksresyonu ile kreatinin oranlandığında ortadan kalkmaktadır. Böylece bu testle idrarla Mg kaçağı olup olmadığı gösterilebilmektedir.

**Magnezyum Retansiyon Testi:** Parenteral Mg yüklenmesinin ardından ne kadar Mg retansiyonu olduğunun yüzdesinin belirlenmesi, total vücut Mg'u eksikliğinin tanısında kullanılan ve gittikçe daha popüler olan bir yöntemdir. İki çalışmada (28,29) metod tanımlandı ve normal bireyler için referans intervalleri belirlendi (Ronald J.Elin (23)'den). Test yapıldığında tutulan Mg yüzdesi artıyorsa, bu Mg eksikliği anlamına gelmektedir. Bu test Mg'un majör değişebilen havuzu olan kemikteki Mg miktarı hakkında fikir verebilir. Cohen ve Laor 'un (30) yaptıkları çalışmada Mg retansiyon testinin sonuçları ile kemik Mg konsantrasyonu arasında ters bir korelasyon saptandı (Ronald J.Elin (23)'den). Yani bu test primer olarak kemikteki Mg eksikliğinin belirlenmesinde yardımcı olmaktadır. Ancak Mg'un yükleme dozunun standartizasyonu, infüzyon zamanı ve idrar toplama zamanının standartizasyonu testin hassaslığını etkileyecektir ve farklı çalışmalardaki sonuçların karşılaştırılmasına olanak sağlayacaktır.

### 2.2.3. İyonize Magnezyum

Magnezyum metabolizmasının değerlendirilmesinde anahtar rol fizyolojik olarak aktif form olan iyonize Mg'un dokularda ve vücut sıvılarında gösterilmesidir. Günümüzde ancak sınırlı sayıda araştırma amaçlı iyonize Mg düzeyi çeşitli dokularda çalışılmaktadır. İyonize Mg'un ölçülebilmesinde aşağıdaki teknolojik yöntemler yüz güldürücü durumdadır: iyon selektif elektrotlar, flörosan problar ve NMRS.

**İyon Selektif Elektrotlar:** Magnezyum için iyon selektif elektrot geliştirme sanatı, bir iyonofor oluşturmak ve bunu magnezyum için yeterli selektivitesi olan bir membrana yerleştirmek anlamına gelmektedir. Son zamanlarda saptanan bazı iyonoforlar magnezyum için uygun gözükmektedir (serum, plazma veya tam kanda tespit için). Dr Wilhelm Simon ve arkadaşları Mg için 200 farklı iyonoforu çalıştılar (31).

**Flörosan Problar:** Flörosan problar intrasellüler Mg konsantrasyonunun ölçümünde kullanılan nispeten yeni araçlardır. 1980'lerde kalsiyuma selektif olarak bağlanan, spektral değişiklikler yapan bileşikler saptandı. Bu bileşikler, başka bir deyişle flörosan problar intrasellüler kalsiyum fizyolojisi hakkındaki bilgilerimizin önemli ölçüde artmasına neden oldu. Daha sonra kalsiyum probunun modifiye edilmesiyle fura-2 oluşturularak magnezyum için selektif olan flörosan prob yapılmaya çalışıldı (furaptra: mag fura 2) (32). Furaptra (mag fura-2) magnezyum veya kalsiyuma bağlandığında pik eksitasyon dalga boyunda kayma yapar. Dolayısıyla bu değişmelerle kalsiyum ve magnezyum konsantrasyonu saptanabilir. Bu problar intrasellüler Mg çalışmalarında kullanılır çünkü, iyonize kalsiyum konsantrasyonu, iyonize Mg'a göre oldukça düşük düzeyde bulunur. Furaptra'nın asetoksimetil-ester formu hücre membranını pasif difüzyonla geçer, hücre içine girdiğinde intrasellüler endojen esterazlar probu deesterefiye ederek tuz formuna dönüştürürler. Ve bu form magnezyuma bağlanır. Böylece sitozolik iyonize Mg bu proba tespit edilir. Bu yöntemle ratlarda, hepatositlerdeki intrasellüler Mg oranı 0.59 mmol/L olarak saptanmıştır (32). Sonraları iyonize Mg ölçümü için başka flörosan problar da tanımlanmıştır. Günümüzde bu yöntem sadece araştırma laboratuvarlarında kullanılmaktadır.

**Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMRS):** Bu teknoloji, insanda noninvaziv olarak invivo iyonize Mg ölçümü ya da invitro dokularda Mg ölçümüne olanak tanımaktadır. Bu teknolojiyle iyonize Mg'ü ölçmek için bir çok izotoplar kullanılmakta olmasına rağmen ( $^{19}\text{F}$ ,  $^{25}\text{Mg}$ ,  $^{31}\text{P}$ ), ATP(adenozin 5'-trifosfat)'nin alfa ve beta fosfat kısımları en yaygın kullanılan izotoplardır. İyonize Mg konsantrasyonu NMRS spektrumundaki alfa ve beta pikleri arasındaki mesafeye ters orantılıdır. Bu yöntem hasta konforunu bozmadan iyonize Mg düzeyinin belirlenmesinde önemli bir yöntemdir.

### 2.3. Magnezyum İle İlgili Klinik Durumlar

#### 2.3.1. Hipomagnezemi Sendromu

##### A.Magnezyum Eksikliğinin Etiyolojisi

Hipomagnezeminin en sık nedenleri nedenleri aşağıda sıralanmıştır (Çizelge 2.1). Hipomagnezeminin geliştiği kritik hastalar başlıca üç kategoriye ayrılır: azalmış alım, değişmiş intrasellüler-ekstrasellüler dağılım ve artmış kayıpla birlikte olanlar. Artmış kayıp böbrekten veya gastrointestinal sistemden gerçekleşebilir.

**Azalmış Alım:** Malnutrisyon, yoğun bakım ünitesine yeni gelen hastalarda ve bir süre yoğun bakımda kalanlarda sıktır. Birkaç çalışma bu hastalarda, Mg'un kas depolarında belirgin azalmalar olduğunu göstermiştir. Serum Mg seviyesini etkileyen birkaç faktör bulunmaktadır. Mg'un diyetle alımı, Mg seviyesinin önemli bir belirleyicisidir. Yeşil yapraklı sebzeler mükemmel bir Mg kaynağıdır. Tahıllar ve fındıkta yüksek miktarda Mg varken, nişasta ve sütte daha az miktarda bulunmaktadır. Hazır gıda tüketiminin fazla olduğu toplumlarda Mg alımı azalmaktadır. Düzenli alkol kullanan hastalarda Mg emilimi çok azdır ve toplam vücut Mg'unda eksikliğe sebep olurlar. Total parenteral nutrisyon (TPN) sıklıkla hipomagnezemi ile bağlantılıdır. TPN solüsyonlarına klasik olarak 0.20 mmol/kg/gün Mg eklenmesi kritik hastaların çoğunda yeterli değildir. Yüksek konsantrasyonlu glikoz ve aminoasit infüzyonları Mg'ü hücre içine sürerken, konsantre lipid solüsyonları serumda serbest Mg'ü bağlar.

**Artmış Kayıp:** Gastrointestinal sistemden önemli miktarda Mg kaybedilebilir. Nedeni ne olursa olsun, ishal yoğun bakım hastalarında gastrointestinal Mg kaybının en sık rastlanan nedenlerinden biridir. Birkaç günden uzun süren nazogastrik dekompresyon vücuttan önemli miktarda Mg kaybına neden olur. Çeşitli malabsorbsiyon sendromları ve cerrahi sonrası ortaya çıkan kısa bağırsak sendromları da yüksek miktarlarda Mg kaybına yol açar. Pankreatit tanısı almış hastalarda da hipomagnezemi gelişebilir.

Çizelge 2.1. Hipomagnezemi Nedenleri

<p><b>I. Artmış Kayıp</b></p> <p><b>Renal</b></p> <p>İlaç</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diüretikler</li> <li>Digoksin</li> <li>Amfoterisin-B</li> <li>Aminoglikozidler</li> <li>Cis-platinum</li> <li>Siklosporin</li> <li>Albuterol ve diğer beta agonistler</li> <li>Loop diüretikleri</li> <li>Tiazid diüretikler</li> <li>Pentamidin</li> <li>Osmotik ajanlar</li> </ul> <p>Akut renal tübüler yaralanma</p> <p>Primer renal Mg kaybı</p> <p>Gitelman sendromu</p> <p>Barter sendromu</p> <p>Postobstrüktif diürez</p> <p>Renal transplantasyon sonrası</p> <p>Alkol</p> <p>Diyabetes mellitus</p> <p><b>Gastrointestinal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>İshal</li> <li>Kusma</li> <li>Nazogastrik dekompresyon</li> <li>Kısa bağırsak sendromu</li> <li>Malabsorbsiyon sendromları</li> </ul>	<p><b>II. Akut İntrasellüler Kayma</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Refeeding sendromları</li> <li>Glukoz infüzyonları</li> <li>Aminoasit infüzyonları</li> <li>İnsülin</li> <li>Katekolaminler</li> <li>Metabolik asidozun her tipi</li> </ul> <p><b>III. Diğerleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Malnutrisyon</li> <li>Total parenteral nutrisyon</li> <li>Fosfor depleasyonu</li> <li>Alkol kullanımı</li> <li>Aç kemik sendromu</li> <li>Sitrath kan ürünleri</li> <li>Hipertroidizm</li> <li>Hiperkalsemi</li> <li>Kardiyopulmoner by-pass</li> <li>İntravasküler volüm artışı</li> <li>Hipoalbüminemi</li> </ul>
---	---

İdrar yoluyla 12 mg/gün (0.5 mmol) Mg kaybı gerçekleştiğinde hipomagnezemi ortaya çıkar. Renal magnezyum kaybı için risk altında olan hastalar; diyabeti olanlar, alkolizm, hipertroidizm, hiperkalsemi ve hipopotasemisi olanlardır. Diyabetiklerde insülin direnci ile hipomagnezemi arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Bu hastalarda glukozüri muhtemelen böbrekten Mg kaybına belirgin katkıda bulunmaktadır. Her tür akut renal hasar, özellikle de renal tübüler hasar veya hastalıklar Mg kaybını artırabilir. Çok sayıda ilaç da aynı etkiyi

gösterebilir. Azımsanmayan ilaç grubu da Mg'un tübüler reabsorbsiyonunu inhibe ederek Mg kaybını indükler. Bunların başında diüretikler gelmektedir. Amfoterisin-B ve platinum bazlı kemoterapi ajanları da ciddi hipokalemi ve hipomagnezemiye neden olmalarıyla ünlüdürler. Aminoglikozitler bu konuda genelde dikkate alınmaz. Ancak bir çalışmada aminoglikozit kullananların neredeyse %40'ında hipomagnezemi geliştiği gösterilmiştir (34). Alkol bağımlılarında başta malnutrisyon nedeniyle ve renal tübüler Mg absorpsiyonunun etkilenmesi neticesinde sıklıkla Mg eksikliği gelişir.

**Değişen İntrasellüler-Ekstrasellüler Dağılım:** Akut intrasellüler Mg hareketi; metabolik asidoz, katekolamin düzeyinin artması, ekzojen glukoz ve aminoasit solüsyonu veya insülin verilmesi ve refeeding sendromunda ortaya çıkmaktadır. Ayrıca kardiyak by-pass operasyonundan sonra hastaların çoğunda hipomagnezemi oluşmasının sebebinin, akut dönemde bu Mg hareketinin olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (35). Elektrolit içermeyen hipotonik sıvıların yüksek hacimleriyle yapılan replasmanlar ve kan ürünlerinde bulunan sitrat'ın Mg ile şelasyon yapması hipomagnezemi oluşmasına katkıda bulunacaktır.

### **B. Magnezyum Eksikliğinin Klinik Sonuçları**

**Refrakter Hipokalsemi:** Mg eksikliği ile kesin ilişkisi olan metabolik bir durumdur. Bu konuyla ilgili bilinenler 1950'li yıllara kadar dayanmaktadır. Bu hastalarda PTH'nin hem sekresyonunda hem de yanıtında bir defekt vardır. PTH seviyeleri yarısında yüksek, yarısında da düşüktür. Ancak en önemli nokta bu hastalarda kalsiyum metabolizmasında belirgin bozukluk olması ve Mg vermeden serum  $Ca^{2+}$  değerinin yükseltilememesidir. Yoğun bakımda yatan hipomagnezemik hastaların yaklaşık 1/3'ünde hipokalsemi gözlenmektedir. Bunlarda Mg düzeltilmeden, hipokalsemi tedavisi başarısız olmaktadır. Mg eksikliğine bağlı hipokalsemide kalsitriol eksikliği yaygın bir bulgu olmasına rağmen patogenezdeki rolü çok azdır. Bu düşüncenin nedeni ise, normokalseminin Mg tedavisi ile kalsitriol düzeyinde bir değişiklik olmadan sağlanabilmesidir.

**Refrakter Hipokalemi:** Gözlenen diğer bir şey, yıllarca daha az bilinen, ciddi Mg eksikliği olan bireylerde ciddi  $K^+$  kaybının olmasıdır. Özellikle ciddi Mg eksikliği olan alkolik hastalarda, Mg vermeden hipokalemi düzeltilemez.

Bunun mekanizması hala belirsizdir Çünkü Mg eksikliği olan deney hayvanlarını üretmek oldukça güçtür. Bu nedenle konuyla ilgili tübüler mekanizmalar bilinmemektedir (36). Bunlar Mg eksikliği olan hastalarda unutulmaması gereken durumlardır.

**Digoksin İlişkili Aritmiler:** Mg eksikliği olan hastalarda digoksin ilişkili aritmilerde bir duyarlılık artışı olduğu kesindir. Mg eksikliğinde digoksin seviyesi normalden veya hafif yüksekken digoksin intoksikasyonu bulguları ortaya çıkabilir. Bunun nedeni Mg eksikliğinde myokardial digoksin alımının artmasıdır. Digoksinin  $Na^+-K^+$  ATP<sub>az</sub> üzerindeki inhibitör etkisini artırır, böylece intrasellüler potasyum miktarı azalır.

**Nöromusküler Etkiler:** Ciddi hipomagnezemi ile ilişkili iyi tanımlanmış nörolojik bir bozukluk da vardır ve hipokalsemiye çok benzer. İnsanlarda Mg eksikliği oluştuğunda nöromusküler irritabilite gözlenmektedir. Chvostek ve Trousseau pozitifleşmekte, tremor, fasikülasyon ve tetani gözlenmektedir. Kaydedilmiş diğer klinik bulgular arasında konvülziyonlar, atetoid hareketler, nistagmus, disfaji, apati, kas krampları, hiperrefleksi, akut organik beyin sendromu, depresyon, jeneralize halsizlik, anoreksi ve kusma vardır. Süt çocuklarında semptomlar çoğunlukla daha dramatik seyretmekte, jeneralize konvülziyonlar gözlenmekte ve bunlar Mg tedavisi ile geriye dönmektedir. Hipokalsemi ve metabolik alkaloz olmadığında ortaya çıkan nöromusküler irritabilite ve tetaninin patogenezi net olarak bilinmemektedir. Kuvvetle ihtimal nöromusküler aparatta Mg ve Ca'un birlikte işlev görmelerine bağlıdır. İki iyondan herhangi birinin azalmasıyla nöronal uyarılma eşiği düşmekte ve dolayısıyla uyarılabilme yeteneği artmaktadır. Düşük Mg düzeyi, nöromusküler plaktaki asetilkolinin serbest kalmasına yol açar. Bu da kas hücresinde kasılmaya neden olur. Mg ve Ca'un kas hücresine zıt etkileri vardır. Hipomagnezemi kontraksiyonu artırırken, hipokalsemi relaksasyonu artırmaktadır. Kas hücresi için Mg, bir Ca antagonisti olarak görev yapmaktadır. Kas hücresi içinde Mg azaldığında, sarkoplazmik retikulumdan, özel kanallar aracılığı ile Ca salınımı olmaktadır hücre içi Mg arttığında bu salınım engel olmaktadır.

**Kardiyak Aritmiler:** Hipomagnezemi hastalarda, eksiklik olmayanlara göre ventriküler aritmilerin daha sık geliştiği gözlenmiştir. Bunların çoğu serum



Mg değerleri ile ilişkilidir. Aritmi spektrumu içerisinde; prematür ventriküler kontraksiyonlar, ventriküler aritmiler, ventriküler taşikardinin spesifik bir türü olan 'Torsade de pointes' sayılabilir. Hastaların çoklu ilaç alması, antiaritmik ajanları kullanması toksik etkileri de getirebileceğinden, bu popülasyonda özellikle hipomagnezemi daha fazla risk yaratmaktadır. Bu tür ritimleri döndürmekte Mg verilmesi hayatidir ve Amerikan Kalp Cemiyeti bunu ilk basamak tedavi olarak tavsiye eder (36). Nadiren hipomagnezemi ile ilişkili atrial aritmiler de görülebilir. Hipomagnezeminin EKG bulguları sıklıkla diğer elektrolit bozukluklarına eşlik ettiğinden nonspesifiktir. Mg eksikliğinde ortaya çıkan aritmiler hücre düzeyinde mevcut olan  $Na^+-K^+$  ATP<sub>az</sub>'ın aktivitesinin bozulmasına, sonuç itibarıyla hücre içine ve dışına Na-K aktarımının bozulmasına bağlıdır. Son zamanlarda potasyumun hücre dışına akmasını sağlayan farklı  $K^+$  kanallarının Mg tarafından bloke edildiği saptandı. Bu nedenle Mg eksikliği halinde,  $K^+$ un hücre dışına çıkışı engellenememekte ve intrasellüler potasyum miktarı azalmakta böylece hücre depolarize olmaktadır. Hipopotasemi olan hastaların %42'sinde hipomagnezemi olduğu gösterildi. Yani hipopotasemi olması, hipomagnezemi olabileceği düşüncesini unutturmamalıdır.

**İskemik Kalp Hastalıkları:** Magnezyumun iskemik kalp hastalıkları ile olan ilişkisi uzun zamandır araştırılan bir konudur. Bu ilişkiyi gösteren en eski çalışmalardan biri 1969 yılında yapılmış bir epidemiyolojik çalışmadır. Bu çalışmada Mg miktarı düşük yumuşak suyu olan bölgelerde kardiyak mortalitede artış ve otopsi izlemlerinde yumuşak ve sert su içenlerin miyokard Mg içeriği açısından aralarında belirgin fark bulunmuştur (37). Epidemiyolojik çalışmaların yanısıra özellikle myokard enfarktüsünde magnezyum tedavisinin ve mortalite-morbidite üzerine etkisini araştıran bir çok irili ufaklı yayın yapılmıştır. Ancak halen tartışılan en geniş seriler LIMIT-2 (Second Leicester of Intravenous Magnesium Intervention Trial) ve ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) çalışmalarıdır (38,39). LIMIT-2 çalışması 2316 hasta üzerinde yapılmış, hastalar 1 ile 5.5 yıl kadar takip edilmiştir. Magnezyum,  $MgSO_4$  olarak 2 gr iv puşe ve 16 gr 24 saatte infüzyon olarak uygulanmıştır. Sonuç olarak iskemik kalp hastalığından ölüm oranı %21, tüm nedenlerden ölüm oranı %16 azalmıştır ( $p=0.03$ ). Sol ventrikül yetersizliği insidansının %25 azalmasına karşı, kalp



edilen Mg'un çoğu (%50-60) korteksteki Henle kulpunun çıkan kalın kısmından reabsorbe edilir. Proksimal tübülde emilim daha azdır. Mg yüklenmesi durumunda bu emilim azalır. Böylece fazla Mg idrarla atılır.

#### **A. Magnezyum Fazlalığının Etiyolojisi**

**Renal Yetmezlik:** Hipermagnezemi yatan hastalarda %10-15 oranında görülür ve genellikle renal yetmezliği olanlarda ortaya çıkar. Renal fonksiyonun azalması durumunda plazma Mg seviyeleri yükselebilir. Mg seviyesini ve üriner atılımını düzenleyen bir sistem mevcut değildir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma Mg konsantrasyonu 2.4-3.6 mg/dL (2-3 mEq/L) arasında seyrederek. Ciddi ve semptomatik hipermagnezemi oluşmuşsa, renal fonksiyonları sınırda veya kompanse dönemde olan hastalarda Mg içeren antiasit, laksatif vb. ilaç kullanımları mutlaka akla gelmelidir. Sonuçta bu tür ilaçlar renal yetmezlikte kontrendikedir.

**Magnezyum İnfüzyonu:** Ciddi preeklamsi veya eklamsi tanısı almış gebe kadınlarda artmış olan nöromüsküler irritabiliteyi magnezyum infüzyonları azaltır. Plazma Mg konsantrasyonu 6-8.4 mg/dL (5-7 mEq/L) arasında olacak şekilde infüzyon yapılır. Ancak daha yüksek seviyeler oluşabilir. Bu tedavi rejiminin komplikasyonları ile ilgili birkaç prospektif çalışma vardır. İnfüzyon tedavisinden sonra, maternal hipokalsemi (PTH salınımını, hipermagnezemi suprese ettiği için), hiperkalemi ve neonatal etkiler oluşabilmektedir.

**Oral Alım Fazlalığı:** Oral Mg alımının fazla olması, böbrekten atılma kapasitesinin aşılmasına neden olur. Özellikle böbrek yetmezliğine gidiş varsa, bu durum daha da önemlidir. İngiliz tuzu ile pediatrik grupta görülen zehirlenmelerde, laksatif kullanımına bağlı yaşamı tehdit edici ciddi hipermagnezemi bulguları tanımlanmıştır (41). Yapılan prospektif çalışmalarda magnezyum içeren katartiklerin kullanılması ile MgSO<sub>4</sub>'ün ortalama 960 mL total dozda kullanılması ile plazma Mg konsantrasyonunun ortalama 3 mg/dL (2.5 mEq/L) ve hastaların %10'unda ise ortalama 3.6 mg/dL arttığı gösterildi (42). Aktif ülser hastalığı, gastritis, kolitis gibi gastrointestinal bozukluklarda antiasit kullanımı ile Mg emilimi artıp, plazma seviyelerinde yükselmeler olabilir. Bir retrospektif çalışmada ciddi hipermagnezemi olan sekiz vaka gözlenmiş (plazma Mg konsantrasyonu 6 mg/dL'nin üzerinde ölçülmüş) Bu hastaların hepsinin de

yaşlı olduğu ve en az beş yıldan beri de Mg içeren katartik veya antiasit ilaçları aldıkları tespit edilmiş. Bu küçük popülasyonda böbrek yetmezliği yokmuş, ancak aktif gastrointestinal hastalıklar sözkonusuymuş. Grubun tamamı ciddi semptomlarla prezente olmalarına rağmen hipermagnezemiden şüphelenilmemiş. Hastalarda hipokalsemi, hipotansiyon ve solunum depresyonu saptanmış (43).

**Magnezyum Enemaları:** Magnezyumlu enema uygulanmasından sonra, kalın bağırsaklardan büyük oranda Mg emilimi gerçekleşebilir. Sağlıklı insanlarda rektum yoluyla verilen 400-800 mmol MgSO<sub>4</sub>'a karşılık, plazma Mg konsantrasyonu 7.2- 19.2 mg/dL (6-16 mEq/L) artar. Renal yetmezliği olan hastalarda Mg enemasının uygulanması fatal seyredebilir.

**Diğer Nedenler:** Aşağıda sayılan değişik klinik durumlarda orta derecede hipermagnezemi görülebilir:

- Bazı primer hiperparatroidizm vakaları
- Familial hipokalsiürik hiperkalsemi
- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperkatabolik durumlar (tümör lizis sendromu gibi)
- Teofilin intoksikasyonu (48,51)
- Süt-alkali sendromu
- Adrenal yetmezlik (belki hemokonsantrasyon ve volüm kaybına bağlı olarak)

Hiperkalsemi ile birlikte olan ciddi hipermagnezemi yalnızca deniz suyunun yutulması ve absorbe edilmesi ile oluşan intoksikasyonda görülür. Çünkü emilen bu suda hem Mg hem de Ca konsantrasyonları yüksektir.

### **B. Hipermağnezemide Klinik**

Böbrek yetmezliği veya magnezyum tedavisi sözkonusu değilse, hipermagnezemi yaygın görülen bir durum değildir. Bahsedilen şartlar mevcutsa plazma Mg konsantrasyonu genellikle hafif derecede yükselir (<3.6 mg/dL veya < 3 mEq/L) ve hasta asemptomatiktir. Ancak Mg konsantrasyonu 4.8 mg/dL'nin (4 mEq/L'nin üzeri) üzerine çıktığında üç tip semptom görülebilir; nöromusküler, kardiyovasküler ve hipokalsemiye bağlı belirtiler. Hipermağnezeminin derecesi ile klinik arasındaki ilişki aşağıda açıklanmıştır:

- Plazma Mg konsantrasyonu 4.8-7.2 mg/dL (4-6 mEq/L) arasındaysa; letharji, uyuşukluk ve derin tendon reflekslerinde azalma olur.
- Plazma Mg konsantrasyonu 7.2-12 mg/dL (6-10 mEq/L) arasındaysa; uyuklama, hipokalsemi, derin tendon reflekslerinin kaybı, hipotansiyon, bradikardi, EKG değişiklikleri görülür.
- Plazma Mg konsantrasyonu 12 mg/dL'nin (10 mEq/L'nin üzeri) üzerindeyse; musküler paralizi, komplet dal bloğu ve kardiyak arrest oluşur.

**Nöromusküler Etkiler:** Nöromusküler toksisite, mütemadiyen hipermagnezemide görülen en sık komplikasyondur. Magnezyum arttığında kûrar benzeri bir etki yapar ve nöromusküler kavşaktan impuls geçmesini baskılar. Bu problem kliniğe derin tendon reflekslerinin azalması şeklinde yansır ve plazma Mg konsantrasyonu 4.8-7.2 mg/dL (4-6 mEq/L) olduğu zaman görülür. Daha ciddi hipermagnezemide uyku hali, derin tendon reflekslerinin kaybı ve musküler paralizi oluşur. Potansiyel olarak gevşek kuadriplejiye yol açar. Aynı zamanda düz kas fonksiyonları da bozulur. Solunum deprese olur ve sonunda apne gelişir. Parasempatik blokaj sonucu pupiller dilate ve fiks hale gelir. Aynı klinik tablo beyin sapı herniasyonunda da görülür.

**Kardiyovasküler Etkiler:** Magnezyum hem intraselüler, hem de ekstrasellüler kalsiyum kanallarını etkiler. İlâveten bazı kardiyak potasyum kanallarını da bloke eder. Böylece kardiyovasküler fonksiyonlarda bozulma oluşabilmektedir. Plazma Mg konsantrasyonu 4.8-6 mg/dL'nin (4-5 mEq/L) üzerine çıktığında bradikardi ve hipotansiyon başlar. 6-12 mg/dL (5-10 mEq/L) seviyesinde çeşitli EKG değişiklikleri husule gelir; PR intervalinin uzaması, QRS genişlemesi ve QT intervali artması gibi. Mg konsantrasyonu 18 mg/dL'nin (15 mEq/L) üzerindeyse komplet dal bloğu ve kardiyak arrest oluşabilir.

**Hipokalsemi:** Orta derecede hipermagnezemi, PTH sekresyonunu inhibe edebilir. Sonuçta plazma Ca konsantrasyonunda düşme meydana gelir. Bu etkinin eklamsi tanısı almış gebe kadınlarda ve sağlıklı subjelerde, Mg infüzyonu sonrası oluştuğu ileri sürülmüştür (49). Plazma Ca konsantrasyonundaki düşme genellikle geçicidir ve semptom oluşturmaz. Bazı vakalarda hipokalsemiye bağlı EKG anormallikleri görülebilir.

*Diğer:* Hipermağnezemi; bulantı, kusma ve yüzde kızarma gibi nonspesifik semptomlarla da prezente olabilir Parenteral tedavi uygulanan iki gebe kadında hiperkalemi geliştiği bildirilmiştir. Bu komplikasyonun sıklığı hakkında net bilgi yoktur, çünkü plazma potasyum konsantrasyonları rutin olarak monitörize edilmemektedir. Hiperkalemiden sorumlu mekanizma açık değildir. Ancak, renal potasyum kanallarının , magnezyum ile blokajı ve üriner potasyum eksresyonunun azalması neticesi olduğu sanılmaktadır. Hipermağnezemiye bağlı, başlangıçta böbrek yetmezliği olmamasına rağmen, 71 yaşında opere rektum adenokarsinoma tanısı alan ve kolostomisi olan bir hastada hipermağnezemiye bağlı multiorgan yetmezliği de bildirilmiştir (50).

#### 2.4. Periton Diyalizinde Yeterlilik

Periton diyalizi uygunluğu için geleneksel kriterler hastanın kendini iyi hissetmesi, üremik semptomların ortadan kalkması, biyokimyasal parametrelerin gerçekçi sınırlar içerisinde tutulmasıdır. Günümüzde de üremik semptomların varlığı, yükselen BUN ve kreatinin düzeyleri hala yetersiz diyalizin iyi tanımlanmış bulguları olarak değerlendirilmekle birlikte, solüt klirenslерinin hesaplanmasına dayalı yöntemler giderek daha yaygın kullanılır hale gelmektedirler

##### 2.4.1. Klirens Ölçümü

Periton diyalizinde klirens, tipik olarak, ya  $Kt/V$  ya da kreatinin klirensi ile ölçülür. Her ikisi de; bir peritoneal, bir de rezidüel renal komponent içerir. Rezidüel renal komponent periton diyalizinde genellikle çok önemlidir. Çünkü rezidüel renal fonksiyon hemodiyalizdekine göre daha uzun sürer ve toplam klirensin büyük bir kısmından sorumludur.

*$Kt/V$ 'nin Ölçülmesi:*  $Kt/V$ , fraksiyonel üre klirensini ölçen birimsiz bir indekstir. Peritoneal  $Kt/V$ ; drene edilen diyalizatın 24 saat süre ile toplanması ve üre içeriğinin ölçülmesiyle hesaplanır. Bu sonra, klirens terimi,  $Kt$ 'yi vermek üzere, aynı 24 saatlik periyoda ait ortalama plazma üre düzeyine bölünür. SAPD'de plazma üre örneği için zamanlama önemli değildir çünkü nispeten her

zaman sabittir. Periton diyalizinde klirens göstergesi olan Kt/V değeri aşağıdaki şekilde hesaplanır:

- Kt/V değerindeki Kt; total Kt'yi ifade etmektedir.
- Total Kt = peritoneal Kt + renal Kt
- Peritoneal Kt = 24 saatlik diyalizat üre azotu içeriği / serum üre azotu
- Renal Kt = 24 saatlik idrarın üre azotu içeriği / serum üre azotu
- V(Watson formülü ile):

$$V = 2.447 - 0.09516 A + 0.1704 H + 0.3362 W \text{ (erkeklerde)}$$

$$V = -2.097 + 0.1069 H + 0.2466 W \text{ (kadınlarda)}$$

$$A = \text{yaş(yıl)}, H = \text{boy(cm)} \text{ ve } W = \text{ağırlık (kg)}$$

Rezidüel renal Kt, 24 saatlik idrar toplanarak aynı şekilde hesaplanır. Daha sonra iki Kt terimi toplam Kt'yi vermek üzere toplanır ve total vücut suyunu gösteren V'ye göre normalize edilir. V'nin, Watson veya Hume-Weyers gibi total vücut suyunu veren standart formüllerden biri kullanılarak hesaplanması önerilmektedir. Bu formüller, hastanın yaşına, cinsiyetine, boyuna ve kilosuna dayanmaktadır. Böyle bir normalizasyon günlük Kt/V'yi verecektir, sonra bu, periton diyalizinde klirensin geleneksel olarak ifade edildiği şekliyle haftalık değeri vermek üzere 7 ile çarpılır (45).

Standart periton diyalizi reçetelerinde sağlanan total haftalık Kt/V 1.2'lik küçük bir değerden, 2.8'lik büyük bir değere kadar değişir. Bu değişikliğin en önemli kaynağı rezidüel renal fonksiyondur

**Rezidüel Renal Fonksiyon:** Bu tipik olarak, periton diyalizinin başlangıcında total klirensin %50 kadar önemli bir kısmından sorumludur ve hemodiyalizdekine göre anlamlı olarak daha yavaş bir hızda azalma eğilimi gösterir. Hastaların periton diyalizinde sağladıkları klirens farklılıklarının büyük bir kısmı, rezidüel renal fonksiyondaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Sağlanan klirenslerle izleyen hasta sonuçları arasındaki korelasyonu gösteren çalışmalar bir dereceye kadar karmaşıktır ve rezidüel renal fonksiyonun peritoneal klirensle göre çok daha potent bir sonuç prediktörü olduğu görülmektedir. Bununla beraber, bugüne kadar geniş bir aralıkta yer alan peritoneal klirenslerin eşlik ettiği sonuç farklılıklarının incelendiği hiçbir iyi çalışma yoktur.

**Peritoneal Transport Durumu:** Bu, özellikle plazma ile diyalizat arasındaki solüt dengelenmesinin zamana çok bağımlı olduğu aletli periton diyalizinde, sağlanabilen klirenslerin önemli bir belirleyicisidir. Peritoneal transport peritoneal eşitleme testi (PET) ile ölçülür. Genelde, düşük transportlular en iyi sonucu yüksek volüm, uzun bekleme süreli değişimlerle, yüksek transportlular ise sık tekrarlayan, kısa bekleme süreli değişimlerle verirler. Transport durumunu neyin belirlediği çok iyi anlaşılamamıştır. Günümüzde transport durumu, SAPD'de hastanın ve teknik sürvinin bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir; düşük transportlular, klirensleri yüksek transportlulara göre daha düşük olma eğiliminde olsa bile SAPD'de en iyidirler. Büyük olasılıkla bu, en azından kısmen, ultrafiltrasyonun ve onun kardiyovasküler morbidite ile olan ilişkisinin kritik önemine bağlıdır.

#### 2.4.2. Solüt Klirensi

Geçmişte 100 mg/dL'nin altında BUN ve 18 mg/dL'nin altında serum kreatinin düzeyleri sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) için biyokimyasal yeterlilik olarak değerlendirilmiştir. Ancak günümüzde haftalık üre klirensinin ( $Kt/V_{üre}$ ) değerlerinin hesaplanması daha kabul gören yöntem haline gelmiştir. Bu modelde  $Kt/V_{üre}$  değerinin 1.7'nin üzerinde olması diyaliz yeterliliği ifadesidir. Bu değer 1.7'nin altında ise artmış üremik semptom, malnutrisyon işareti olarak hipoalbuminemi ve azalmış iştaha bağlı azalmış protein alımının ifadesi olarak 0.9 gr/kg'un altında günlük protein alımı katabolik durumu gösterir. Bu öneri başlangıçta *cross-sectional* çalışmalara dayanmış ise de daha sonra önemli bir çalışma olan ve diyaliz yeterliliği, beslenme durumunu morbidite, mortalite ve teknik yetmezlikle karşılaştıran CANUSA (44) çalışması sonuçlarıncı desteklenmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre:

- Periton diyalizi uygulanan hastalarda  $Kt/V$  değeri 0.1 birim azalır ise, ölüm için relatif risk %5 artmaktadır.
- Total haftalık kreatinin klirensi  $5 L/1.73 m^2$ 'nin altında ise ölüm için relatif risk %7 artmaktadır.
- Azalmış kreatinin klirensi ile teknik yetmezlik ve hastaneye yatış riski arasında güçlü korelasyon vardır.



- 2.1 civarındaki Kt/V ve 70 L/1.73 m<sup>2</sup> civarındaki kreatinin klirenslerinde 2 yıllık beklenen yaşam süresi %78 civarındadır.
- Peritoneal klirensin yanısıra rezidüel renal klirens kritik önemi vardır. Artmış rezidüel renal klirens mortalite azalması ile ilişkili olan önemli bir faktördür.
- Genel anlamda daha çok diyaliz daha iyidir. Kabul edilebilir haftalık Kt/V değeri 2.0 civarındadır.

#### 2.4.3. Periton Diyaliz Solüsyonunun Magnezyum İçeriği

Hipermagnezemi periton diyaliz hastalarında sık görülen bir olaydır. Halen kullanılan periton diyaliz solüsyonlarındaki Mg konsantrasyonu 0.5-1.5 mEq/L arasında değişir. Çoğu çalışmada diyaliz solüsyonundaki Mg konsantrasyonu 1.5 mEq/L olduğunda, hipermagnezemi geliştiği gösterilmiştir. Dirençli yüksek Mg seviyeleri kemik hastalığına sebep olabilir. Bundan dolayı optimal serum Mg konsantrasyonu olması için 0.5 mEq/L civarı Mg içeren solüsyonların kullanımı tercih edilir. Diyalizattaki Mg konsantrasyonu sıfır ise, ilave fosfat bağlayıcıların kullanılması gibi oral Mg kullanımına izin verilmelidir.

Son dönem böbrek hastalarında mutad serum Mg seviyesi 2.4-3.6 mg/dL (1.0-1.5 mmol/L) arasındadır. Bu değer klinik semptomlarla uyumlu değildir. Ancak, serum Mg seviyesi ile intakt PTH arasındaki ters ilişki sebebiyle, hipermagnezemi PTH seviyeleri suprese edilir. Böylece periton diyaliz hastalarında adinamik kemik hastalığının oluşumuna katkı sağlanmış olur. Sonuç olarak; kalsiyum, vitamin D ve fosfor metabolizmasındaki anormallikler primer faktörler olmakla beraber, periton diyaliz hastalarında adinamik kemik hastalığı insidansının relatif yüksek olmasında Mg'un rolüne daha fazla odaklanmak gerekir.

Rutinde kullanılan peritoneal diyaliz solüsyonlarındaki Mg konsantrasyonları 0.75, 0.50 ve 0.25 mmol/L (1.8, 1.2 ve 0.6 mg/dL)'dir. 0.25 mmol/L Mg içeren solüsyon kullanan hastalarda, daha yüksek Mg içeren diyalizatlar kullanılır.

## 2.5. Hemodiyaliz Yeterliliği

Kronik böbrek yetersizliğinde diyaliz tedavisinin başlıca hedefleri üremik semptomları hafifletmek, kabul edilebilir bir yaşam kalitesi sağlamak ve major organ sistemlerinin disfonksiyonunu azaltmaktır. Diyaliz yeterliliğinin değerlendirilmesinde kalitatif ve kantitatif çeşitli parametreler öne sürülmüş olmakla birlikte tek bir basit kriterden kolaylıkla söz edilememektedir. Pratikte hastaların fiziksel güçleri, kavrama ve bilme fonksiyonları, çalışabilirlikleri, üreticilikleri, sosyal aktiviteleri, cinsel fonksiyonları, uyku düzenlilikleri, kişilik belirtileri, yeterli hemoglobin düzeylerinin idamesi, kan basıncı kontrolü, kardiyopulmoner stabiliteleri, iştah ve nutrisyonel durumlarının düzenli olarak izlenmesi ile bu parametrelerde olumsuz değişiklikler gözlenirse diyalizin yeterli olmadığı hakkında fikir edinilebilir.

Diyaliz yeterliliğinin değerlendirilmesi için uygun bir parametre kolay ölçülebilen, primer olarak diyalizden etkilenen, renal yetmezlikteki bozukluğu yansıtan, hastalığın seyri ve semptomlarla korelasyon gösteren özellikte olmalıdır. Bu özelliklere sahip olan ve proteinlere bağlanmayarak total vücut suyuna tek havuz olarak dağılabilen üre, diyaliz yeterliliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaya elverişli görülmektedir. Hemodiyaliz yeterliliğinin değerlendirilmesi amacıyla diyaliz öncesi üre düzeyi bir dönem kullanılmıştır. Ancak bu düzey diyaliz dışında hastanın protein alımıyla da ilgili olduğundan, yetersiz diyaliz nedeniyle beslenmesi bozulmuş ve kas dokusu kaybı olmuş hastalarda diyaliz öncesi üre ve hatta kreatinin düzeyleri sanki yeterli diyaliz oluyorlarmış gibi kabul edilebilir düşüklükte yanıltıcı sonuç verebilirler.

### 2.5.1. Üre Kinetik Modeli

Diyaliz sırasında kan üre konsantrasyonu hızla düşmekte ve sonra iki diyaliz arası sürede tedricen yükselmektedir. Diyaliz sırasındaki üre düşmesini yeterlilikte esas alan ve bunu ilgili parametrelerle ifade eden matematik bir model olarak Gotch ve Sargent tarafından 1985 yılında üre kinetik modeli ortaya konmuştur. Diyalizde üre düşmesini etkileyen değişkenlerden diyalizörün üre klirensi (K), dakika olarak diyaliz süresi (t), litre olarak ürenin dağılım hacmi (V)

ile gösterilmek üzere diyaliz yeterliliğini belirleyen Kt/V değeri ortaya konmuştur. Kt/V değeri birimsiz ve boyutsuz bir sayıdır ve total vücut suyunun bir fonksiyonu olarak diyaliz miktarını ifade eder

Diyalizde üre düşmesi, yani Kt/V formülünde diyalizörün üre klirensi (K) kan akım hızı, diyalizat akım hızı ve diyalizörün yüzey alanının kaybından; diyaliz süresi (t) maksimum kan akımına ulaşmak için geçen süreden ve alarmlar sırasındaki diyaliz kesintilerinden; ürenin dağılım volümü (V) ise yağsız kuru ağırlıktan ve diyaliz sırasındaki ultrafiltrasyon ile olan değişiklikten etkilenir. İki diyaliz arasında kan üre düzeyi yükselmesinde etkili olan faktörlerden protein katabolizma hızı protein alımı ve katabolik durumdan; üre dağılım volümü kuru yağsız ağırlık ve diyaliz sırasındaki ağırlık artımından; rezidüel böbrek fonksiyonu ise progressif azalmadan ve bazen de iyileşmeden etkilenebilir.

Haftada üç kez hemodiyaliz olan hastalardan Kt/V değeri 0.8'in altında olanlarda mortalite, morbidite, hospitalizasyon oranı yüksek bulunurken; 1.2-1.4 arası olanlarda bu göstergeler daha iyi seyretmektedir. Kt/V değerinin en azından rezidü böbrek fonksiyonu da dikkate alınarak haftada toplam 3.6 olması, yani böbrek fonksiyonu ihmal edilebilen ve haftada üç kez hemodiyaliz olan bir hastada her diyaliz için en az 1.2 değerinin hedeflenmesi uygun olmaktadır. Günümüzde bu düzeyin de yetersiz olduğu ve hedef düzey olarak Kt/V>1.4 alınmasının uygun olacağı yaklaşımı kabul görmektedir (46).

### 2.5.2. Hemodiyaliz Solüsyonu

Bikarbonat içeren diyaliz solüsyonlarında 0-1.5 mEq/L Mg bulunmaktadır. Özel bazı klinik durumlarda bu içerik değiştirilebilir. Yüksek konsantrasyonlarda kalsiyum, magnezyum ve bikarbonat, kalsiyum ve magnezyum karbonatın çökmesine neden olur. Bikarbonat bazlı diyalizat oluşturan sistem, kalsiyum ve magnezyumun çökmesini önlemek için iki ayrı konsantrasyon kullanır: biri "bikarbonat" kısmı, diğeri az miktarda laktik asit, asetik asit veya sitrik asit artı sodyum, klorür, potasyum (gerekli ise), dekstroz (opsiyonel), kalsiyum ve magnezyumun tümünü içeren "asit" kısmı. Özel olarak dizayn edilmiş diyaliz makinaları, bu iki kısmı ve saflaştırılmış suyu aynı anda karıştırarak son diyaliz solüsyonunu hazırlar (45)

### 3. HASTALAR VE METOD

#### 3.1. Çalışma Planı Ve Hasta Dizaynı

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'nda takip edilmekte olan 15 SAPD hastası, 15 hemodiyaliz hastası, 15 böbrek transplantasyonu yapılmış hasta ve 15 sağlıklı kontrol grubu alınması planlandı. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, son dönem böbrek yetmezliğine neden olan primer hastalıkları, komorbidite durumları, alışkanlıkları, hemodiyaliz ve periton diyalizine başlama tarihleri, böbrek transplantasyonu yapılış tarihleri, hemodiyaliz ve SAPD programında olanların Kt/V değerleri ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Ayrıca periton diyaliz ve hemodiyaliz solüsyonundaki Mg miktarları not edildi. Hastaların intrasellüler Mg düzeylerinin ölçülmesi ve eş zamanlı serum iPTH, total Ca, iyonize Ca, PO<sub>4</sub>, sodyum, potasyum, TSH, ST<sub>3</sub>, ST<sub>4</sub>, BUN, kreatinin, total ve direk bilirubin, serum total Mg ve iyonize Mg, transaminazlar, serum lipid profili, total kreatinin fosfokinaz ve CK-MB, HbA<sub>1C</sub>, total protein, albümin, hemoglobin ve kan pH'ına bakılması planlandı.

Belirlenen dört grupta ( grup-1;hemodiyaliz grubu, grup-2; kontrol grubu, grup-3; SAPD grubu, grup-4; böbrek transplant grubu) intrasellüler Mg seviyelerinin karşılaştırılması ve gruplar arasında anlamlı farklılıkların olup olmadığına bakılması öngörüldü. Serumda bakılan iPTH, total ve iyonize Ca, total ve iyonize Mg, TSH, ST<sub>3</sub>, ST<sub>4</sub>, PO<sub>4</sub>, sodyum, potasyum, kan pH'ı, HbA<sub>1C</sub> başta olmak üzere diğer parametreler ile intrasellüler Mg seviyesi arasındaki korelasyonun araştırılması, diyalizat solüsyonlarındaki Mg miktarlarının serum değerlerine ve intrasellüler alana yansımalarının varsa ortaya çıkarılması planlandı. Gruplar arasında intrasellüler Mg seviyeleri üzerinde etkili olabilecek komorbidite, ilaç kullanımı ve alışkanlıkların (alkol kullanımı gibi) değerlendirilmesi de hedeflendi.

### 3.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Yetişkin (18 yaşından büyük) erkek veya kadınlar, 1 yıldan daha uzun süredir hemodiyaliz veya SAPD programında olanlar, çalışma ile ilgili bilgi verilip onayları alınanlar çalışmaya dahil edildi. Paratroidektomi yada hipoparatroidei hikayesi olanlar, malinite öyküsü veya herhangi bir malin hastalığa bağlı kemik metastazı olanlar, primer veya sekonder kas hastalığı olupta kas enzimleri yüksek olanlar, son altı ayda akut koroner sendrom tanısı alanlar, herhangi bir nedene bağlı intravasküler hemolizi olanlar, hipotroidi yada hipertroidi tanısı alanlar, malabsorbsiyonu olan veya bağırsak rezeksiyonu yapılan hastalar, kısa bağırsak sendromu tanısı alanlar, gastrointestinal fistülü olanlar ve bulantı, kusma, kronik ishal gibi gastrointestinal sorunları olan hastalar çalışmadan dışlandı.

### 3.3. Mononükleer Hücrelerde Magnezyum Ölçümü

#### 3.3.1. Mononükleer Hücrelerin Ayrılması

Hücre içi  $[Mg^{2+}]$ ; konsantrasyonunun belirlenmesi için hasta ve kontrol gruplarından 10 cc'lik heparinli tüplere 7 cc kan alındı. Kan örnekleri alınırken ekstremiteye turnike uygulanmadı. Tüplerin içerisine venöz kan konulurken muhtemel bir travmatik hemolize sebep olmamak için enjektörlerin iğneleri çıkarıldı. Oniki saatlik açlıktan sonra örnekler çalışıldı. Hemodiyaliz hastalarında diyalize başlamadan, SAPD hastalarında diyalizat solüsyonunun değişiminden önce kanlar alındı.

Mononükleer hücrelerin tam kandan izolasyonu için Boyum tarafından tanımlanan yöntem kullanıldı (52). Heparinize tüplere alınan venöz tam kan örnekleri bekletilmeden MNH'lerin izole edilmesi için çalışmaya alındı. İlk önce 15 mL'lik konik santrifüj tüpüne 3 mL oda ısısına getirilmiş histopaque-1077 konulduktan sonra, üzerine heparinize venöz tam kan örneğinden 3 mL alınarak dikkatli bir şekilde tabakalandırılarak eklendi. Oda ısısında 400xg'de 30 dakika santrifüj edildikten sonra mononükleer hücreleri içeren opak tabaka pastör pipeti ile aspire edildi. MNH'ler yeni bir santrifüj tüpüne konuldu ve üzerine 10 mL PBS (Phosphate Buffered Saline Solution) tamponu eklenerek 250xg'de 10

dakika santrifuj edildi Süpernatant uzaklaştırıldıktan sonra 5 mL PBS tamponu ile hücre paketi resüspanse edildi Yeniden 250xg'de 10 dakika santrifuj uygulanmasından sonra süpernatant uzaklaştırıldı ve tüpün dip kısmında MNH paketi elde edildi

### 3.3.2. Hücre İçi $Mg^{2+}$ Ölçümü

Histopaque-1077 ile izole edilen MNH paketi kalsiyum içermeyen HEPES tamponu (145 mM NaCl, 5 mM KCL, 1 mM  $MgSO_4$ , 0.5 mM  $Na_2HPO_4$ , 10 mM HEPES ve 5 mM glukoz, pH:7.4) ile süspanse edildi MNH'ler ( $1 \times 10^3$  hücre/mL) üzerine 2  $\mu$ mol/L mag-fura 2/AM ve %0.02 pluronic F-127 eklendikten sonra 37<sup>0</sup> C'de 30 dakika süreyle enkübe edildi Daha sonra 1 mM  $Ca^{2+}$  içeren HEPES (N-2-hydroxy ethyl piperazine-N'-2-ethanesulfonic acid) tamponu ilave edildi ve floresans ölçümü için 2.5 mL'lik MNH süspanسیونu kuartz küvete transfer edildi 340 nm ve 380 nm eksitasyon, 510 nm emisyon dalga boyu olacak şekilde PERKIN ELMER Luminescence Spectrometer LS 50B cihazında 37<sup>0</sup> C'de 0.3 saniye aralıkla florometrik ölçüm yapıldı

$[Mg^{2+}]_i$  aşağıdaki formüle göre hesaplandı (53) :

$$[Mg^{2+}]_i = K_D \times (R - R_{min} / R_{max} - R) \times (S_{f2} / S_{b2})$$

Buradaki  $K_D$  disosiasyon sabiti (1.5 mM); R 340 ve 380 nm eksitasyon dalga boyundaki örneğin vermiş olduğu floresans oranı;  $R_{max}$  ve  $R_{min}$  sırasıyla  $Ca^{2+}$  ve  $Mg^{2+}$  eklendikten sonra ve yok iken ki 340 nm ve 380 nm'de elde edilen floresans oranı;  $S_{f2}$  ve  $S_{b2}$  sırasıyla  $Ca^{2+}$  ve  $Mg^{2+}$  yok iken ve eklendikten sonra ki mag-fura/2'nin 380 nm'de verdiği floresans değeridir  $R_{max}$ 'ın hesaplanması için 2 mmol/L  $Ca^{2+}$  varlığında 50  $\mu$ mol/L digitonin ilave edildi ve hücreler parçalandı 340 nm ve 380 nm eksitasyon, 510 nm emisyon dalga boyunda floresans ölçüldü  $R_{min}$ 'nin hesaplanması için pH:7.4'deki hücre süspanسیونunu 6 mmol/L EDTA (ethylen diamine tetra acetic acid) eklendikten sonra spektrofluorometre ile floresans ölçümü tekrarlandı

### 3.3.3. İyonize Kalsiyum, İyonize Magnezyum ve Kan pH Ölçümü

Heparinli tüplere alınan tam kan örneklerinde STAT PROFILE M cihazı (Nova Biomedical Corporation, Waltham, MA.) kullanılarak iyonize Ca, iyonize Mg ve pH ölçümleri yapıldı. Ölçümün temelinde, cihazın içerisinde bulunan,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  ve  $H^+$  iyonlarına spesifik elektrodlar yer almaktadır. Bu elektrodlarda bulunan iyon selektif geçirgen membranlar ve sabit iyon içeriğine sahip standart solüsyonlar sayesinde elektrodlarla iyon içeriği bilinmeyen numune karşılaştırıldığında selektif geçirgen membranların her iki tarafı arasında iyon konsantrasyonlarının farklılığından kaynaklanan bir gradyent oluşur. Standart solüsyon ve numune arasındaki bu farklılık yük dengesi sağlanıncaya kadar membran boyunca bir iyon geçişine neden olur. Numunedeki iyon konsantrasyonunu bulmak amacıyla ortamdan akım geçirilir ve oluşan elektriksel potansiyelin büyüklüğü membranın iki yüzü arasındaki iyon konsantrasyon farkına göre hesaplanır.

Hem iyonize kalsiyum, hem de iyonize magnezyum konsantrasyonu kan pH'ına bağlıdır. Her iki iyonun da pH ile arasında ters bir orantı söz konusudur. Cihaz doğru sonuç için aşağıdaki formülü kullanarak kan pH'ına (x) göre iyonize Ca ve iyonize Mg düzeylerini hesaplar:

$$\log [Ca^{2+}]_{7.4} = \log [Ca^{2+}]_x - 0.24 (7.4-X)$$

$$\log [Mg^{2+}]_{7.4} = \log [Mg^{2+}]_x - 0.1 (7.4-X)$$

### 3.3.4. Hematolojik, Biyokimyasal, Hormonal Parametrelerin Ölçümü

Hemoglobin ölçümü için EDTA içeren tüplere alınan kan örneklerinden plazma ayrıldı. Ölçüm otomatik bir hematoloji analizörü olan Bechman Coulter Gen S cihazında (Bechman Coulter, Inc, Brea, CA.) yapıldı.

Biyokimyasal ve hormonal parametrelerin ölçümü için düz biyokimya tüplerine alınan kandan serumlar ayrıldı. Serumda; BUN, total protein, albümin, total bilirubin, direk bilirubin, total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol, total CK, CK-MB, ALT, AST, LDH, Na, K, total Ca, total Mg, fosfor ve plazmada HbA<sub>1c</sub> ölçümü için Roche/Hitachi Modular Analizörü P-Modülü (Roche Diagnostics Corp, Indianapolis, IN.) kullanıldı.

Serumda; TSH, serbest T<sub>3</sub>, serbest T<sub>4</sub> ve intakt PTH ölçümü "electrokemiluminesan immunassay" (ECLIA) tekniğini kullanan Roche Modular E-170 ( Elecsys Module- Roche Diagnostics Corp, Indianapolis, IN.) cihazında yapıldı.

Hem biyokimyasal hem de hormonal parametrelerin otomatize ölçümlerinde Roche firmasına ait reaktifler, kalibratör ve kontrol serumları kullanıldı.

### 3.4. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS (for windows version 11.0) paket programı kullanılarak yapıldı. Metin ve tablo içindeki değerler ortalama±SD olarak verildi. Değişkenler arası ilişkiler Spearman Korelasyonu ile analize edildi. Gruplar arası farklılıklar için Kruskal-Wallis varyans analizi ve grupların ikili karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney testi kullanıldı. Her bir değişken için tanımlayıcı istatistiklere bakıldı. Yapılan istatistiklerde anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmada grup-1 (hemodiyaliz), grup-2 (kontrol), grup-3 (SAPD) ve grup-4 (transplant) gruplarında kadın-erkek oranları sırasıyla; %40-60, %73.3-26.7, %40-60 ve %26.7-73.3'dü. Her grupta 15 kişi bulunmaktaydı. Minimum yaş sınırı 18 olarak belirlenirken, üst sınır konulmadı.

Hücre içi (MNH) ortalama serbest Mg değerleri; grup-1'de  $1.41 \pm 0.94$  SD, grup-2'de  $0.48 \pm 0.31$  SD, grup-3'de  $2.37 \pm 1.39$  SD ve grup-4'de  $0.86 \pm 0.86$  (birim:  $\mu\text{mol/L/Hücre}$ ) olarak bulundu (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Gruplara göre serumdaki biyokimyasal, hormonal parametrelerin ve mononükleer hücrelerdeki iyonize magnezyumun ortalama değerleri.

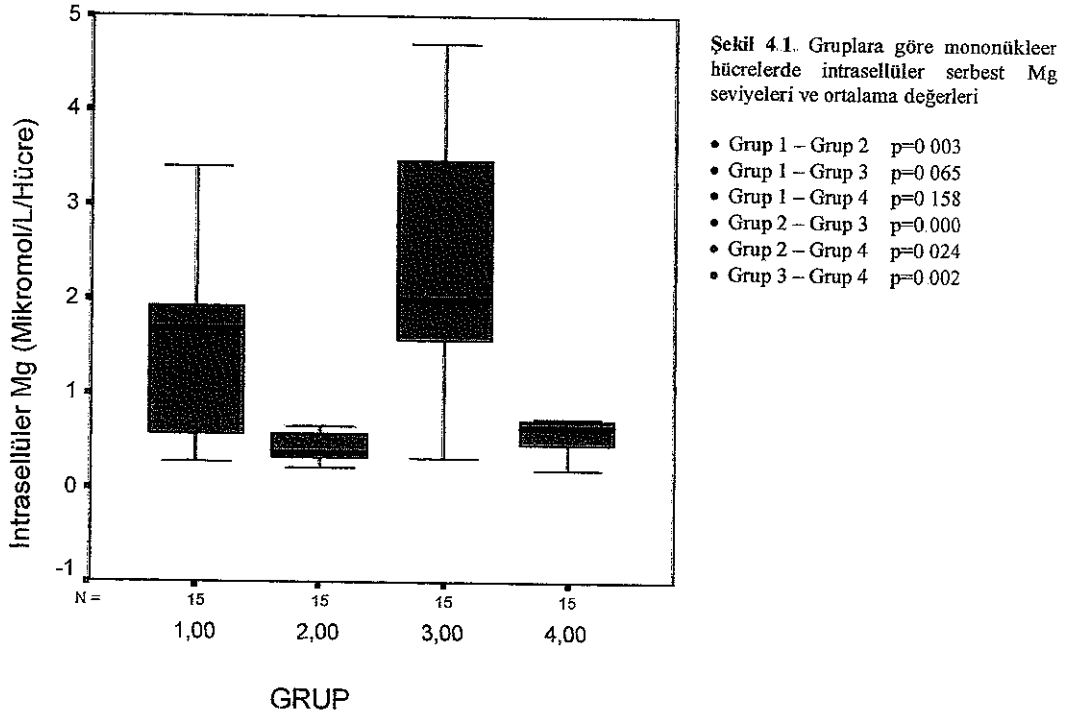
		İPTH (pg/mL)	Total Ca (mg/dL)	İCa (mmol/L)	Total Mg (mg/dL)	İMg (mmol/L)	İnt. Mg $\mu\text{mol/L/H}$
Grup 1 N= 15 Hemodiyaliz	Ort- SD	164.2 ± 167	9.09 ± 0.90	0.67 ± 0.08	3.50 ± 0.46	0.43 ± 0.05	1.41 ± 0.94
	Min - Mak	9.42 - 670.9	7.50 - 10.7	0.53 - 0.81	2.91 - 4.82	0.32 - 0.52	0.27 - 3.41
Grup 2 N= 15 Kontrol	Ort- SD	38.9 ± 18.7	9.73 ± 0.47	0.72 ± 0.21	2.30 ± 0.42	0.28 ± 0.08	0.48 ± 0.31
	Min - Mak	10.8 - 69.0	9.00 - 10.70	0.35 - 1.03	1.89 - 3.20	0.14 - 0.41	0.22 - 1.54
Grup 3 N= 15 SAPD	Ort- SD	221.0 ± 156	10.50 ± 1.20	0.76 ± 0.23	2.87 ± 0.82	0.36 ± 0.11	2.37 ± 1.39
	Min - Mak	13.73 - 481	7.80 - 13.10	0.28 - 1.16	1.65 - 4.29	0.13 - 0.54	0.31 - 4.70
Grup 4 N= 15 Transplant	Ort- SD	140.7 ± 113	10.16 ± 0.48	0.91 ± 0.12	1.41 ± 0.39	0.32 ± 0.05	0.86 ± 0.86
	Min - Mak	41.6 - 497.0	9.40 - 11.40	0.60 - 1.06	0.78 - 2.20	0.21 - 0.41	0.19 - 3.29

İPTH: intakt parathormon, İCa: iyonize kalsiyum, İMg: iyonize magnezyum, İnt Mg: intrasellüler magnezyum, SAPD: sürekli ayaktan periton diyalizi, Ort: ortalama, SD: standart deviasyon, Min: minimum, Mak: maksimum

Total Mg ve iyonize serum Mg'ü açısından bakıldığında ortalama total Mg değerleri; grup-1'de  $3.50 \pm 0.46$  SD, grup-2'de  $2.30 \pm 0.42$  SD, grup-3'de  $2.87 \pm 0.82$  SD ve grup-4'de  $1.41 \pm 0.39$  SD (birim:mg/dL) bulunurken iyonize serum Mg değerleri; grup-1'de  $0.43 \pm 0.05$  SD, grup-2'de  $0.28 \pm 0.08$  SD, grup-3'de  $0.36 \pm 0.11$  SD ve grup-4'de  $0.32 \pm 0.05$  SD (birim: mmol/L) olarak ölçüldü (Çizelge 4.1).

Grup-3 (SAPD)'de en yüksek hücre içi magnezyum değerleri bulunurken bunu sırasıyla hemodiyaliz, transplantasyon ve kontrol grupları izledi.

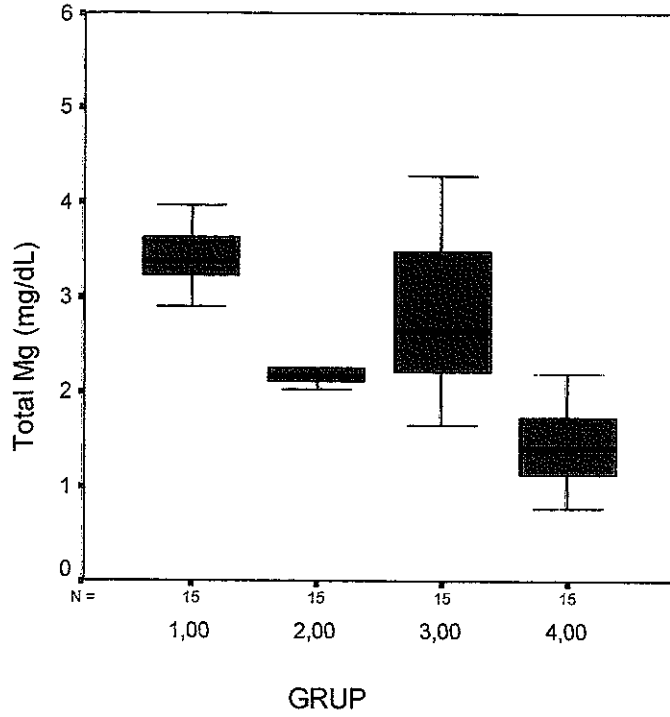
İntrasellüler Mg seviyeleri hemodiyaliz, SAPD ve transplantasyon gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla p değerleri; p=0.003, p=0.000, p=0.024). SAPD-hemodiyaliz (p=0.065) ve hemodiyaliz-transplantasyon grupları arasında (p=0.158) anlamlı fark yokken, SAPD grubunda transplant grubuna göre (p=0.002) anlamlı yüksek olduğu tespit edildi (Şekil 4.1.)



Total magnezyum değerleri gruplara göre karşılaştırıldığında hemodiyaliz ve SAPD grubunda kontrol grubuna göre yükseklik (p=0.000, p=0.029), transplant grubunda ise düşüklük saptandı (p=0.000). SAPD ve hemodiyaliz grubundaki total Mg değerleri ise transplantasyona göre yüksekti (p=0.000, p=0.000). SAPD ile hemodiyaliz arasında ise anlamlı farklılık bulunmadı (Şekil 4.2.).

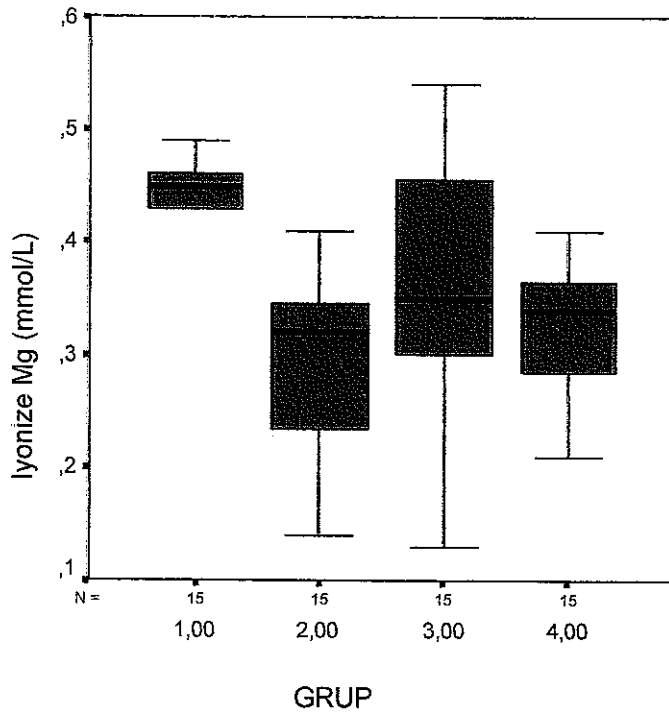
İyonize Mg'a bakıldığında yalnızca hemodiyaliz grubunda kontrol grubuna göre (p=0.000) ve transplantasyon grubuna göre (p=0.000) anlamlı yükseklik bulundu. İyonize Mg açısından bunların dışındaki kıyaslamalar anlamsızdı (Şekil 4.3.)

Gruplara göre iPTH seviyeleri irdelendiğinde, gruplar arasında sadece hemodiyaliz ve SAPD arasında anlamlı fark yokken, bunun dışındaki bütün sonuçlar anlamlıydı (Şekil 4.4).



Şekil 4.2. Gruplara göre serum total Mg seviyeleri ve ortalama değerleri

- Grup 1 – Grup 2 p=0.000
- Grup 1 – Grup 3 p=0.062
- Grup 1 – Grup 4 p=0.000
- Grup 2 – Grup 3 p=0.029
- Grup 2 – Grup 4 p=0.000
- Grup 3 – Grup 4 p=0.000



Şekil 4.3. Gruplara göre serum İyonize Mg seviyeleri ve ortalama değerleri

- Grup 1 – Grup 2 p=0.000
- Grup 1 – Grup 3 p=0.088
- Grup 1 – Grup 4 p=0.000
- Grup 2 – Grup 3 p=0.105
- Grup 2 – Grup 4 p=0.289
- Grup 3 – Grup 4 p=0.270

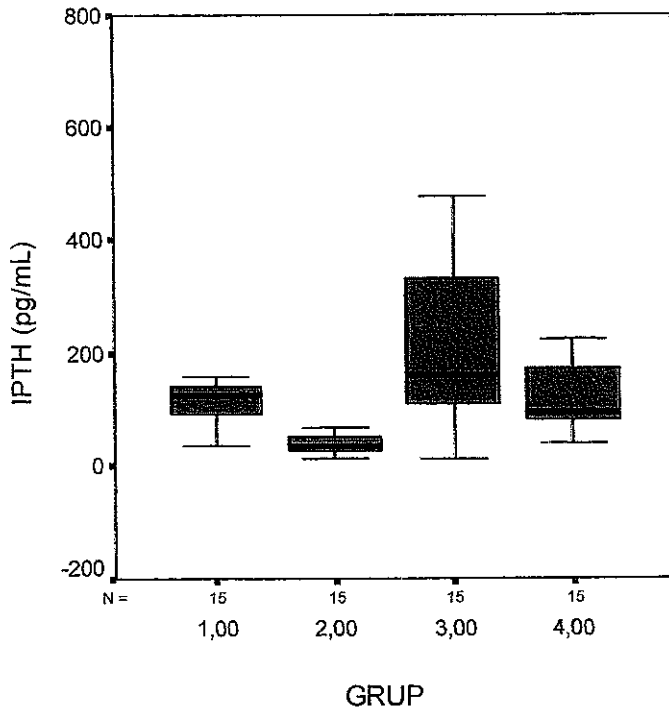
Hemodiyaliz ve SAPD grubunda ortalama Kt/V değerleri ile diyalizat Mg seviyeleri çizelge 4.2.'de verilmiştir. Peritoneal diyaliz solüsyonlarında değişik oranlarda Mg bulunurken, hemodiyaliz solüsyonlarında sabit ve daha yüksek miktarda Mg bulunmaktaydı. SAPD grubunda Kt/V değeri hemodiyaliz grubuna

göre anlamlı olarak yüksekken ( $p=0.000$ ), hemodiyaliz grubunda da diyalizat Mg seviyesi daha yüksekti ve sabit düzeydeydi (Şekil 4.5.).

Çizelge 4.2. SAPD ve hemodiyaliz grubunda diyalizat magnezyumu ve Kt/V ortalama değerleri

		Kt/V	DiyalizatMg (mmol/L)
Grup 1 n=15 Hemodiyaliz	Ort- SD	1.28 ± 0.38	1.00 ± 0.00
	Min-Mak	0.80 – 2.39	1.00 – 1.00
Grup 3 n=15 SAPD	Ort- SD	2.27 ± 0.52	0.43 ± 0.22
	Min- Mak	1.69 – 3.37	0.25 – 0.75

Hemodiyaliz grubunda diyaliz solüsyonlarındaki Mg miktarı sabit olup 1 mmol/L'dir

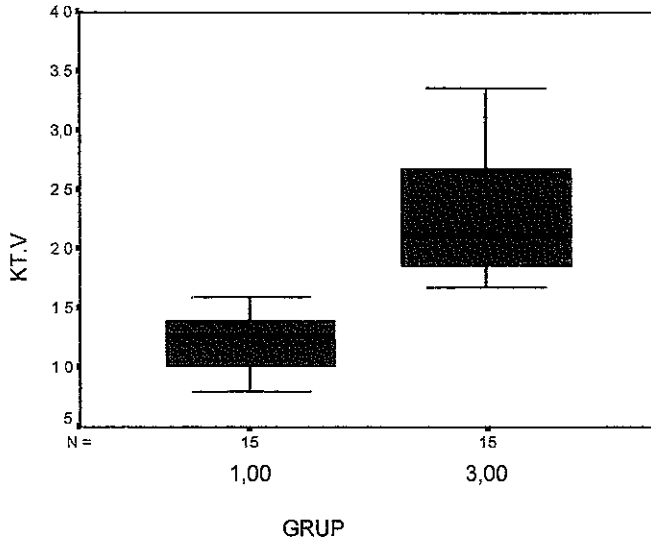


Şekil 4.4. Gruplara göre İPTH seviyeleri ve ortalama değerleri.

- Grup 1 – Grup 2  $p=0.000$
- Grup 1 – Grup 3  $p=0.237$
- Grup 1 – Grup 4  $p=0.820$
- Grup 2 – Grup 3  $p=0.001$
- Grup 2 – Grup 4  $p=0.000$
- Grup 3 – Grup 4  $p=0.140$

Gruplar arasında Spearman Nonparametrik Korelasyon Analizi yapıldığında hemodiyaliz grubunda intrasellüler Mg ile serum total Mg'u ve kan pH'ı arasında negatif korelasyon ( $p=0.003$ ,  $p=0.016$ ), Kt/V oranı arasında ise pozitif korelasyon ( $p=0.040$ ) bulundu. İPTH,  $PO_4$ , iyonize serum Mg'u,  $HbA_{1c}$ , TSH, serbest  $I_3$ , serbest  $I_4$ , serum total Ca'u, iyonize Ca ve hemoglobin değerleri

ile intrasellüler Mg arasında bir ilişki bulunamadı. Hepsinin de "p" değerleri istatistiksel olarak anlamsızdı.



Şekil 4.5. Hemodiyaliz ve SAPD grupları arasında Kt/V değerleri ve ortalamaları.

• Grup 1 - Grup 3 p=0.000

SAPD grubunda intrasellüler Mg ile ekstrasellüler Na arasında negatif ( $p=0.045$ ), iyonize Ca arasında pozitif ( $p=0.036$ ) ilişki vardı. Diyalizat Mg'ü hücre içine etkili değilken, serumda hem total hem de iyonize Mg üzerine olumlu yönde etkisi olduğu bulundu ( $p=0.028$ ,  $p=0.024$ ). Başta Kt/V oranı olmak üzere İPTH, total Mg, iyonize Mg, TSH, HbA<sub>1c</sub>, PO<sub>4</sub>, Hb, ve total Ca'un hücre içi magnezyumuna etkisi gözlenmedi. Ancak diyalizat Mg'ü ile total Mg ve iyonize Mg arasında pozitif korelasyon bulundu ( $p=0.028$ ,  $p=0.024$ ). Ayrıca PO<sub>4</sub>, TSH ve albümin değerlerinin de iyonize Mg üzerinde pozitif korelasyonla uyumlu etkisi vardı ( $p=0.020$ ,  $p=0.043$ ,  $p=0.046$ ).

Transplantasyon grubunda hücre içi Mg ile bakılan diğer parametreler arasında ilişki bulunamazken, total Mg ve iyonize Ca'un iyonize Mg ile pozitif korele ( $p=0.046$ ,  $p=0.031$ ) olduğu görüldü.

Kontrol grubunda da hücre içi Mg ile ilişkili olan parametre yoktu. Transplant grubunda olduğu gibi iyonize Ca ile İyonize Mg arasında kuvvetli pozitif ilişki vardı ( $p=0.000$ ). Ayrıca kan pH'ı azaldıkça iyonize Mg miktarı artmaktaydı ( $p=0.007$ ).

Transplantasyon grubunda toplam 15 hastanın 12 tanesi pravastatin kullanmaktaydı. Pravastatin alan grupta ortalama intrasellüler Mg düzeyi  $0.58 \pm 0.29$  SD  $\mu\text{mol/L/H}$  olarak bulundu. Bu değer sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksekti. Pravastatin almayan hasta sayısı 3 olduğundan,

pravastatin alan grupla aralarında anlamlı fark olup olmadığını değerlendirmek için istatistiksel analiz yapılamadı. Pravastatin almayan grupta ortalama intrasellüler Mg değeri  $2.12 \pm 1.28$  SD  $\mu\text{mol/L/H}$  çıktı. Bu değer hem kontrol grubundan ( $0.48 \pm 0.31$  SD  $\mu\text{mol/L/H}$ ) hem de pravastatin alan gruptan daha yüksekti. İstatistiki olarak gösterilememesine rağmen bu sonuç pravastatinin intrasellüler Mg'ü azaltıcı etkisinin olabileceği düşüncesini akla getirdi. Pravastatin alan ve almayan gruplarda iyonize Mg ortalamaları sırasıyla  $0.32 \pm 0.05$  SD mmol/L ve  $0.31 \pm 0.08$  SD mmol/L bulundu. Yine bu gruplarda total Mg ortalamaları sırasıyla  $1.33 \pm 0.33$  SD mg/dL ve  $1.74 \pm 0.50$  SD mg/dL olarak hesaplandı. Bu değerler birbirine yakın olmakla beraber, istatistiki analiz yapılabilmesi için pravastatin almayan grupta en az 4 hasta bulunması gerektiğinden ve 3 hasta bulunduğundan dolayı karşılaştırma analizi yapılamadı. Ancak pravastatin alan ve almayan grupta iyonize Mg kontrol grubuna göre yüksekken, total Mg değerleri daha düşük bulundu.

Transplantasyon grubunda yalnızca iki hasta azatiopürin, prednizolon ve siklosporin kullanmaktaydı. Bu ilaçları almayan 13 kişide ortalama intrasellüler Mg düzeyi  $0.81 \pm 0.79$  SD iken alan 2 kişide  $1.41 \pm 1.32$  SD (birim  $\mu\text{mol/L/Hücre}$ ) (her ikisi de kontrol grubuna göre yüksek) hesaplandı. Bu kombinasyonu alan 2 kişide serum total ve iyonize ortalama Mg düzeyleri sırasıyla  $1.61 \pm 0.28$  SD ve  $0.35 \pm 0.01$  SD olarak hesaplandı (sırasıyla birimler; mg/dL, mmol/L).

Böbrek transplantasyonu yapılan grupta 9 hasta prednizolon + takrolimus kullanmaktaydı. Ortalama intrasellüler Mg düzeyi  $0.67 \pm 0.30$  SD ( $\mu\text{mol/L/Hücre}$ ) bulundu. Bu değer kontrol grubuna göre yüksekti. Fakat bu ilaçları almayan grupla karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu ( $p=0.724$ ). Sonuçta bu kombinasyonun hücre içerisine etkisi gözlenmedi. Prednizolon + takrolimus grubunda ortalama serum total Mg'ü  $1.42 \pm 0.47$  SD, iyonize Mg'ü  $0.31 \pm 0.05$  SD bulundu (birimler; mg/dL, mmol/L). Kontrol grubuna göre total Mg düşük, iyonize Mg ise yüksek çıktı. Bu ilaçları almayanlarla-alanlar arasında total ve iyonize Mg açısından karşılaştırma yapıldığında anlamlı fark yoktu (sırasıyla p değerleri;  $p=0.906$ ,  $p=0.313$ ).

Grup 4'de (transplant grubu) 4 hasta prednizolon + siklosporin almaktaydı. Bu medikasyon altındakilerde ortalama intrasellüler Mg düzeyi  $1.12 \pm 1.45$  SD

$\mu\text{mol/L/Hücre}$  (kontrole göre yüksek) olarak ölçüldü. İntrasellüler Mg, serum iyonize ve total Mg değerleri prednizolon + siklosporin alanlarla-almayanlar karşılaştırıldığında hiç birisi arasında anlamlı ilişki bulunamadı (sırasıyla p değerleri;  $p=0.433$ ,  $p=0.511$ ,  $p=0.620$ ). Ancak yine de prednizolon + takrolimus grubuna benzer olarak serum iyonize Mg ortalaması kontrol grubuna göre yüksek, total Mg ortalaması ise düşük bulundu. Yani aktif metabolik form olan iyonize Mg ve intrasellüler Mg üzerinde bir etki bu grupta gözlenmedi.

7 hasta böbrek transplantasyonu yapıldıktan sonra prednizolon + mikofenolat mofetil + takrolimus tedavisi altındaydı. Bunlarda ortalama intrasellüler Mg düzeyi  $0.69 \pm 0.34$  SD  $\mu\text{mol/L/Hücre}$  (kontrole göre yüksek) hesaplandı. Keza yukardaki ilaç kombinasyonlarına benzer olarak ortalama total Mg düzeyi kontrol grubuna göre düşük, iyonize Mg düzeyi yüksek bulundu. Her üç parametre açısından (intrasellüler Mg, serum iyonize Mg ve total Mg) bu son grup ilaçları alanlarla-almayanlar arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p değerleri;  $p=0.817$ ,  $p=0.907$ ,  $p=0.298$ ).

## 5. TARTIŞMA

Magnezyum vücudun majör elektrolitlerinden birisidir. İntrasellüler alanda bulunan ikinci en çok katyondur. Birçok sellüler metabolik yolda vital fonksiyonu vardır. Protein ve deoksiribonükleik asit (DNA) sentezinde gereklidir. Fosforilasyon reaksiyonlarında birçok enzimin kofaktörü durumundadır. Aynı zamanda paratroid hormon sentezinde önemi olan bir iyonudur. Paratroid glandlardan PTH salınımını suprese eder. Lipid statusunu etkiler. Vücutta toplam olarak 24 gr veya 2000 mEq magnezyum bulunur (54). Bunun %67'si kemik dokuda, %31'i intrasellüler alanda geri kalanı da ekstrasellüler alanda bulunur. Serum Mg konsantrasyonu normal olduğunda (1.5-2.0 mEq/L) intrasellüler Mg konsantrasyonu 40 mEq/L'dir. Serum komponentinin %25-30'u proteine bağlı, %10-15'i kompleks halinde, %50-60'ı ise iyonize formdadır. Başlıca ileum yoluyla emilir, dışkı ve idrar yoluyla da atılır. Minimum günlük Mg gereksinimi 300-350 mg (veya 15 mmol)'dür. Bu miktar günlük diyetdeki meyve, sebze ve tahıllarla kolaylıkla karşılanabilir. Zira Mg klorofilin önemli bir komponentidir. Bu sebeple bütün yeşil bitkilerde yüksek oranda bulunur.

Hücre içi enerjinin depolanmasında, transferinde ve tüketilmesinde Mg'un önemli rolü vardır. Bu fonksiyonun hasıl olması için Mg-ATP bileşiğinin oluşması gereklidir. Bu bileşik plazma membranında ve intrasellüler alanda bulunan birçok enzimin substratıdır. Çeşitli ATP<sub>az</sub>'ların spesifik iyonlarca aktivasyonu ile ATP hidrolize olur. Mg aracılı ATP<sub>az</sub>'ların aktivasyonu ile da Na, Ca ve proton transportu görevleri gerçekleştirilir. Böylece Mg hücrede iyon dengesinde ciddi görevler alır. Artan sayıda kanıt Mg'un hücre membranı Na-K ATP<sub>az</sub> pompasının fonksiyonunda esansiyel rol oynadığını düşündürmektedir. Mg eksikliği bu pompanın fonksiyonunu bozar ve hücre içi ATP'nin azalmasına ve hücredeki Na konsantrasyonunun artmasına neden olur (57). Ayrıca Mg'a selektif iyon kanalları bulunmaktadır. Bunlardan bazıları uygun intrasellüler Mg seviyesinin varlığında hücre içine potasyum iyonlarının hareketine izin verir. Hücre içi Mg yüksekse hücre içi potasyum da yükselir. Tersine bir durumda hücre içi Mg azaldığında potasyumun hücre dışına çıkışı kaçınılmaz olur. Bu da hücrenin iletim ve diğer metabolizma özelliklerini etkiler. Magnezyum bir Ca kanal blokeridir. Mg açığı



oluştukça hücre içi Ca'da önemli bir artış olur. Bazı araştırmacılar çok sayıda Ca<sup>2+</sup> kanalının Mg<sup>2+</sup> bağımlı olduğunu ve yüksek Mg konsantrasyonunun hem intrasellüler hem de ekstrasellüler kanallardan ve sarkoplazmik retikulumdan Ca<sup>2+</sup> salınımını inhibe ettiğini göstermişlerdir (58). Düz kasta düşük Mg konsantrasyonu katekolaminlerin ve angiotensin-2'nin vazokonstrüktif etkilerini artırmaktadır. Mitokondriyal oksidatif metabolizmada ve glukozun anaerobik fosforilasyonunda Mg kilit konumdadır. Vücutta iskemi ya da asidotik ortam oluştuğunda Mg'un hücre içinde bağlanma noktalarından salınımı artar ve hücre dışına kayma olur. Sonuçta hücre içindeki serbest Ca oranları artar

Böbreğin magnezyum konsantrasyonunda önemli regülatör görevi vardır. Gastrointestinal sistemden emilen Mg idrarla kolayca atılır. Beslenme alışkanlığı stabil ve dengeli olan bir insanda filtrasyona uğrayan Mg'un %3'ü tübüler reabsorbsiyondan kurtulur ve idrarla atılır. Primer olarak absorpsiyon proksimal tübülden ve henle kulpunun çıkan kolundan olur. Proksimal tübülde emilim daha azdır. Mg yüklenmesi durumunda bu emilim azalır. Böylece fazla Mg idrarla atılır. Hipermağnezemi sağlıklı populasyonda nadir görülen bir durumdur. Zira böbrek Mg fazlasının atılmasında son derece etkilidir. Magnezyum fazlalığında santral sinir sistemi, nöromusküler alanlar ve kardiyak organ sistemlerinde etkilenmeler olur. Çoğu kez böbrek yetmezliği olanlarda ve tedavi amaçlı intravenöz Mg alanlarda ortaya çıkar. Böbrek yetmezliği olanlara herhangi bir nedenle Mg içeren medikasyon verildiğinde serum Mg konsantrasyonuna bağlı olarak nöromusküler, kardiyovasküler ve hipokalsemiye bağlı belirtiler görülür. Hipermağnezeminin derecesi ile klinik arasında pozitif ilişki vardır. Letarji, uyusukluk, derin tendon reflekslerinde azalma şeklinde inisial semptomlar ortaya çıkar. Daha sonra tendon reflekslerinin tamamen kaybı, uyuklama, hipotansiyon, hipokalsemi, bradikardi ve EKG değişiklikleri oluşur. En sonunda komplet dal bloğu, musküler paralizi ve kardiyak arrest oluşturup mortal seyredebilir.

Serumdaki magnezyum konsantrasyonu ve bazende eritrosit içi magnezyumunun ölçümü bazı hastalarda kullanılabilir. Ancak bu iki yöntem de intrasellüler Mg konsantrasyonunun kötü prediktörleridir (55). Çünkü eritrosit ve plazmadaki Mg içeriğinin tamamı total vücut Mg'unun yalnızca %1'ni temsil eder. Cohen ve Kitzes (56) digital toksisitesine sekonder gelişen beş kardiyak

aritmi vakasında, serum Mg konsantrasyonunun normal olmasına rağmen lenfosit Mg içeriklerinin azaldığını bulmuşlardır (Elin RJ et Hosseini JM (55)'den). Yapılan insan ve hayvan çalışmaları özellikle iskelet kası ve kalp kası başta olmak üzere mononükleer hücre magnezyumunun ölçülmesinin, intrasellüler Mg'un değerlendirilmesinde daha iyi bir indeks olduğunu göstermiştir.

İntrasellüler total magnezyumun yalnızca %10-20'si serbest formda bulunur. Buna rağmen enzim aktivasyonu, sinir iletimi ve iyon transportu gibi biyolojik aktivitelerde hücre içi serbest Mg'u ön planda rol oynamaktadır (59). Literatürde son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda serum iyonize Mg, total Mg seviyeleri ve sağlıklı gönüllülerde bakılmış hücre içi Mg seviyelerine ait çalışmalar ve kronik böbrek yetmezliği olupta hücre içi Mg ölçümü yapılmış çalışmalar mevcuttur. Kojima S ve arkadaşları renal transplant alıcılarında serum Mg'unun düşük, SDBY olanlarda yüksek olduğunu gösterdiler. Transplant grubundaki düşüklüğün siklosporin ve furosemid kullanımına bağlı olarak renal tübüllerin etkilenmesi ve Mg atılımının artması sonucu olduğunu, SDBY'deki yüksekliğin ise glomerüler filtrasyon oranının azalmasına bağlı olduğunu savundular. SDBY'de serum Mg seviyesinin yüksek ve transplant grubunda düşük olmasına rağmen SDBY olanlarda intrasellüler (eritrosit) Mg'un azaldığını, transplant grubunda ise arttığını gösterdiler. Bu sebeple intrasellüler Mg regülasyonunun mekanizmasının, ekstrasellüler alandan farklı olduğunu rapor ettiler (59). Barton ve arkadaşları ratlarda Mg metabolizmasında siklosporinin etkisini araştırdılar. Siklosporine bağlı serum Mg düşüklüğünün sebebinin yalnızca idrarla olan kayba bağlı olmadığını, bu ilacın kullanılmasıyla Mg'un doku kompartmanına doğru kaydığını yayınladılar (60). Kister K. ve arkadaşları 15 sağlıklı ve 12 böbrek yetmezliği olan hastada plazma, sitozol (lenfosit) ve membran (eritrosit) Mg konsantrasyonlarını ölçtüler. Böbrek yetmezliği grubunda membran Mg konsantrasyonunun kontrole göre belirgin olarak yüksek olduğunu ( $p<0.05$ ), böbrek yetmezliğinde hücrede Mg yükünün artmasını önlemede ve serbest sitozolik Mg depolarını stabil tutmada membranın özel bir önemi olduğunu bildirdiler (8).

Terminal dönem böbrek yetmezliği olan ve renal replasman tedavisi uygulanan hastalarda mononükleer hücre serbest Mg seviyeleri hakkında yapılmış

çalışma mevcut değildir Yukarda örnekleri verildiği gibi hipertansif hastalarda eritrosit içi Mg konsantrasyonları, son dönem böbrek hastası olupta renal replasman tedavisi alanlarda serum iyonize ve total Mg seviyeleri, renal transplant alıcılarında immünosupresif tedavi altında ekstrasellüler Mg dengeleri, sağlıklı gönüllülerde hücre içi Mg ölçümleri, dolaşımdaki Mg dağılımını etkileyen ilaçlar gibi çeşitli konularda yapılmış çok sayıda çalışma literatürde yayınlanmıştır Bunların sonuçları da çoğu zaman birbirine paralellik göstermemektedir.

Bizim çalışmamızda çeşitli nedenlere bağlı son dönem böbrek yetmezliği tanısıyla renal replasman tedavilerinden hemodiyaliz ve SAPD programında olan 15'er hastada, renal transplant yapılan 15 hastada ve 15 kişilik kontrol grubunda intrasellüler Mg, serum iyonize ve total Mg durumları ile bunları etkileyebilecek biyokimyasal, hormonal ve farmakolojik parametreler değerlendirildi

Hemodiyaliz, SAPD ve transplantasyon grubunda intrasellüler Mg seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu Kontrol grubunda ortalama intrasellüler Mg seviyesi 0.48  $\mu\text{mol/L}$ /Hücre ölçüldü Bu üç gruptaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p değerleri;  $p=0.003$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.024$ ) SAPD grubunda transplant grubuna göre anlamlı yükseklik saptanırken ( $p=0.002$ ), hemodiyaliz-SAPD ve hemodiyaliz-transplant grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla p değerleri;  $p=0.065$ ,  $p=0.158$ ) SAPD programındaki hastaların diyalizat sıvılarındaki ortalama Mg seviyesi 0.43 mmol/L (0.25-0.75 mmol/L) iken hemodiyaliz hastalarının diyalizat sıvılarında sabit oranda (1 mmol/L) Mg bulunmaktaydı SAPD grubunda ortalama Kt/V değeri 2.27, hemodiyaliz grubunda 1.28 hesaplandı Kt/V değeri SAPD grubunda hemodiyaliz grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0.000$ ) Nonparametrik korelasyon analizinde hemodiyaliz grubunda Kt/V ile intrasellüler Mg arasında pozitif ilişki bulunurken ( $P=0.04$ ), benzer ilişki SAPD grubunda görülmedi Ancak bu pozitif ilişki zayıf derecede anlamlıydı Hemodiyaliz grubunda Kt/V'nin düşük olması kronik asidotik ortamın (düşük pH) oluşmasına yardım eder Bu da serum Mg'unun yüksek olmasıyla ilişkilidir Kritik sınıra gelen Mg optimal ortamın korunması için hücre membranı aracılığıyla tamponlanıp hücre içine alınıyor olabilir Yani kan pH'ı düşüktüğü hücre içi Mg'unun artması muhtemel sonuçlardan birisidir Çalışmamızda hemodiyaliz grubunda intrasellüler

Mg ile kan pH arasında ters bir ilişki ( $P=0.016$ ) bulunmuştur. Bu da yukardaki açıklamayla uyumludur. SAPD grubunda aynı ilişkinin olmaması, bu grupta daha etkili diyaliz yapılmasının bir sonucu olduğu beklentisini kuvvetlendirmektedir. Çalışmaya alınan hemodiyaliz, SAPD, transplantasyon ve kontrol gruplarında intrasellüler Mg seviyelerini etkileyebilecek İPTH, P, HbA<sub>1C</sub>, TSH, serbest T<sub>3</sub>, serberst T<sub>4</sub>, total Ca, iyonize Ca, hemoglobin gibi biyokimyasal ve hormonal parametreler de test edildi. Hücre içi Mg durumu ile bu parametreler arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Her üç grupta total Mg seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekken, iyonize Mg ise yalnızca hemodiyaliz grubunda (hem kontrol hem de transplant grubuna göre) anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla p değerleri;  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ). Hemodiyaliz grubundaki bu yükseklik diyalizat sıvısında sabit ve fazla olarak bulunan (1 mmol/L) Mg miktarına yada Kt/V değeri küçük olduğundan etkili diyaliz yapılamamasına bağlı olabilir. Literatürde Kt/V değeri 0.8'in altında olanlarda mortalite, morbidite ve hospitalizasyon oranı yüksek bulunurken, 1.2-1.4 arası olanlarda bu göstergelerin daha iyi seyrettiği ve böbrek fonksiyonu ihmal edilebilen, haftada üç kez hemodiyalize giren bir hastada hedef Kt/V değerinin en az 1.2 olması gerektiği, günümüzde ise bu düzeyin de yetersiz olduğu ve hedef düzeyin 1.4'den büyük olması gerektiği kabul görmektedir (44).

Sağlıklı bir böbrekte glomerüler filtrasyona uğrayan Mg proksimal ve Henle kulpundan absorpsiyona uğrar. Böbrek yetmezliği durumunda ise bu mekanizma çalışmaz. Dolayısıyla uygulanan diyaliz tekniğinin etkinliği ve diyalizat sıvısındaki Mg'un konsantrasyonu oldukça önemli bir duruma gelir. Halen kullanılan periton diyaliz solüsyonlarında 0.25-0.75 mmol/L Mg bulunur. Bizim çalışma grubumuzdaki ortalama peritoneal diyalizat Mg seviyesi 0.43 mmol/L'dir.

Yüksek serum Mg seviyesinin PTH sekresyonunu inhibe ettiği bilinmektedir. Bu sebeple diyaliz hastaları hipermagnezemik tutulmaya çalışılmışsa da bu hipoteze karşıt çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalarda Mg yüksekliğinin çeşitli organlar üzerine olumsuz etkileri olabileceği rapor edilmiştir (61). SDBY'de kalsiyum, vitamin D ve fosfor metabolizmasındaki anormallikler kemik metabolizmasında primer faktörler olmasına rağmen, diyaliz hastalarında

adinamik kemik hastalığı insidansının yüksek olmasında hipermagnezeminin rolünü unutmamak gerekir.

Eski çalışmalarda (62, 63, 64) birçok otör tarafından kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda serum Mg konsantrasyonları ile kemik-yumuşak dokudaki Mg seviyeleri ölçülmüş ve kemik Mg içeriğinin %66 oranında arttığı bildirilmiştir (Navarro-Gonzalez JF (67)'den). Başka bir grup araştırmacı da diyalize giren hastalarda hipermagnezeminin (serum Mg'unun >1.02 mmol/L) sık olmadığını rapor ettiler (65,66). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda Navarro-Gonzalez ile Saha ve arkadaşları (67, 68) 0.5 mmol/L Mg içeren standart diyaliz solüsyonları ile diyalize alınan böbrek hastalarının %68'inde hipermagnezemi görüldüğünü, serum total Mg'u ile iyonize Mg'unun diyaliz hastalarında kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğunu ve hemodiyaliz tedavisindeki üremik hastalarda serum Mg konsantrasyonlarının diyalizat Mg seviyeleri ile paralel seyrettiğini yayınladılar.

Peritoneal diyalizle ilgili olarak 1995 yılında yapılan bir çalışmada (69) diyalizat Mg'u düşük olan (0.5 mmol/L) ve periton diyalizi yapılan 33 hastada diyaliz öncesi serum Mg'u normal veya yüksek iken, diyaliz sonrası vakaların %64'ünde hipomagnezemi geliştiği yazıldı Hutchinson ve arkadaşları (70) standart oranda (0.75 mmol/L) Mg içeren diyaliz solüsyonu ile peritoneal diyaliz yapılan 12 hastanın 1ay sonra diyalizat solüsyonlarındaki Mg'u azaltılıp (0.25 mmol/L'ye düşüldükten sonra) diyaliz yapıldığında serum Mg'unun anlamlı olarak azaldığını rapor ettiler ( $p < 0.001$ ). Saha ve arkadaşları da 3-52 ay süreyle periton diyalizi yapılan 26 hastada (diyalizat Mg içeriği: 0.5-0.75 mmol/L) serum iyonize ve total Mg'unun sağlıklı kontrollere göre daha yüksek, fakat iyonizeMg/total Mg oranının daha düşük olduğunu ve Mg statusunu değerlendirmede iyon selektif elektrot yönteminin kullanılmasıyla ölçülen iyonize Mg'un daha değerli ve doğru olacağını vurguladılar (71).

Bizim çalışmamızda iyonize Mg yalnızca hemodiyaliz hastalarında kontrol ve transplant grubuna göre yüksek çıktı. Standart ve yüksek oranda (1 mmol/L) Mg içeren diyalizat solüsyonlarının kullanılması ve Kt/V değerinin (1.28) efektif optimal sınırın altında kalması hemodiyaliz yetersizliğini düşündürülebilir ve bu da iyonize Mg yüksekliğini açıklayabilir. SAPD grubunda

iyonize Mg seviyeleri açısından kontrol grubu ile anlamlı fark yoktu. SAPD uygulanan hastaların peritoneal diyaliz sıvısındaki ortalama Mg içeriği nispeten düşüktü (0.43 mmol/L) ve hesaplanan Kt/V değeri 2.27 olarak bulundu. Bu değer literatürde peritoneal diyaliz etkinliğinde genel kabul gören 1.4 değerinin oldukça üzerindedir. Hem Kt/V değerinin yüksek olması hem de yüksek Mg içerikli diyalizat solüsyonlarının kullanılmaması SAPD hastalarımızda fonksiyonel bölüm olan iyonize Mg'un serumda artmamasına sebep olarak gösterilebilir. Bu sonuç literatürde yapılmış olan çalışmalarla uyumludur.

Parathormon diyaliz hastalarında kemik hastalığının patogeneğinde en önemli faktördür. Renal osteodistrofi spektrumu son yıllarda değişti. Bu hastalarda adinamik kemik hastalığı yaygın görülmeye başladı. SAPD ve hemodiyaliz bu durumun gelişmesinde bir risk faktörü olabilir. Adinamik kemik hastalığı relatif hipoparatroidi ile ilişkilidir. Üremik hastalarda Ca, vitamin D ve fosfor paratroid bez fonksiyonunun kontrolünde anahtar rol oynar. Üremik hastalarda iskelet sisteminde PTH'a karşı direnç vardır (72). Bu nedenle normal bir kemik döngüsünün sürdürülebilmesi için daha yüksek PTH seviyelerine ihtiyaç vardır. Yapılan çalışmalar normal kemik döngüsünün sürdürülebilmesi için PTH seviyesinin 120 pg/mL'nin üzerinde olması gerektiğini göstermiştir (73,74). Akizawa ve arkadaşları (75) yaptıkları bir çalışmada 1207 SAPD hastasını absölu ve relatif hipoparatroidi (sırasıyla PTH < 60 pg/mL ve PTH: 60-160 pg/mL) olarak gruplandırdılar. Absölu hipoparatroidisi olan hastaların serum Mg seviyelerinin, relatif hipoparatroidisi olanlardan daha yüksek olduğunu gösterdiler. Navarro ve arkadaşları da Ca, P ve kalsitriol'den bağımsız olarak PTH ile serum Mg seviyesi arasında ters bir ilişki olduğunu ve Mg'un PTH seviyesinin bağımsız bir prediktörü olduğunu vurguladılar (76).

Bizim çalışmamızda ortalama İPTH seviyelerini hemodiyaliz grubunda  $164.2 \pm 167$  SD pg/mL, SAPD grubunda  $221 \pm 156$  SD pg/mL, transplant grubunda  $140.7 \pm 113$  SD pg/mL ve kontrol grubunda  $38.9 \pm 18.7$  SD pg/mL olarak bulduk. En yüksek değer SAPD grubundaydı. İstatistiksel olarak İPTH açısından hemodiyaliz grubu ile SAPD grubu arasında anlamlı farklılık olmamasına rağmen ( $p=0.820$ ) hemodiyaliz grubundaki değer relatif hipoparatroidi sınırına yakındı. Bu sonuç hemodiyaliz grubunda iyonize Mg'un yüksekliği ve diyalizat sıvısındaki

sabit-fazla oranda bulunan Mg içeriğine ve SAPD grubuna göre daha az etkili diyaliz yapılmasına bağlı olabilir. SAPD grubunda ortalama İPTH seviyesi relatif hipoparatroidi sınırından uzaktadır. Bu da SAPD grubunda adinamik kemik hastalığı riskinin hemodiyaliz grubuna göre daha düşük olduğunu gösterir. Transplant grubunda diğer gruplara göre İPTH düşüklüğü ise yenilenen böbrekte vitamin D'nin sentezlenmeye başlanması ile ilgili bir durumdur ve hipermagnezemiden bağımsızdır. Bu bulgular literatür bilgileriyle örtüşmektedir. Gruplar arasında İPTH ile intraselüler Mg arasında buna benzer bir ilişki bulunamamıştır. Görülen odur ki, intraselüler Mg seviyesini ayarlama ekstraselüler dengeden farklı olarak bağımsız bir sistem vardır. Membranda bulunan Mg bağımlı ATP<sub>az</sub>'lar bu konuda anahtar rol oynayabilir.

DeneySEL, epidemiyolojik ve klinik çalışmaların bir kısmında düşük Mg seviyesinin hipertansiyon ile ilişkili olduğu gösterildi. Anormal glukoz metabolizması, hiperlipidemi ve akselere aterosklerozis ile de düşük Mg seviyelerinin ilişkili olduğu gösterildi. DeneySEL olarak Mg verilmesinin aterosklerotik değişiklikleri geciktirdiği vurgulandı. Yine Mg'dan zengin diyetin iskemik kalp hastalığı olan hastalarda daha düşük trigliserit ve kolesterol seviyeleri ile ilişkili olduğu belirtildi (77, 78, 79). Renal transplant alıcılarında normalden 10 kat fazla kardiyovasküler hastalık görülmektedir. Genellikle iskemik kalp hastalığı normal populasyonun üstündedir. Prednizon ve siklosporin gibi immünosupresif ilaçlar glukoz ve lipid metabolizmasını bozduklarından ateroskleroz prevalansının neden arttığını kısmen açıklayabilir. Hipomagnezemi renal transplant alıcılarında yaygın bir sorundur (9). Düşük Mg seviyeleri diüretikler, takrolimus ve siklosporin'in renal tübüler etkilerinin sonucu olarak idrarla Mg eksresyonunun artışı ile meydana gelir. Gupta ve arkadaşları ilk defa hiperlipidemisi olan hipomagnezemik renal transplant alıcılarında Mg replasmanının total kolesterol ve LDL kolesterolü anlamlı olarak ( $p < 0.05$ ) düşürdüğünü gösterdiler (80).

Çalışmamızda transplantasyon grubunda MNH Mg'u kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekken ( $p = 0.024$ ), iyonize Mg açısından anlamlı farklılık çıkmadı. 2 hasta azotiopürin + prednizon + siklosporin, 9 hasta prednizon + takrolimus, 4 hasta prednizon + siklosporin, 7 hasta ise prednizon +

mikofenolat mofetil + takrolimus tedavisi almaktaydı. 9 hastanın greft yaşı en fazla 3 ay ve 6 hastanın greft yaşı 12 aydan fazlaydı. En fazla greft yaşı 139 aydı. Hastaların hiçbirinin takibinde klinik ve laboratuvar sorunlar yoktu. Prednizolon + takrolimus (9 hasta), prednizolon + siklosporin (4 hasta), prednizolon + mikofenolat mofetil + takrolimus (7 hasta) kombinasyonları kendi aralarında karşılaştırıldığında bu ilaçları alanlarla-almayanlar arasında iyonize Mg ve total Mg açısından anlamlı farklılık saptanmazken (bütün karşıştırmalarda  $p>0.05$ ), hücre içi Mg'a da anlamlı yansımalar görülmedi (hepsinde  $p>0.05$ ). Bu sonuçlar literatür bilgilerine ters düşmektedir. 15 hastanın 9'unda greft yaşının 3 aydan az olması bu zıtlığın sebebi olabilir.

Sonuç olarak Mg metabolizmasında hücre içi ve hücre dışı Mg dengeleri farklı mekanizmalarla kontrol ediliyor görünmektedir. Hücre membranında bulunan Na-K ATP<sub>az</sub>'ın aktivitesini hücre içi Mg'u alternatif yollarla aktive etmektedir. Ancak intraselüler alanda normalden fazla Mg bulunduğunda bu enzimin nasıl etkilendiği bilinmemektedir. Bu konuyla ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Periton diyaliz ve hemodiyaliz hastalarında Kt/V değerinin yüksek olması, ayrıca diyalizat sıvılarında gereğinden fazla Mg bulunmaması tercih edilen bir durumdur. Diyaliz etkinliğinin düşük olması (Kt/V değerinin düşüklüğü) ya da Kt/V değeri normal olsa bile diyalizat sıvısındaki Mg içeriğinin yüksek olması kronik hipermagnezemiye yol açabilir. Çalışmamızda kronik hipermagnezeminin MNH'lerde magnezyum seviyelerine etkisi görülmemiştir.

Hipermagnezemi ile İPTH arasındaki ters ilişki bilinen bir durumdur. Ancak İPTH'nın SDBY'de bu yolla baskılanması vücut için zararlı sonuçlara yol açabilir. Terminal dönem böbrek hastalarında iskelet sisteminde İPTH'a karşı direnç geliştiğinden ortamda fazla miktarda İPTH olsa bile etkisi azalmaktadır. Bu sebeple renal yetmezliği olan hastalarda absöü hipoparatroidi sınırı 60 pg/mL kabul edilmektedir. Adinamik kemik hastalığının engellenmesi için hipermagnezemi mutlaka kontrol altına alınmalıdır.

Böbrek hastalarında Mg açısından zaten bir yüklenme olduğundan, tümör lizis sendromu, süt-alkali sendromu, adrenal yetmezlik, diyabetik ketoasidoz ve teofilin intoksikasyonu gibi klinik durumlarda kısa sürede dekompanasyon yaşanabilir ve mortal sonuçlarla karşılaşılabilir. Bu sebeple altta yatan kompanse



ya da dekompanse böbrek yetmezliği olanlarda yukarda anılan benzer klinik durumlarda oldukça dikkatli olunması gerekir.

Ancak aşikar semptomu olmayan ya da subklinik seyreden hipermagnezemik böbrek hastaları çoğunluktur. Bu grupta hipermagnezeminin organ sistemleri üzerine olumsuz etkileri ve mortalite-morbidite oranlarına nasıl yansdııkları konusunda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ÖZET

Bu çalışmada çeşitli nedenlere bağlı son dönem böbrek yetmezliği tanısı alan ve hemodiyaliz veya SAPD programında olan 15'er hasta ile böbrek nakli yapılmış hastaların mononükleer hücrelerindeki sitozolik serbest magnezyum seviyeleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldı.

Hemodiyaliz, SAPD ve transplantasyon grubunda intrasellüler Mg seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Hemodiyaliz grubunda serum iyonize Mg seviyeleri kontrol ve transplant grubuna göre yüksek ölçüldü. Bu yükseklik istatistiki olarak anlamlıydı. SAPD grubunda ortalama Kt/V değeri 2.27, hemodiyaliz grubunda 1.28 hesaplandı. Aralarında anlamlı fark vardı. SAPD grubunda ortalama diyalizat Mg seviyesi  $0.43 \pm 0.22$  SD mmol/L iken hemodiyaliz grubunda sabit miktarda (1 mmol/L) Mg bulunmaktaydı. PTH seviyeleri açısından değerlendirme yapıldığında en yüksek ölçüm SAPD grubunda yapıldı. Hemodiyaliz ve SAPD grubunda PTH değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekken, kendi aralarında istatistiki anlam farklılığı yoktu. Üremik hastalarda iskelet sisteminde PTH'a karşı direnç geliştiğinden normal kemik döngüsünün sürdürülebilmesi için yüksek parathormon seviyelerine ihtiyaç olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Buna göre de böbrek yetmezliği olan hastalarda serum PTH seviyesi 60 pg/mL'nin altındaysa absölu hipoparatroidi, 60-160 pg/mL arasındaysa rölatif hipoparatroidi olarak gruplandırılmıştır. Bizim hastalarımızda hemodiyaliz grubunda hem Kt/V değeri düşük olduğundan hem de bu grupta diyalizat solüsyonunda yüksek seviyede Mg olduğundan, iyonize Mg seviyesinin nispeten yüksek olması ve buna sekonder PTH supresyonunun ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Dolayısıyla dinamik kemik hastalığı riskini azaltmak için, Ca metabolizması iyice regüle edilen ve diyaliz programında olan hastaların diyalizat solüsyonlarındaki Mg miktarının yüksek tutulmaması üzerinde durulması gereken önemli bir konudur.

Nonparametrik korelasyon analizinde hemodiyaliz grubunda Kt/V değeri ile intrasellüler Mg arasında zayıf pozitif korelasyon vardı ( $p=0.04$ ). Ancak benzer ilişki SAPD grubunda bulunmadı. Bunların dışında hiçbir hormonal ve biyokimyasal parametrenin sitozolik Mg seviyelerine etkisi gözlenmedi.

İlginç olarak vaka sayısı az olduğundan istatistiki analiz yapılamamasına rağmen 15 renal transplant hastasının 12 tanesi pravastatin kullanmaktaydı. Statin tedavisi alan bu grupta ortalama sitozolik serbest Mg seviyesi almayan gruba göre daha düşüktü.

Sonuç olarak renal replasman tedavisi alan popülasyonda hücre içi serbest Mg seviyeleri yüksek bulundu. Bunu etkileyebilecek bir faktör bulunamadı. Diyalizat solüsyonlarındaki yüksek Mg seviyelerinin ve efektif diyaliz yapılamamasının adinamik kemik hastalığı yönünden bir risk faktörü olabileceği görüşü, literatürde yayınlanan birçok çalışmaya benzer olarak fikir birliği oluşturdu

Anahtar Kelimeler: Mononükleer hücre, sitozolik serbest magnezyum, hemodiyaliz, sürekli ayaktan periton diyalizi, böbrek nakli.

## KAYNAKLAR

1. Ronald J Elin, MD, PHD. Magnesium: The fifth but forgotten electrolyte. American Journal of Clinical Pathology 1994 November; 102(5):616-22 Review.
2. Saeed M.G. Al-Ghamdi et al. Magnesium deficiency: Pathophysiologic and clinical overview. American Journal of Diseases, Vol 24, No 5 (November), 1994: pp 737-752.
3. Toffaletti J: Physiology and relation. Ionized calcium, magnesium and lactate measurement in critical care settings. American Journal of Clinical Pathology. 1995 Oct;104(4 Suppl 1):S88-94.
4. Chernow B, Bamberger S, Stroiko M, et al: Hypomagnesemia in patients in the postoperative intensive care unit. Chest 95:391-397,1989.
5. Predrozzi NE, Truttmann AC, Faraone R, Descoedres CE: Circulating ionized and total magnesium in end-stage kidney disease. Nephron 1998; 79(3): 288-92.
6. Markell MS, Altura BI, Sarn Y, Delano BG, Ifudu O, Altura BM. Deficiency of ionized magnesium in patient receiving hemodialysis or peritoneal dialysis. ASAIO J 1993 Jul-Sep; 39(3): M801-4
7. Saha HH, Harmoinen AP, Pasternack AI. Measurement of serum ionized magnesium in CAPD patients. Perit Dial INT. 1997 Jul-Aug;17(4):347-52.
8. Kisters K, Spieker C, Tepel M, Wenerski F, Zidek W. Plasma, cytosolic and membrane magnesium content in renal insufficiency. Magnes Res. 1995 Jun; 8(2):169-74.

9. Barton CH, Vaziri ND, Martin DC, Choi S, Alikhani S. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in renal transplant recipients receiving cyclosporine. *The American Journal of Medicine* 1987 Oct; Volume 83(4): 693-9.
10. Vannini SD, Mazzola BL, Rodoni L, Truttmann AC, Wermuth B, Bianchetti MG, Ferrari P. Permanently reduced plasma ionized magnesium among renal transplant recipients on cyclosporine. *Transpl Int.* (1999); 12(4):244-249.
11. Kruse HD, Orent ER, McCollum EV. Nutrition classics. Studies on magnesium deficiency in animals. I. Symptomatology resulting from magnesium deprivation. *J Biol Chem* 96:519-539, 1932. (*Nutr Rev.* 1979 May; 37(5):145-8.
12. Rubeiz GJ, Thill-Baharozian M, Hardie D, Carlson RW: Association of hypomagnesemia and mortality in acutely ill medical patients. *Crit Care Med* 21:203-209, 1993.
13. Gunther T: Mechanisms of regulation of  $Mg^{2+}$  efflux and  $Mg^{2+}$  influx. *Miner Electrolyte Metab* 19:259-265, 1993.
14. Seelig MS: The requirement of magnesium by the normal adults: Summary and analysis of published data. *Am J Clin Nutr* 14:342-390, 1964.
15. Graham LA, Caessar JJ, Burgen ASV: Gastrointestinal absorption and excretion of  $Mg^{28}$  in man. *Metabolism* 9:646-659, 1960.
16. Brannan PG, Vergne-Marini P, Pak CYC, Hull AR, Fordtran JS: Magnesium absorption in human small intestine. Results in normal subjects, patients with chronic renal disease, and patients with absorptive hypercalciuria. *J Clin Invest* 57:1412-1418, 1976.

17. Spencer H, Lesniak M, Gatza CA, Osis D, Lender M: Magnesium absorption and metabolism in patients with chronic renal failure and in patients with normal renal function. *Gastroenterology* 1980 Jul;79(1):26-34.
18. MacIntyre I, Robinson CJ: Magnesium and the gut: Experimental and clinical observations. *Ann N Y Acad Sci* 162:865-873,1969.
19. Quamme GA, de Pouffignac C: Transport of magnesium in renal epithelial cells, in Birch NJ (eds): *Magnesium and the cell*. London, UK, Academic, 1993, pp 235-262.
20. Maierhofer WJ, Gray RW, Lemann J, Jr: Phosphate deprivation increases serum 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamin D concentrations in healthy men. *Kidney Int* 25:571-575,1984.
21. Quamme GA: Laboratory evaluation of Mg status. Renal function and free intercellular magnesium concentration. *Clin Lab Med* 1993 mar;13(1):209-23.
22. Reinhart RA, Marx JJ, Haas RG, Desbiens NA. Intracellular magnesium of mononuclear cells from venous blood of clinically healthy subjects. *Clin Chim Acta* 1987 Aug 14;167 (2):187-95
23. Smetana R, Stuhlinger HG, Kiss K, Glogar DH. Intravenous magnesium sulphate in acute myocardial infarction—is the answer "MAGIC"? *Magn Res*. 2003 Mar; 16(1):65-9.
24. Zaloga GP. Interpretation of the serum magnesium level. *Chest* 1989;95:257-258

25. Resnick LM, Gupta RK, Laragh JH. Intracellular free magnesium in erythrocytes of essential hypertension: Relation to blood pressure and serum divalent cations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:6511-6515
26. Kjeldsen SE, Sejersted OM, Frederichsen P, et al. Increased erythrocyte magnesium content in essential hypertension. *Scand J Clin Lab Invest* 1990;50:395-400
27. Facchinetti F, Borella P, Sances G, et al. Oral magnesium successfully relieves premenstrual mood. *Obstet Gynecol* 1991;78:177-181.
28. Ryzen E, Elbaum N, Sinder FR, et al. Parenteral magnesium tolerance testing in the evaluation of magnesium deficiency. *Magnesium* 1985;4:137-147
29. Holm CL, Jepsen JM, Sjogaard, et al. A magnesium load test in the diagnosis of magnesium deficiency. *Hum Nutr Clin Nutr* 1987;41:301-306.
30. Cohen L, Laor A. Correlation between bone magnesium concentration and magnesium retention in the intravenous magnesium load test. *Magn Res* 1990;3:271-274.
31. Spichiger UE. History of the development of magnesium-selective ionophores and magnesium-selective electrodes. *Electroanalysis* 1993;5:739-745.
32. Raju B, Murphy E, Levy LA, et al. A fluorescent indicator for measuring cytosolic free magnesium. *Am J Physiol* 1989;256: C540-548.
33. Michael J. Dacey. Endocrine and metabolic dysfunction syndromes in the critically ill. *Critical Care Clinics*. Volume 17 Number 1. January 2001.

34. Zaloga G, Chernow B, Pock A, et al: Hypomagnesemia is a common complication of aminoglycoside therapy, Surg Gynecol Obstetr 158:561-565,1984.
35. Gries A, Bode C, Gross S: The effect of intravenously administrated magnesium on platelet function in patients after cardiac surgery. Anesth Analg 1999 jun;88(6):1213-9.
36. Goldfarb S: Syndromes of Hypo-and Hypermagnesemia. American Society of Nephrology Annual Board Review Course September, 2000.
37. Eray O MgSO<sub>4</sub> tedavisinin ventrikül hızı yüksek atriyal fibrilasyondaki etkinliği. Uzmanlık tezi, 9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İlk Ve Acil Yardım Anabilim Dalı. İzmir-1998.
38. ISIS-4 Collaborative Group. Fourth International Study of Infarct Survival: protocol for a large simple study of the effects of oral mononitrate, of oral captopril, and of intravenous magnesium. Am J Cardiol 1991; 68:87D-100D.
39. Woods KL, Fletcher S, Roffe C, Haider Y. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the Second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2) Lancet 1992;339:1553-8.
40. Agus ZS. Hypomagnesemia. J Am Soc Nephrol 10: 1616-1622, 1999, Philadelphia.
41. Castelbaum, AR, Donofrio, PD, Walker, FO, Troost, BT. Laxative abuse causing hypermagnesemia, quadriplegia, and neuromuscular junction defect. Neurology 1989; 39:746.



42. Woodard, JA, Shannon, M, Lacouture, PG, Woolf, A. Serum magnesium concentrations after repetitive magnesium cathartic administration. *Am J Emerg Med* 1990 Jul ; 8(4):297-300.
43. Clark, BA, Brown, RS. Unsuspected morbid hypermagnesemia in elderly patients. *Am J Nephrol* 1992; 12:336.
44. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1996 Feb; 7(2):198-207.
45. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. *Diyaliz El Kitabı-Çeviri*, 3. baskı: 346, 2003
46. Arık N: *Hemodiyaliz yeterliliği Nefroloji Ders Kitabı*. Samsun 2001:239-243
47. Quamme GA: Control of magnesium transport in the thick ascending limb. *Am J Physiol* 256:F197-F210,1989.
48. Eshleman,SH, Shaw, LM Massive theophylline overdose with atypical metabolic abnormalities. *Clin Chem* 1990; 36:398.
49. Cholst, IN, Steinberg, PJ, et al. The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. *N Eng J Med* 1984; 310:1221.
50. Razavi B, Somers D. Hypermagnesemia-induced multiorgan failure. *The American Journal of Medicine*, Volume 108, Issue 8, June 2000, Pages 686-687.

51. Weber CA, Santiago RM. Hypermagnesemia: A potential complication during treatment of theophylline intoxication with oral activated charcoal and magnesium-containing cathartics. *Chest* 1989;95:1:56-59.
52. Boyum A: Separation of leukocytes from blood and bone marrow *Scand J Clin Lab Invest (Suppl 97)*:77,1968.
53. Yoshimura M, Oshima T, Matsuura H, Watanabe M, Higashi Y, Ono N et al: Assesment of platelet cytosolic concentration of free magnesium in healthy subjects. *J Lab Clin Med* 1995; 125:743-7.
54. Novello N, Blumstein H, Sachter JJ Hypermagnesemia. Instant Access to the Minds of Medicine June 22, 2001.
55. Elin RJ, Hosseini JM Magnesium Content of Mononuclear Blood Cells. *Clin Chem.* 31/3, 377-380 (1985)
56. Cohen L, Kitzes R. Magnesium sulfate and digitalis-toxic arrhythmias. *JAMA.* 1983 May 27;249(20):28010.
57. Flatman P, Lew VL: The magnesium dependence of sodium pump mediated sodium-potassium and sodium-sodium exchange in intact human red cells. *J Physiol* 1981 Jun; 315:421-446.
58. White R, Hartzell H: Effects of intracellular free magnesium on calcium current in isolated cardiac myocytes. *Science* 1988 Feb 12;239(4841 Pt 1):778-80.
59. Kojima S, Kanashiro M, Sanai T, Imanishi M, Kawamura M, Kawano Y et al. Intracellular free magnesium of red blood cells in patients with renal disease *Nephron* 1992;61:89-93.

60. Barton CH, Vaziri ND, Mina-Araghi S, Crosby S, Seo MI: Effects of cyclosporine on magnesium metabolism in rats. *J Lab Clin Med* 1989 Sep;114(3):232-236.
61. Gonella M, Calabrese G Magnesium status in chronically haemodialyzed patients: the role of dialysate magnesium concentration. *Magnes Res* 1989 Dec; 2(4):259-65
62. Coburn JW, Popovtzer MM, Massry SG, Kleeman CR 1969. The physicochemical state and renal handling of divalent ions in chronic renal failure. *Arch Intern Med.* 1969 Sep; 124(3):302-311.
63. Randall RE, Cohen MD, Spray CC, Rossmesh EC 1964. Hypermagnesemia in renal failure. Etiology and toxic manifestations *Ann Intern Med.* 1964 jul 61: 73-88.
64. Contiguglia SR, Alfrey AC, Miller N, Butkus D 1972. Total body magnesium excess in chronic renal failure. *Lancet.* 1972 jun 17;1(7764):1300-1302.
65. Gonella M, Bencivelli W, Buzzigoli G, Bartolini V, Betti G 1981. The determination of whole blood magnesium concentration in uremics on chronic dialysis. *Nephron.* 1981; 28(2):88-9
66. Nilsson P, Johansson SG, Danielson EG 1984 Magnesium studies in hemodialysis patients before and after treatment with low dialysate magnesium. *Nephron* 37:25-29.
67. Navarro-Gonzalez JF. Magnesium in dialysis patients: serum levels and clinical implications. *Clinical Nephrology*, Vol 49 No. 6-1998 (373-378).

68. Saha H, Harmoinen A, Pietila K, Morsky P, Pasternack A 1996. Measurement of serum ionized versus total levels of magnesium and calcium in hemodialysis patients. *Clin Nephrology* 46(5):326-331.
69. Ejaz AA, McShane AP, Gandhi VC, Leehey DJ, Ing IS 1995. Hypomagnesemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients dialyzed with a low-magnesium peritoneal solution. *Perit Dial Int* 1995; 15(1):61-64.
70. Hutchinson AJ, Were AJ, Boulton HF, Mawer EB, Laing I, Gokal R 1996. Hypercalcaemia, hypermagnesaemia, hyperphosphataemia and hyperaluminaemia in CAPD: Improvement in serum biochemistry by reduction in dialysate calcium and magnesium concentrations. *Nephron* 1996;72(1):52-8.
71. Saha Heikki HT, Harmoinen Aimo PT, Pasternack Amos I. Measurement of serum ionized magnesium in CAPD patients. *Peritoneal Dialysis International*, Vol.17,pp.347-352.
72. Hory B, Drueke TB. The parathyroid-bone axis in uremia: new insights into old questions. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997 Jan; 6(1):40-8.
73. Torres A, Lorenzo V, Hernandez D, Rodriguez JC, Concepcion MT, Rodriguez AP, et al. Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: evidence of a better response to PTH. *Kidney Int* 1995 May; 47(5): 1434-42
74. Salusky IB, Ramirez JA, Oppenheim W, Gales B, Segre GV, Goodman WG. Biochemical markers of renal osteodystrophy in pediatric patients undergoing CAPD/CCPD. *Kidney Int* 1994 Jan; 45(1):253-8.

75. Akizawa I, Kunigasa E, Akiba T, Tsukamoto Y, Kurokawa K. Incidence and clinical characteristics of hypoparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 1997 Nov;62:S72-4
76. Navarro JF, Mora C, Macia M, Garcia J. Serum magnesium concentration is an independent prediktör of parathyroid hormone levels in peritoneal dialysis patients. *Peritoneal Dialysis International* 1999, Vol. 19,pp. 455-461.
77. Arsenian MA. Magnesium and cardiyovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1993 Jan-Feb; 35(4):271-310.
78. Tosiello L. Hypomagnesemia and diabetes mellitus. A review of clinical implications. *Arch Intern Med* 1996 Jun 10; 156(11):1143-8.
79. Rammussen HS, Aurup P, Goldstein K, McNair P, Mortensen PB, Larsen OG et al. Influence of magnesium substitution therapy on blood lipid composition in patients with ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 1989; 149:1050.
80. Gupta BK, Glicklich D, Tellis VA. Magnesium repletion therapy improves lipid metabolism in hypomagnesemic renal transplant recipients: a pilot study. *Tranplantation* 1999 Jun 15;67 (11): 1485-7.

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
MERKEZ KÜTÜPHANESİ**