



Zerrin Demirtürk,
Figen Esen

Unutulan Elementin Bilinmeyen Mucizesi: “Magnezyum ve İmmünite”

The Unknown Miracle of the Forgotten Element: “Magnesium and Immunity”

Geliş Tarihi/Received : 13.10.2015
Kabul Tarihi/Accepted : 11.01.2016

©Telif Hakkı 2017 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından basılmıştır.

Zerrin Demirtürk, Figen Esen
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

Zerrin Demirtürk (✉),
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

E-posta : zerrince@gmail.com
Tel. : +90 532 742 31 08

ÖZ Bu derleme magnezyumun pek çok kullanım alanına ek olarak kritik hastada enflamasyon sürecine etkisi, immün sisteme olan katkısını göstermeyi amaçlamıştır. Magnezyum insan vücudunda ekstrasellüler alanda dördüncü sırada, intrasellüler olarak da ikinci olarak en sık bulunan katyonu olup; nükleik asit ve protein sentezi gibi birçok temel reaksiyonda enzim kofaktörü olarak rol alması, hücre membran stabilizasyonunu sağlaması gibi görevleri göz önüne alındığında son derece önemli bir elementtir. Diğer pek çok elektrolite kıyasla en önemli özelliği immün sisteme ve canlı immünitesine olan etkisidir. Yoğun bakımda yatan immünoşüpresif ya da immünokompetan olan her grup hastada magnezyum eksikliği desteklenmeli ve pek çok yararına ek olarak magnezyumun immün sisteme katkısı akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Magnezyum, immünite, inflamasyon

ABSTRACT This review aims to demonstrate the relation between magnesium and the immune system and their effect on inflammatory process in the critical patient, in addition to many other clinical uses of magnesium. Magnesium is the fourth most commonly found cation in the extracellular space in the human body and the second most common cation in the cell. Magnesium is an extremely important element when considering its role as an enzyme cofactor in many basic reactions, such as nucleic acid, protein synthesis and cell membrane stabilization. The most important features compared to other electrolytes is its effect on the immune system and living immunity. For each group of immunosuppressive or immunocompetent patients in intensive care unit, magnesium deficiency should be supported and in addition to other clinical benefits, the contribution of magnesium to the immune system should be kept in mind.

Keywords: Magnesium, immunity, inflammation

Giriş

Magnezyum (Mg) insan vücudunda ekstrasellüler alanda sıklık açısından dördüncü sırada, intrasellüler olarak ikinci sıklıkta bulunan bir katyondur. Nükleik asit ve protein sentezi gibi birçok temel reaksiyonda enzimlerin kofaktörü olarak rol alır. Hücre membran stabilizasyonunu sağlaması gibi görevleri göz önüne alındığında son derece önemli bir elementtir (1). Diğer pek çok elektrolite kıyasla en önemli özelliği immün sistem üzerine olan faydalı etkileridir. Bu derleme, Mg'nin pek çok kullanım alanına ek olarak kritik hastada enflamatuvar sürece etkisi, immün sistem üzerine olan faydalarını tartışmayı amaçlamıştır.

Magnezyum ve Fizyolojik Özellikleri

Literatürde unutulmuş 5. element olarak tanımlanan Mg birçok reaksiyon ve oluşumda ana elementtir. Hücre içinde nükleik asitlerin ve enerji üretiminde Adenozin trifosfatın (ATP) temel taşıdır (2). Üç yüzden fazla enzimatik reaksiyonda kofaktör olan Mg çoğunlukla ATP'nin kullanıldığı enzimleri stabilize eder. Bu etkisini reaktif substratlara bağlanıp reaksiyonu hızlandırarak yapar. Bu nedenle ATP'nin gerekli olduğu glukoz tüketimi, protein, yağ asidi, nükleik asit ve koenzimlerin sentezi ve kas kontraksiyonunda görev alır. Magnezyum, kas tonusunun regülasyonu, kalp ritmi, trombosit aktivasyonu sonrası trombüs gelişimi, kalsiyum ve potasyumun transmembran taşınması gibi birçok kimyasal

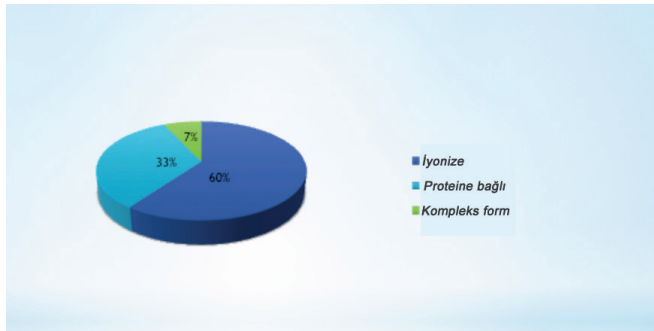
olay için önemli bir katyondur (3). Normal erişkinde %60'ı kemikte, %30'u iskelet kasında, %19'u yumuşak dokuda ve %1'den azı da ekstrasellüler sıvıda yer almaktadır (4). Ekstrasellüler sıvıdaki Mg primer olarak serum ve eritrositlerde bulunur (5). Serumdaki Mg toplam Mg'nin %0,03'üdür. Serum Mg'nin %60'ı iyonize olarak, %7'si anyonlarla kompleks oluşturmuş şekilde, %33'ü proteine bağlı olarak bulunur (Grafik 1). Biyolojik olarak aktif formu iyonize formudur. Plazmada toplam Mg miktarı 1,7-2,4 (0,7-1,0 mmol/L) mg/dL'dir. Mg homeostazı başlıca böbrek, kemik ve ince barsaklar tarafından yürütülür. Mg başlıca ileum ve kolondan emilir. Emilim pasif difüzyon ile olup, vücudun Mg durumuna bağlı olarak, alımı azaldığında emilimi artar, toplam Mg düzeyi yeterli olduğunda emilim yavaşlar (6). Böbrekler Mg için çok önemli olup, normal şartlarda plazmadaki Mg'nin yaklaşık %75'i glomerüllerde filtre olur, filtre olan miktarın yaklaşık %95'i reabsorbe edilirken, sadece %3-5'i idrarla atılır (7,8). Mg eksikliğinde, böbrekten atılımı azaltılır, fazlalığında ise böbrekten atılım hızlanır. Atılım ve absorpsiyonun belirleyicisi çoğunlukla plazma Mg düzeyidir.

Magnezyum ve Klinik Kullanım Alanları

Magnezyum klinik pratikte pek çok alanda kullanılan bir ajandır. Başlıca kullanım alanları:

1. Analjezi ve Sedasyon

N-Metil D-Aspartat (NMDA) antagonisti olması ve kalsiyumu antagonize ederek ağrıyı algılayan nosiseptif reseptörleri bloke etmesi sonucu analjezik etki oluşturur. Medulla spinalis dorsal boynuzda yerleşmiş NMDA reseptörlerini inhibe ederek enflamasyon ve periferik doku hasarına bağlı santral hassasiyeti azaltır. Bu nedenle analjezik etkiyi arttırmada kullanılmıştır (9). İntraoperatif anestezi ihtiyacını azaltmak amacıyla preoperatif ve intraoperatif Mg infüzyonu verilen randomize kontrollü bir çalışmada Mg grubunda remifentanil, propofol ve veküronyum ihtiyacının



Grafik 1. Magnezyumun serumda dağılımı

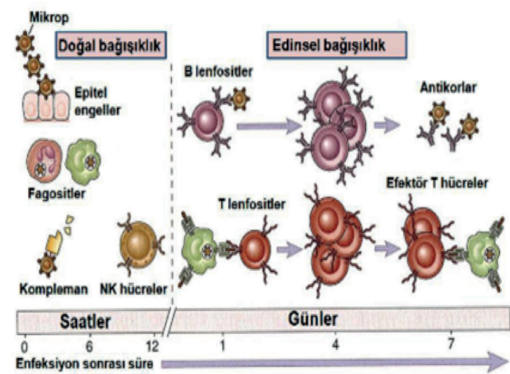
anamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir (10). Jinekolojik hasta grubunda ağrının değerlendirildiği bir çalışmada; anestezi ihtiyacı dışında postoperatif morfin ihtiyacının da azaldığı gösterilmiştir (11). Bir başka çalışmada torakotomi yapılan hastalarda postoperatif uygulanan Mg sülfat kullanımının toplam morfin ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (12).

2. Nöroprotektif Etkiler

Bu etkilerin NMDA reseptörlerinin uyarıcı aminoasitler ile yarışmalı antagonist olması ve beyin ödemi azaltıcı etkisi nedeni ile olduğu düşünülmektedir (13). Mg'nin normal hücre fonksiyonlarında olduğu gibi nöronlar üzerinde de hücre membran bütünlüğü, Na-K gradyanının devamlılığı ve kalsiyum transportundaki etkileri göz önüne alındığında nörolojik sisteme yönelik koruyucu etkileri mevcuttur (14). Esen ve ark.'nın (15) kafa travmalı ratlarda yaptığı bir çalışmada; Mg'nin kan beyin bariyerinin bütünlüğünü koruduğu, beyin ödemi azalttığı ve hızlı bir nörolojik iyileşme sağladığı görülmüştür. İskemi ile oluşan glutamat salınımı ve kalsiyum bağımlı enzimleri inhibe ederek uyarıcı etkiyi azalttığını düşündüren hayvan çalışmaları da bulunmaktadır (16).

3. Kalp Üzerine Olan Etkiler

Membran stabilize edici ve aterom oluşumunu önlemesi, Mg'nin kardiyak olaylarda da kullanımına olanak tanımıştır. Mg kalsiyum antagonisti olduğu için eksikliğinde kalsiyum yükü artar. Bu durum endotel fonksiyonlarında bozulmaya neden olur (17). Bu sebeple Mg miyokard enfarktüsü gibi kardiyak olaylarda koruyucu etkiye sahiptir (18). An ve ark. (19) stent implantasyonu yapılmış hastalarda majör kardiyak olay oluşumu ile Mg düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; düşük Mg değerlerinin sağkalımı anlamlı düzeyde azalttığı ve miyokard enfarktüsü gelişimine neden olduğunu göstermişlerdir. Mg'nin sık kullanım alanlarından biri de, antiaritmik özelliğidir. Mg kalsiyum ile membran bağlanma



Grafik 2. Doğal ve edinsel immün sistem hücreleri

noktalarında yarışır. Bu şekilde kalsiyumun bağlanmasını azaltır (20). Mg kalp kası hücre membranlarında bulunan Na-K ATPaz enziminin kofaktörüdür. Hücre membran potansiyalizasyonunda rol alan bu enzim Mg aracılığı ile potasyumun hücre dışına çıkmasını önler. Böylece sinoatriyal nod, atriyoventriküler nodda elektriksel aktivite yavaşlar ve ritim normale döner (21,22). Mg düzeyindeki azalma ile hücre dışına daha fazla potasyum çıkmasına ve sürekli depolarizasyona neden olur. Bu da aritmi gelişimini kolaylaştırır (23). Düşük Mg değerlerinin atriyal fibrilasyon ve ani ölüm nedeni olduğunu gösteren yakın zamanda yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (24).

4. Astım

Mg kalsiyum antagonisti olması nedeniyle düz kas hücrelerinin kontraksiyonunu inhibe eder ve bronkodilatör etki gösterir. Astım ile ilgili bir meta analizde, intravenöz Mg verilmesinin bu hastalarda hastane kalış süresini azalttığı ve pik inspiratuar akımı arttırdığı gösterilmiştir (25). Kokotajlo ve ark. (26) astım atağı ile başvuran pediatrik hasta grubunda Mg sülfat verilmesinin etkinlik ve güvenilirliğini araştırdığı çok merkezli bir çalışmada akut astım atağı ile gelen çocuklara öncelikle beta agonist-inhale steroid kombinasyon tedavisi verilmiş, bu tedavinin yetersiz olduğu olgulara intravenöz steroid eklenmiş. Mg sülfat kullanımının güvenilirliğini değerlendirmek için yan etkileri oluşturmadan uygulanan infüzyon süresinin primer sonlanım noktası olduğu çalışmada, yoğun bakım ihtiyacı olması, ilaca bağlı yan etkiler sekonder etki olarak değerlendirilmiş. Sonuçta Mg sülfat verilmesinin güvenli ve etkin olduğu ifade edilmiştir (26).

5. Diyabet

Çalışmalarda Mg eksikliğinin insülin direncini arttırdığı ve diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişimini kolaylaştırdığı gösterilmiştir (27). Diyabetik hastalarda sitozolik serbest Mg düzeyi sıklıkla düşük saptanmıştır (28). Bir çalışmada Mg replasmanı yapılan diyabetik hastalarda insülin direncinde azalma ve metabolik sendrom oluşumuna yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir (29).

6. Enflamasyonda Magnezyumun Rolü

Enflamasyonda Mg'nin etkisini değerlendirmeden önce immün sisteme genel bir bakış faydalı olacaktır. İmmün sistem başlıca iki ana sistemden oluşmuştur. Bunlar innate (doğal) ve adaptif (edinsel) immün sistemdir.

Innate (Doğal) İmmün Sistem

Doğal bağışıklık mikroorganizmalara karşı konağı savunan ilk koruyucu mekanizmadır. Doğal bağışıklık sağlıklı bireylerde

daima mevcut olup, enfeksiyon etkenlerinin girişini önlemek için hazırlanmış immünite basamağıdır. Enfeksiyon etkenini hızla elimine eder ve girişi önler. İlk basamak epitel bariyeri ve mukoza yüzeyinden salgılanan lizozim, IgA gibi sekresyonlar olup, mikroorganizma eğer bu bariyeri aşarsa, doğal bağışıklık sisteminin ana üyeleri olan hücresel elemanları (dendritik hücreler, makrofaj ve nötrofiller gibi fagositik hücreler, doğal öldürücü hücreler) tarafından yakalanır. Fagositik hücreler; dendritik hücreler, nötrofil ve makrofajlardır (Grafik 2). Tüm doğal immün sistem üyeleri mikroorganizmayı tanıır ve reaksiyona girer. Mikroorganizmalara erken immün defansa ek olarak, adaptif sistemin enfeksiyon ajanına karşı savunma yanıtını artırır (30).

Adaptif (Edinsel) İmmün Sistem

Adaptif immün sistem lenfositler ve onların ürünleri olan antikorlardan oluşur. Lenfositler enfeksiyon ajanları ve onların non-enfeksiyöz substratları dahil olmak üzere birçok moleküllü spesifik olarak tanıyabilecek reseptörler oluştururlar. Bu moleküller antijen olarak adlandırılır. Antijenlerin bağlandığı ve tanımlandığı reseptörler T hücre yüzeyinde bulunan, antijene özgü T hücre reseptörleridir. Aslında adaptif immün sistem bu fonksiyonu ile doğal immün sistemin üyeleri olan makrofajların daha etkin olarak mikroorganizmaları elimine etmesini sağlar. Bu immün cevap, iki şekilde gerçekleşir; birincisi "hümmoral immünite" denen B hücrelerin ürettiği antikorlar tarafından gerçekleşen şeklidir. Antikorlar mukoza yüzeylerine ve dolaşıma salınır. Gastrointestinal ve respiratuar sistem gibi mukozal yüzeylerin olduğu alanlarda ve kandaki mikroorganizma ve onun toksinlerini yok eder. Diğer mekanizma "hümmoral immünite" denen T lenfositler tarafından gerçekleşen yanıttır. Hümmoral immünite mikroorganizma ile enfekte olan canlı hücrelerin ortadan kaldırılmasında etkindir. T lenfositler CD4+ helper ve CD8+ killer olarak iki alt gruba ayrılır. CD4+ T lenfositler salgıladıkları bir takım sitokinler aracılığı ile makrofajları aktive ederek, mikroorganizmaların fagositozunu kolaylaştırır. CD8+T lenfositleri ise enfekte konak hücrelerini özellikle viral ve tümoral hücreleri salgıladıkları perforin ve granzim gibi sitotoksik enzimler aracılığı ile direk olarak lizise uğratar (31).

Enflamasyon

Enflamasyon vücudun zararlı ajanı ortadan kaldırmak için başlattığı bir savunma girişimidir (32). Bu süreç enfeksiyon, travma ya da hasara bağlı olarak başlatılır. Enflamasyona pekçok mekanizma katılır. İmmün sistem,

nörohumoral sistem, koagülasyon sistemi bunlardan en önemlileridir. Başlıca proenflamatuvar sitokinler; IL-1 β , IL-6, IL-8, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), IF- γ , PAF, soluble adhezyon molekülleri, kompleman aktivasyonu, ısı şok proteinleri, pro-kalsitonindir. Nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) bu süreçte hücre içinde transkripsiyon faktörü olarak görev alır. Enflamasyon sürecinde ekspresyonu artar, proenflamatuvar sitokin, kemokin ve adhezyon moleküllerini kapsayan ürünlerin üretimi sağlar (33). Doğal bağışıklık sisteminin elemanlarından olan Toll-like reseptörlerinin bakteriyel, viral ya da fungal antijenler tarafından aktivasyonu ile NF- κ B transkripsiyonu gerçekleşir. Bunun sonucunda Th1 tipi enflamatuvar sitokinler [IL-1,6, TNF- α , interferon-gama] salgılanarak enflamasyonla mücadele eden doğal ve edinsel immün sistemin hücreleri uyarılmış olur (34). High mobility group box protein 1 (HMGB-1) sepsis ve travmada artan bir başka geç salınımlı sitokindir. Enflamasyonun geç dönem elemanlarından olan HMGB1, hücre migrasyonunu, sitokin salınımını arttırır (35). Enflamasyon yanıtını kontrol altında tutmak için enflamatuvar hücreler anti-enflamatuvar sitokinleri (IL-4, IL-10) salgılar (36). Bu anti-enflamatuvar cevap "Kompensatuar anti-enflamatuvar cevap sendromu" [Compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS)] olarak adlandırılır (37).

Anti-enflamatuvar yanıtta IL-4, IL-10 artar. Lenfosit apoptozisinde artış, TNF- α süpresyonu, sitokin üretiminde ve monositlerdeki insan lökosit antijeni ekspresyonunda azalma olur (38).

Mg immünmodülatör özelliği olan bir elementtir. İmmün yanıt mekanizmaları ile ilişkisi, enflamasyonun birçok aşamasında görülen etkisi uzun yıllardır araştırılmaktadır. Tarihsel süreçte, bu konudaki çalışmalar 1990'larda Weglicki ve ark.'nın (39) Mg eksikliği olan hamster ve ratlarda yaptığı bir seri araştırma ile başlamıştır. Malpuech-Brugere ve ark. (40) 1998'de Mg'den fakir diyetle besledikleri ratlarda makroskopik olarak splenomegali, kulakta eritem, periferik vazodilatasyon olduğunu gözlemlemiş, mikroskopik incelemede dalakta çok sayıda makrofaj, CD8+ T lenfosit oranında azalma ve mast hücre degranülasyonu olduğu gösterilmiş, Mg'nin eksikliğinin yetersiz immünite ile ilişkili olduğunu düşünmüşlerdir. Weglicki ve ark. (39) ve Kabashima ve ark. (41) gibi araştırmacıların 2002'de hayvan modellerinde yaptıkları çalışmalarda proenflamatuvar sitokinlerin bir nöropeptit olan substans P artışı ile birlikte Mg eksikliğinde yüksek düzeylere ulaştığını tespit etti. Mg'nin enflamatuvar yanıtın pek çok basamağında etkileri mevcuttur. Bu özelliği ile Mg anti-proenflamatuvar sitokindir. İnhibitör kappa B alfa (I κ B α), NF- κ B'yi inhibe ederek onun kontrolünü sağlar. Mg I κ B α düzeylerini arttırarak NF- κ B inhibisyonu yapar.

NF- κ B inhibisyonu enflamasyonun kontrol basamağının ana adımudur. Çünkü NF- κ B sitokin üretimi ile oluşan kritik bir yere sahiptir. Suzuki-Kakisaka ve ark. (42) yaptığı bir çalışmada Mg replasmanı ve fetal nöroprotektif etkiyi araştırdıkları bir çalışmada; Mg verilmesi sonrası monositlerdeki I κ B α düzeylerinin arttığı ve NF- κ B aktivasyonunda ve sitokin üretiminde azalma olduğu gösterilmiştir. de Sousa Rocha ve ark. (43) preeklampatik ve kontrol gruplarından oluşan 36 kadın hastada yaptıkları bir çalışmada; serum C-reaktif protein, IL-6 ve TNF- α düzeylerini karşılaştırmış preeklampatik olan kadınlarda bu değerler yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada Mg düzeyleri preeklampatik olanlarda yüksek bulunmuş, bunun nedeninin de enflamasyona karşı kalsiyumu düşürmek, nötrofil aktivasyonunu ve sitokin üretimini azaltmak için Mg'nin anti-enflamatuvar yanıt olarak yükselmesi olduğu ileri sürülmüştür (44). Lee ve ark.'nın (45) endotoksemi oluşturduğu ratlarda yaptığı bir çalışmada Mg uygulanması sonrası doz bağımlı olarak muhtemel NMDA reseptörleri ve L tip kalsiyum kanalları üzerinden oluşan oksidatif stres, enflamatuvar yanıt ve akut akciğer hasarının azaldığı gösterilmiştir. Soliman ve ark.'nın (46) 446 hasta ile yaptıkları prospektif bir çalışmada yoğun bakımda kalış süresi boyunca hipomagnezemi gelişen hastalarda daha fazla septik şok geliştiği ve mortalitenin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Cojocar ve ark. (47) akut bakteriyel enfeksiyonlar sonrası sepsis gelişen hastalarda serum Mg düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğunu gözlemlemiştir. Kronik enflamasyonda da Mg aynı etkilere sahiptir. Crohn hastalığı T hücre ilişkili, kronik, otoimmün bir hastalık olup, doğal ve edinsel immün mekanizmaların etkin rol aldığı enflamatuvar bir tablodur (48,49). Th1 ilişkili sitokin ve özellikle INF- γ majör mediyatördür (50). Naser ve ark. (51), Mg ile Crohn hastalığının ilişkisini konu alan bir derlemede Mg'nin immünmodülatör ve sitokin antagonisti etkilerinin enflamasyonun pek çok ayağında enflamasyonu azaltarak etkin olduğunu ifade etmişlerdir. Yakın zamanda Mg'nin sepsis sonrası gelişen immün yanıtta etkilerini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. *In vitro* bir çalışmada; lipopolisakkarid ile aktive edilmiş makrofajlarda sekresyonunun Mg eksikliğinde arttığı, diğer yandan da, Mg replasmanı ile inhibe olduğu ve bu proteinin sepsis şiddeti ile korele kritik bir mediyatör olduğu ifade edilmiştir (52,53).

Sonuç

Mg'nin immüniteye etkileri ile ilgili insan çalışmaları oldukça sınırlı olmakla birlikte, yeni klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Yoğun bakım hastalarında yüksek düzeylerde Mg eksikliği olduğu ve bunun hasta mortalitesi, SOFA ve APACHE

İl değerlerini, hastane kalış süresini arttırdığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Yoğun bakımda yatan immünsüpresif ya da immünkompetan olan her grup hastada Mg ve pek çok yararına ek olarak Mg'nin immün sisteme katkısı akılda tutulmalıdır.

Etik

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

Yazarlık Katkıları

Konsept: F.E., Dizayn: Z.D., Veri Toplama veya İşleme: Z.D., Analiz veya Yorumlama: Z.D., F.E., Literatür Arama: Z.D., Yazan: Z.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev* 2003;24:47-66.
- Toyoshima C, Mizutani T. Crystal structure of the calcium pump with a bound ATP analogue. *Nature* 2004;430:529-35.
- Aikawa J. Magnesium: its biologic significance. Boca Raton, FL: CRC Press; 1981.
- Elin RJ. Magnesium: the fifth but forgotten electrolyte. *Am J Clin Pathol* 1994;102:616-22.
- Maguire ME, Cowan JA. Magnesium chemistry and biochemistry. *Biometals* 2002;15:203-10.
- de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease. *Clin Kidney J* 2012;5(Suppl 1):15-24.
- Elin RJ. Magnesium metabolism in health and disease. *Dis Mon* 1988;34:166-218.
- Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium: an update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta* 2000;294:1-26.
- Koinig H, Wallner T, Marhofer P, Andel H, Hörauf K, Mayer N. Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. *Anesth Analg* 1998;87:206-10.
- Telci L, Esen F, Akcora D, Erden T, Canbolat A, Akpir K. Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements. *Br J Anaesth* 2002;89:594-8.
- Seyhan TO, Tugrul M, Sungur MO, Kayacan S, Telci L, Pembeci K, et al. Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 2006;96:247-52.
- Ozcan PE, Tugrul S, Senturk NM, Uludag E, Cakar N, Telci L, et al. Role of magnesium sulfate in postoperative pain management for patients undergoing thoracotomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21:827-31.
- McKee JA, Brewer RP, Macy GE, Phillips-Bute B, Campbell KA, Borel CO, et al. Analysis of the brain bioavailability of peripherally administered magnesium sulfate: A study in humans with acute brain injury undergoing prolonged induced hypermagnesemia. *Crit Care Med* 2005;33:661-6.
- Mirrahimi B, Mortazavi A, Nouri M, Ketabchi E, Amirjamshidi A, Ashouri A, et al. Effect of magnesium on functional outcome and paraclinical parameters of patients undergoing supratentorial craniotomy for brain tumors: a randomized controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)* 2015;157:985-91.
- Esen F, Erdem T, Aktan D, Kalayci R, Cakar N, Kaya M, et al. Effects of magnesium administration on brain edema and blood-brain barrier breakdown after experimental traumatic brain injury in rats. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003;15:119-25.
- Türkyılmaz C, Türkyılmaz Z, Atalay Y, Söylemezoglu F, Celasun B. Magnesium pre-treatment reduces neuronal apoptosis in newborn rats in hypoxia-ischemia. *Brain Res* 2002;955:133-7.
- Shechter M, Sharir M, Labrador MJ, Forrester J, Silver B, Bairey Merz CN, et al. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:2353-8.
- Amighi J, Sabeti S, Schlager O, Mlekusch W, Exner M, Lalouschek W, et al. Low serum magnesium predicts neurological events in patients with advanced atherosclerosis. *Stroke* 2004;35:22-7.
- An G, Du Z, Meng X, Guo T, Shang R, Li J, et al. Association between low serum magnesium level and major adverse cardiac events in patients treated with drug-eluting stents for acute myocardial. *Plos One* 2014;9:e98971.
- Ryan MF. The role of magnesium in clinical biochemistry: an overview. *Ann Clin Biochem* 1991;28:19-26.
- Dyckner T, Wester P. Intra/extracellular shifts of potassium after the administration of Mg in patients with cardiovascular diseases. *Magnesium* 1983;3:339-45.
- Thel MC, Armstrong AL, McNulty SE, Califf RM, O'Connor CM. Randomised trial of magnesium in in-hospital cardiac arrest. *Lancet* 1997;350:1272-6.
- White RE, Hartzell HC. Magnesium ions in cardiac function. Regulator of ion channels and second messengers. *Biochem Pharmacol* 1989;38:859-67.
- Khan AM, Lubitz SA, Sullivan LM, Sun JX, Levy D, Vasan RS, et al. Low serum magnesium and the development of atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2013;127:33-8.
- Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA Jr. Intravenous magnesium sulfate treatment for acute asthma in the emergency department: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med* 2000;36:181-90.
- Kokotajlo S, Degnan L, Meyers R, Siu A, Robinson C. Use of intravenous magnesium sulfate for the treatment of an acute asthma exacerbation in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014;19:91-7.
- Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A, Ferlisi A, Cani C, Malfa L, et al. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. *Mol Aspects Med* 2003;24:39-52.
- Kolterman O, Gray R, Griffin J, Burstein P, Insel J, Scarlett J, et al. Receptor and postreceptor defects contribute to the insulin resistance in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1981;68:957-69.
- Moslehi N, Vafa M, Rahimi-Foroushani A, Golestan B. Effects of oral magnesium supplementation on inflammatory markers in middle-aged overweight

- women. *J Res Med Sci* 2012;17:607-14.
30. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Basic immunology: functions and disorders of the immune system: Elsevier Health Sciences; 2012.
 31. Adkinson Jr NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske Jr RF, et al. Middleton's allergy: principles and practice: Elsevier Health Sciences; 2013.
 32. Marshall JC. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Critical Care Med* 2001;29(7 Suppl):99-106.
 33. Lawrence T. The nuclear factor NF- κ B pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2009;1:a001651.
 34. Lorne E, Dupont H, Abraham E. Toll-like receptors 2 and 4: initiators of non-septic inflammation in critical care medicine? *Intensive Care Med* 2010;36:1826-35.
 35. Yu Y, Tang D, Kang R. Oxidative stress-mediated HMGB1 biology. *Front Physiol* 2015;6:93.
 36. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA* 2011;306:2594-605.
 37. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996;24:1125-8.
 38. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-50.
 39. Weglicki WB, Phillips TM, Mak IT, Cassidy MM, Dick BF, Stafford R, et al. Cytokines, neuropeptides, and reperfusion injury during magnesium deficiency. *Ann N Y Acad Sci* 1994;723:246-57.
 40. Malpuech-Brugere C, Kuryszko J, Nowacki W, Rock E, Raysiguier Y, Mazur A. Early morphological and immunological alterations in the spleen during magnesium deficiency in the rat. *Magnes Res* 1998;11:161-9.
 41. Kabashima H, Nagata K, Maeda K, Iijima T. Involvement of substance P, mast cells, TNF- α and ICAM-1 in the infiltration of inflammatory cells in human periapical granulomas. *J Oral Pathol Med* 2002;31:175-80.
 42. Suzuki-Kakisaka H, Sugimoto J, Tatarbe M, Romani AM, Ramirez Kitchen CM, Bernstein HB. Magnesium sulfate increases intracellular magnesium reducing inflammatory cytokine release in neonates. *Am J Reprod Immunol* 2013;70:213-20.
 43. de Sousa Rocha V, Della Rosa FB, Ruano R, Zugaib M, Colli C. Association between magnesium status, oxidative stress and inflammation in preeclampsia: A case-control study. *Clin Nutr* 2015;34:1166-71.
 44. Sugimoto J, Romani AM, Valentin Torres AM, Luciano AA, Kitchen CMR, Funderburg N, et al. Magnesium decreases inflammatory cytokine production: a novel innate immunomodulatory mechanism. *J Immunol* 2012;188:6338-46.
 45. Lee CY, Jan WC, Tsai PS, Huang CJ. Magnesium sulfate mitigates acute lung injury in endotoxemia rats. *J Trauma* 2011;70:1177-85.
 46. Soliman HM, Mercan D, Lobo SS, Melot C, Vincent JL. Development of ionized hypomagnesemia is associated with higher mortality rates. *Crit Care Med* 2003;31:1082-7.
 47. Cojocaru IM, Cojocaru M, Tanasescu R, Iacob SA, Iliescu I. Changes of magnesium serum levels in patients with acute ischemic stroke and acute infections. *Rom J Intern Med* 2009;47:169-71.
 48. Romagnani P, Annunziato F, Baccari MC, Parronchi P. T cells and cytokines in Crohn's disease. *Curr Opin Immunol* 1997;9:793-9.
 49. Zorzi F, Monteleone I, Sarra M, Calabrese E, Marafini I, Cretella M, et al. Distinct profiles of effector cytokines mark the different phases of Crohn's disease. *PLoS One* 2013;8:e54562.
 50. Strober W, Zhang F, Kitani A, Fuss I, Fichtner-Feigl S. Proinflammatory cytokines underlying the inflammation of Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:310-7.
 51. Naser SA, Abdelsalam A, Thanigachalam S, Naser AS, Alcedo K. Domino effect of hypomagnesemia on the innate immunity of Crohn's disease patients. *World J Diabetes* 2014;5:527-35.
 52. Liu Z, Chang Y, Zhang J, Huang X, Jiang J, Li S, et al. Magnesium deficiency promotes secretion of high-mobility group box 1 protein from lipopolysaccharide-activated macrophages in vitro. *J Surg Res* 2013;180:310-6.
 53. Liu Z, Zhang J, Huang X, Huang L, Li S, Wang Z. Magnesium sulfate inhibits the secretion of high mobility group box 1 from lipopolysaccharide-activated RAW264.7 macrophages in vitro. *J Surg Res* 2013;179:189-95.