



Yoğun Bakım Ünitesinde Magnezyum; *Olmazsa Olmaz*

Magnesium in ICU: *Sine Qua Non*

Perihan Ergin Özcan, Figen Esen

Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Hücre içi esas metal katyon olan magnezyum, temel hücresel reaksiyonlar için önemli rol oynar. Postoperatif dönemde ve yoğun bakımda hipomagnezemi ile sıkça karşılaşılır ve çoğunlukla fark edilmeyen bu durumun yoğun bakım hastalarında artmış morbidite ve mortalite ile alakalı olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle hipomagnezemi mutlak tedavi edilmelidir. Buna karşın magnezyum eksikliğinin ön planda olmadığı pek çok hastalık durumu, intravenöz magnezyum tedavisinden fayda görür. Bu derlemede magnezyumun fizyolojisi, metabolizması ile birçok kritik hastalık statüsünde magnezyum düzeylerindeki değişiklikler ve yoğun bakımda magnezyum replasmanının ve tedavisinin öneminden bahsedilecektir. (*Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi 2011; 9: 30-7*)

Anahtar Kelimeler: Magnezyum, kritik hastalık, sepsis-septik şok, magnezyum tedavisi

SUMMARY

Magnesium is the main intracellular metal cation that plays an essential role in fundamental cellular reactions. Hypomagnesemia is frequent postoperatively and in the ICU, this often unrecognized condition is responsible for increased morbidity and mortality. Therefore, hypomagnesemia should be corrected. There are varieties of disorders in non-magnesium depleted patients where intravenous magnesium appears to have a therapeutic benefit. This review considers magnesium physiology - metabolism and magnesium status in critical illness. (*Journal of the Turkish Society of Intensive Care 2011; 9: 30-7*)

Key words: Magnesium, critical illness, sepsis-septic shock, magnesium-therapy

Giriş

Magnezyum vücutta bulunan katyonlar arasında dördüncü, hücre içi ikinci katyondur. Magnezyum enerji metabolizması için gerekli olan birçok enzim sistemini aktive eder ve hücre içine kalsiyum girişini düzenleyen doğal kalsiyum antagonisti olarak rol oynar. Yıllardır "unutulmuş iyon" olarak değerlendirilmesine rağmen magnezyumun son zamanlarda yoğun bakım pratiklerindeki önemi giderek artmaktadır. Yoğun bakım klinisyenleri arasında bu artmış ilginin esas nedenlerinden biri yoğun bakıma (YBÜ) alınan hastalarda hipomagnezeminin yüksek insidansının bildirilmesidir ki, yoğun bakım hastalarının %20 ile 65'inde magnezyum eksikliği rapor edilmiştir (1). Yoğun bakıma giriş magnezyum düzeylerinin morbidite ve mortaliteyle alakalı olduğu gösterilmiştir (2). Bazı klinik çalışmalarda hipomagnezeminin yoğun bakım hastalarında organ disfonksiyonu ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (3). Ne var ki, magnezyum desteğinin ne zaman yararlı olabileceğine dair kritik hastaları tedavi eden klinisyenler için çok az kılavuz bilgi vardır (4).

Bilindiği gibi intravenöz magnezyumun terapötik faydası olduğu görülen birtakım hastalıklar mevcuttur. Son yüzyılın başlangıcından beri parenteral magnezyum tedavisinin geleneksel kullanımı preeklampsi tedavisinde yer almıştır (5). Buna ek olarak magnezyum, perioperatif analjezi (6), postoperatif titreme (7) ve tetanos (8) tedavisinde kullanılır. Magnezyum tedavisinin etkinliği acil servislerde, miyokard enfarktüsü (9), kardiyak ritim bozuklukları (10) ve astım ataklarında (11) önceden beri ve halen çalışılmaktadır. Bu klinik durumlardaki çalışmaların çoğu magnezyum kullanımının faydalı etkilerini göstermiştir ve magnezyumun intravenöz kullanımıyla ilgili kılavuzlarda yan etki riskinin düşüklüğünü vurgulamışlardır. Ne var ki, doz yanıt ilişkisi açısından magnezyumun terapötik etkisi çok net değildir, çünkü total magnezyum konsantrasyonunun, magnezyumun biyolojik aktif halini nasıl yansıttığı konusunda kesin bilgi yoktur. Bu derlemede son derece karışık olan magnezyum fizyolojisi ve metabolizmasını ve aynı zamanda kritik hastalıklarda magnezyum düzeylerinin değerlendirilmesindeki zorlukları incelerken, yoğun bakımda birçok hastalık durumunda hipomagnezemiden bağımsız olarak magnezyumun terapötik kullanımındaki yeni yaklaşımları gözden geçirmeyi hedefledik.

Magnezyum Fizyolojisi ve Klinik Yönleri

Magnezyumun fizyolojik etkileşimlerinin kısaca gözden geçirilmesi gereklidir çünkü bunlar, magnezyumun gerek medikal tedavideki gerekse eksikliği durumunda takviyesindeki terapötik rolünün fizyolojik ve farmakolojik temelini oluşturabilir.

Magnezyum, yüzlerce enzimatik reaksiyonun kofaktörüdür ve nükleotidleri kofaktör olarak kullanan enzimler için önemlidir (12). ATPaz gibi enerji metabolizmasında merkezi önemi olan enzimlerin aktivasyonundaki gerçek kofaktör, serbest nükleotid değil, bir magnezyum kompleksidir. Magnezyum ayrıca, protein ve nükleik asit sentezinde, hücre siklusunda, hücre iskeleti ve mitokondri bütünlüğünde ve maddelerin plazma membranına bağlanmasında gereklidir (12). Bu nedenle magnezyum, sadece substrat oluşumunda aktivatör olarak değil, aynı zamanda membran stabilitesinde de gereklidir.

Magnezyum, iyon transportunu pompalar, taşıyıcılar ve kanallar aracılığı ile düzenler (13). Kalsiyum ve sodyum-potasyum ATPaz (Na+/K+-ATPaz) aktivasyonunun işleyişinde rol oynar. Bu enzim sistemlerinde kofaktör olarak görev alırken, hücre membranından sodyum ve potasyum akışını etkilerler. Magnezyum, kardiyak hücrelerde potasyumun, potasyum kanallarından hücre dışına çıkışını bloke eder. Magnezyumun azalması, potasyumun hücre dışına çıkışına ve depolarizasyonu indükleyerek kardiyak aritmilere yol açar. Ayrıca, magnezyum bozuklukları, sodyum potasyum gradyentini ve transmembran potansiyellerini değiştirerek nöromusküler eksitabilite veya iritabiliteyle sonuçlanabilir.

Magnezyum, membran kanallarında ve hücre içi bölgelerde kalsiyum antagonisti olarak rol alır. Kalsiyum kanallarının magnezyumla etkileşimi, kalsiyumun hücre içine akışına karşı yarışmalı antagonist etki yaratır. Magnezyum, sarkoplazmik kanalda kalsiyum aktivasyonunu baskılayarak, hücre içinde ana kalsiyum deposu olan sarkoplazmik retikulumdan kalsiyumun dışarı çıkışını da sınırlar (14). Bu mekanizmayla magnezyum, hücre içi kalsiyum seviyesini düzenler ve böylelikle düz kas tonusunu etkiler. Düz kas tonusunu düzenlediğinden dolayı, magnezyum eksikliği hipertansiyon, nöromusküler hiperksitabilite, bronşiyal havayolu kasılması, koroner spazm ve nöbetlerden sorumlu tutulmuştur (4).

Magnezyum Metabolizması

Magnezyumun dağılımı, gastrointestinal emilim ve renal salınımında metabolik ve hormonal etkilerle düzenlenir (12). Magnezyumun total vücut deposu ortalama 2000 mEq ve normal serum düzeyi 1,4-2,1 mEq/l'tir (14). Magnezyumun vücuttaki dağılım yüzdesi şöyledir: %53 kemikte, %27 kasta, %19 yumuşak dokuda, %0,5 eritrositlerde ve %0,3 serumda. Serumda mevcut olan hücre dışı magnezyumun %33'ü proteinlere bağlıdır, %12'si anyonlarla birleşik ve %55'i serbest iyonize formda bulunur (14). Diğer katyonlardan farklı olarak magnezyum, ileum ve jejunumdan eşit olarak pasif absorpsiyonla emilir. Son zamanlardaki çalışmalarda barsaklardan aktif transselüler emilimin de olduğu gösterilmiştir. Bu emilim, diyetdeki magnezyum miktarına göre değişir. Magnezyum dengesini düzenleyen diğer önem-

li bir bölge böbreklerdir. Çalışmalarda süzülen magnezyumun yaklaşık %10-20'si proksimal tubulusten pasif paraselüler, %70'i Henle kulpundan pasif paraselüler, %10 kadarı da distal kıvrımlı tubulusten aktif transselüler olarak geri emilirken, sadece %5'lik miktarı idrarla itrah edilir (4). Normal magnezyum seviyelerinde renal tubüler geri emilim en üst düzeydedir, böylece artmış konsantrasyonlar geri emilimi azaltıp ekskresyonu arttıracaktır. Magnezyumdan fakir diyetin, serum konsantrasyonunda değişim olmadan, belirgin artmış geri emilimle sonuçlanacağı gösterilmiştir (14).

Magnezyum homeostazisini sağlamaya yönelik dengeleyici mekanizmalar tam olarak bilinmemekle beraber eski çalışmalar, magnezyum homeostazisinin özel hormonal kontrol ile yapıldığını öne sürmektedir fakat kadaki ve idrardaki magnezyumu kontrol eden endokrin faktörler hakkındaki bilgi, tam değildir. Ne vitamin D, ne de paratiroid hormonun direkt olarak magnezyumun durumunu etkilediği gösterilmiştir (15). Hücre içi ve hücre dışı magnezyum oranında birçok faktör değişime yol açar. Hem iskemi hem de asidoz magnezyumun hücre içi bağlanma bölgelerinden ayrılarak hücre dışına akışını hızlandırır. Yeniden besleme sendromları, insülin kullanımı, glukoz içeren intravenöz solüsyon kullanımı ve amino asit infüzyonları gibi yoğun bakımda sık karşılaşılan durumlar, magnezyumun hücre içine akut göçüne sebep olabilir (16).

Magnezyum Durumunun Değerlendirilmesi

Daha önce belirtildiği gibi erişkin vücudu, yarısından fazlası kemikte ve kalanı kas ve yumuşak dokuda depolanan, 21-28 g (yaklaşık 1 mol) magnezyum içerir (4). Magnezyumun yaklaşık %1'i kan plazmasında ve kırmızı hücrelerde bulunur. Magnezyum durumunu değerlendirmek için ölçtüğümüz serum magnezyum konsantrasyonu total vücut magnezyum içeriğinin sadece %0,3'ünü gösterir (14). Standart serum total magnezyum konsantrasyonu ölçümleri, 1,7-2,3 mg/dl arasındadır ve bu değerler iyonize, proteine bağlı ve kompleks formları içerir (12). Bu nedenle total serum magnezyum ölçümünün, magnezyumun total vücut deposu veya biyolojik aktif iyonize formu hakkında fazla bilgi vermeyeceği kesindir. Total serum magnezyumunun alternatifi, aktif formu olan iyonize serum magnezyum konsantrasyonunun değerlendirilmesidir. Magnezyum için iyon selektif elektrotlardaki son teknolojik gelişmeler, iyonize magnezyumun hızlı tetkikine imkan sağlamıştır (17).

Total serum ve iyonize magnezyum ölçümleri arasındaki uyumsuzluk, tüm çalışmalarda olmasa da bazılarında gösterilmiştir. Bazı klinik çalışmalarda iyonize ve total magnezyum arasında güçlü korelasyon bulunmuştur ki bu da araştırmacıları, total magnezyum düzeyinden iyonize magnezyumun çıkarılabileceği sonucuna yöneltmiştir. Benzer olarak, batın cerrahisi uygulanacak hastalarda se-

rum iyonize ve total magnezyum arasında belirgin korelasyon bulunmuştur (19). Öte yandan, Huijgen ve ark. kritik hastaların %51'inde düşük total magnezyum düzeyi saptarken, bu hastaların %71'inde normal iyonize magnezyum düzeyi rapor etmişlerdir (20). İyonize ve total magnezyum arasında zayıf korelasyon sadece kritik hastalarda değil, aynı zamanda magnezyum durumu araştırılmakta olan hastalarda da gösterilmiştir. Bu çalışmaların, magnezyum durumunun bilinmesi gereken hastalarda serum iyonize magnezyum ölçümünün, total serum magnezyum ölçümünden daha büyük etkiye sahip olduğuna karar vermede çelişkili sonuçları vardır. Şüpheli hipomagnezemi durumlarında, iyonize magnezyum, rutin olarak ölçülen serum total magnezyumuna tercih edilir. Fakat cihazlardaki ölçüm yapan elektrotların iyon seçiciliğiyle ilgili problemlerin ve kalsiyum iyonlarının ölçümleri engellemesinin, iyonize magnezyum tahlilinin korelasyonunu azalttığı öne sürülmektedir (15). İyonize magnezyum tetkiklerinin, rutin olarak kullanılan total serum magnezyum ölçümlerine üstünlüğü gösterilemediğinden, kritik hasta popülasyonunda ileri değerlendirmeler gerekebilir. Eritrosit, mononükleer hücre ve kas magnezyum seviyelerinin ileri tekniklerle ölçümleri, magnezyum durumunu daha doğru olarak değerlendirmede kullanılabilir; fakat bu ölçümlerin serum total magnezyum seviyelerinin ölçümüne üstünlüğü gösterilmemiştir. Normalde mononükleer hücrelerdeki magnezyum seviyesiyle serum ve eritrositlerdeki seviye arasında bir korelasyon yoktur (21). Hücre içi serbest magnezyum ölçümü için manyetik rezonans görüntüleme ve magnezyum duyarlı boyaların kullanıldığı yeni teknikler son zamanlarda tanıtılmıştır, fakat bu metotlar çoğunlukla araştırma aşamasındadır ve klinik uygulaması çok azdır.

Hipomagnezemi riski taşıyan hastaların total vücut magnezyum durumunu değerlendirmede, daha sonraki tutulum yüzdesini ölçmeye dayanan parenteral yükleme testi, yıllardır güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaktadır (1). Verilen dozun %50'den fazlasının tutulması, magnezyum eksikliğini gösterir. Kritik hastalarda renal disfonksiyon yaygın olduğundan, magnezyum yükleme testi yoğun bakım ünitesinde nadiren uygulanır. Hebert ve ark. kritik hastalarda magnezyum yükleme testinin kullanımının fizibilitesini test etmiş ve serum tahlillerini tasdik etmiştir. Bu testi referans metot olarak kullanarak, hem serum total hem de iyonize magnezyum seviyelerinin, renal disfonksiyonu olmayan yoğun bakım hastalarında, magnezyum eksikliği tayininde duyarsız göstergeler olduğunu göstermiştir (22). Fakat yükleme testiyle magnezyum eksikliğini değerlendirmek pratik olmayabilir ve gerekli stabil durum nadiren olduğundan, kritik hastalarda pratik ve güvenilir olmayabilir.

Kritik hastalarda hipomagnezemiye değerlendiren çalışmaların birçoğu, total serum konsantrasyonunu ölçer.

nöz nonkompetitif antagonist şekilde etki ederek nöronları eksitator amino asitlerin sağlığa zararları etkilerinden koruduğu ve böylece sitotoksik beyin ödemi azalttığı iddia edilmektedir (33). Vazospazm tıbbi, cerrahi ve endovasküler tedavilerdeki mevcut gelişmelere rağmen, anevrizmal subaraknoid kanamadan (SAK) sonra nörolojik morbidite ve mortalitenin önemli bir kaynağı olmaya devam etmektedir. Magnezyum sülfat tedavisi obstetrik hastalardaki nörolojik komplikasyonların önlenmesinde hem güvenli hem de etkili bir yöntem olarak gösterilmektedir (34). Beyin hasarı, serebral iskemide ve SAK deneysel modelleri kullanılarak elde edilen kanıtlar magnezyum nöroprotektif ajan olarak bir rolü olabileceğine işaret etmektedir.

Güncel denemeler, magnezyum infüzyonunun SAK olan hastalarda serebral vazospazm olaylarını azalttığını ve sonuçları iyileştirdiğini ileri sürmektedir (35,36). In vitro domuz karotid arteri modeli kullanılarak gerçekleştirilen bir deneysel çalışmada, magnezyum vazospazm olan hastaların beyin omurilik sıvısı (BOS) tarafından ortaya çıkarılan kontraksiyon sonrası tansiyonda doz bağımlı bir düşüş sağlamıştır (37). Diğer bir deneyde, fareler orta serebral arter oklüzyon ve reperfüzyonuna tabi tutulmuştur. Reperfüzyon başlangıcında magnezyum kullanımı, elektro fizyolojik ve nörolojik iyileşmeyi hızlandırarak beyin infarktını azaltmıştır (38). Magnezyumun serebral vazospazmı olan hastalarda oluşabilecek reperfüzyon hasarlarını azalttığı yönündeki hipotezi kontrol etmek için randomize, çift kör, plasebo-kontrollü çok merkezli bir çalışma gerçekleştirilmiştir (35). Yakın zamanda yayınlanan bu çalışmada, araştırmacılar magnezyum sülfat tedavisinin anevrizmal SAK olan hastalarda gecikmiş serebral iskeminin azalma sıklığını incelemişlerdir. Magnezyum, tedavisi gecikmiş serebral iskemide riskini %34 azaltmıştır. Gecikmiş serebral iskemide, magnezyum tedavisi alan hastaların %16'sında ve plasebo tedavisi alan hastaların %24'ünde görülmüştür. Üç ay içinde, magnezyum grubundaki 18 hastada, plasebo grubundaki 6 hastaya kıyasla mükemmel bir sonuç elde edilmiştir. Magnezyumun SAK sonrası serebral vazospazm üzerindeki etkilerini değerlendiren bir diğer randomize klinik çalışmada, araştırmacılar klinik vazospazm olaylarında azalma (%24'e karşılık %54) ve 3 aydan sonra sonuçlarda iyileşme eğilimi belirlemişlerdir (36). SAK sonrası gecikmiş iskemik nörolojik defisit önlenmesine ilişkin olarak magnezyum ve nimodipinin etkilerinin karşılaştırılması, bir klinik çalışmada incelenmiştir (38). Bir diğer klinik çalışmada, magnezyum vazospazm sıklığına herhangi bir etki etmemiş ancak magnezyum kullanımı morbiditeyi ve hastanede kalış süresini azaltmıştır (39).

Literatürde yayınlanan çalışmaların sonuçları anevrizmal SAK sonrası magnezyum ile klinik sonuçlarda iyileşme eğilimi görülse de yakın zamanda rapor edilen büyük

bir klinik çalışmada akut iskemik inmede (IMAGES) magnezyum sülfatın herhangi bir olumlu etkisi tespit edilememiştir (40). Bu çalışmada, hastalar iskemik inmeden sonraki 12 saat içinde magnezyum veya serum fizyolojik almak üzere randomize edilmiştir. Bu çalışmada, yarar sağlanamamasından, gecikmiş tedavi sorumlu tutulmuştur. Bu sonuçlara göre, magnezyumun farklı hasar modellerinde nöroprotektif etkilerini anlamak için zaman, doz ve magnezyum tedavisinin parametrelerini daha iyi kavramamız gerekmektedir. Magnezyumun periferik kullanımının merkezi sinir sistemine nasıl etki ettiği ve ne zaman nöroprotektif etkilerinin ortaya çıkacağı belli değildir.

Deneysel travmatik beyin hasarında beyin hücre içi serbest magnezyum konsantrasyonunda azalma olduğu birçok çalışmada geniş olarak yer bulmuştur (29,41). Bazı araştırmacılar, deneysel sıçan modellerinde travmatik beyin hasarları sonrası serum iyonize magnezyum konsantrasyonunda azalma belirlemiştir. Bu çalışmalarda, magnezyumun tükenmesi hayvanlarda önemli derecede kötü sonuca sebep olmuştur. Travmatik beyin hasarı olan hastalarda serum iyonize magnezyumun düşük konsantrasyonda olduğu görülmüştür (42). Serum iyonize magnezyumdaki azalmanın beyin hasarı derecesi ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Son zamanlarda, farklı yaralanmalar sonrası oluşan ikincil akut beyin hasarı vakalarında periferik magnezyum sülfatın beyin biyoyararlanımı analiz edilmiştir (43). Süregelen hipermagnezemi sürecinde BOS total ve iyonize magnezyum konsantrasyonunu ölçülmüştür. Sistemik magnezyumun iki katı artması döneminde BOS total ve iyonize magnezyum konsantrasyonunda sadece küçük bir artış bulunmuştur. Benzer azami artışlar hem iyonize hem de total BOS magnezyumunda tespit edilerek, toplam BOS magnezyumunun iyonize BOS magnezyumunu temsil ettiği gösterilmiştir. Elimizdeki veriler hangi magnezyum konsantrasyonunun nöroprotektif etki yaratmaya yeterli olacağını göstermemektedir. Nöroprotektif magnezyum konsantrasyonuna ulaşmak için gerekli olan hipermagnezemi seviyesi gelecekteki araştırmalarda incelenmelidir.

Magnezyum ve Sepsis

Sepsis ve septik şok hastalarında hipomagnezemi oldukça sıktır. Pek çok deneysel ve klinik çalışma ile iyonize hipomagnezemi ile sepsis ve septik şok arasında güçlü ilişki gösterilmiştir. Yoğun bakım yatışı süresince sepsis varlığı hipomagnezemi gelişmesi açısından bağımsız risk faktörlerinden biridir. Sepsiste görülen bu magnezyum eksikliğin kötü klinik sonuç ile alakalı olduğu da bildirilmiştir. Son zamanlarda yapılmış klinik bir çalışmada, hastalığın herhangi bir döneminde iyonize hipomagnezemi olan hastalarda ciddi organ disfonksiyonları görüldüğü ve mortalitenin yüksek olduğu gösterilmiştir (3). Magnezyumun sepsisteki önemli rolü immünolojik fonk-

siyonlar üzerindeki etkilerine bağlanabilir. Magnezyum iyonları önemli immünolojik fonksiyonlar için esansiyeldir. Deneysel çalışmalar, magnezyum eksikliğinin septik şoktaki önemli immünomodülatör sonuçlardan sorumlu olduğunu ileri sürmektedir. Salem ve ark. endotoksine bağlı öldürücülüğün magnezyum eksikliği ile ilişkili olduğunu ve magnezyum tedavisinin bu duruma karşı koruyucu olduğunu göstermişlerdir (44). Yazarlar, magnezyum tedavisi uygulanan hayvanların hayatta kalma olasılıklarının artmasını, magnezyuma bağlı immünolojik fonksiyonların iyileşmesine bağlamışlardır. In vitro ve in vivo deneysel kanıtlar magnezyum iyonlarının makrofaj aktivasyonu, adezyonu, bakterisidal aktiviteleri, lenfosit proliferasyonu ve endotoksinin makrofaja bağlanabilme kapasitesi için esansiyel olduğunu desteklemektedir (44). Magnezyum eksikliği olan sepsis modellerinde zamana bağlı dolaşımdaki sitokin konsantrasyonunda önemli artışlar tespit edilmiştir (45).

Magnezyum iyonları, şok durumunda hücre içi öldürücü kalsiyum iyon girişinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Hücre membranında kalsiyum iyon kanallarının magnezyum bağımlı olduğu ve magnezyumun sepsis ilişkili kalsiyum girişinin düzenlenmesinde önemli olduğu ileri sürülmektedir. White ve Hartzell izole edilen miyozitleri farklı magnezyum konsantrasyonlarına maruz bırakmışlar ve düşük magnezyum konsantrasyonunun sarkoplazmik retikulumdan sitozole doğru serbest kalsiyum akışı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (46). Bunu destekleyici şekilde deneysel çalışmalarda endotoksine maruz kalma süresince hipomagnezemide hücre içi kalsiyumun arttığı gösterilmiştir (47). Artmış hücre içi kalsiyum, kalsiyuma hassas nitrik oksit sentaz aktivasyonunun artmasına sebep olabilir. Magnezyum eksikliği olan ratlarda nitrik oksidin aşırı üretimi rapor edilmiştir (48).

Ciddi sepsisli hastalarda ensefalopati semptomları sıklıkla görülür, bu durum "sepsis ile ilişkili deliryum" olarak değiştirilmiştir. Mental statüde akut dalgalanmaların, ki bunlar septik hastalarda sıklıkla görülür, kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte sepsisteki beyin hasarının tam mekanizması hakkında fazla bir şey bilinmemektedir. Çalışmalarda septik ensefalopatide de portosistemik ensefalopatide olduğu gibi kan-beyin bariyerinden plazma ve beynin nötral amino asit transportunda bozulma olabileceği ileri sürülmektedir. Bu süreç kan-beyin bariyerinin yıkımı ile ilgilidir, çünkü sepsis ilişkili deliryumda serebrospinal sıvıda yüksek protein seviyeleri saptanmıştır (49). Kan-beyin bariyerine müdahale edilmesinin sepsis ilişkili deliryumda tedavi edici yöntem olduğu savunulmuştur. İnsüline bağlı hipoglisemi oluşturulan hayvanlarda KBB yıkımına magnezyum sülfatın pozitif etkisi olduğu gösterilmiştir (50). Bunu dikkate alınca sepsis ilişkili beyin disfonksiyonunda magnezyumun etkisi olabileceğini düşündük. Daha

önceki çekal ligasyon-perforasyon modelimizde magnezyumun KBB permeabilitesini ve beyin ödemi azalttığını gösterdik (51). Sepsise bağlı Evans mavisine artmış KBB geçirgenliği, magnezyum ile tedavi edilen ratlarda her iki hemisferde de Evans mavisini tutulumunu önemli derecede azalttığı gösterilmiştir. Buna rağmen magnezyumun KBB'nin bütünlüğünü sağlamadaki faydalı etkisinin mekanizmasını açıklamak kolay değildir. KBB'de geçirgenlik defektine yol açan mediyatör kaskadını magnezyum pek çok yönden etkileyebilir. Hipoglisemi modelinde gösterildiği gibi magnezyum direkt hücre koruyucu etkisi ile de KBB üzerinde etkili olabilmektedir. Magnezyumun beyin bölgesine ulaşmadan önce KBB'ni oluşturan endotel hücreleri ile etkileştiği ve onların aktivasyonunu önlediği düşünülmektedir (50).

Sepsiste magnezyum ile ilişkili verilerin çoğu deneyseldir. Sepsis ve septik şokta magnezyumun klinik sonucu etkileyebileceğini göstermek için klinik veriler ile doğrulanması gerekir. Şimdiki çalışmaların sonuçlarına göre sepsis ve septik şok süresince magnezyumun fizyolojik ve immünolojik etkileri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir; bu da hipomagnezemi önlemek ya da düzeltmek için magnezyum replasmanının klinik sonucu etkileyeceğini desteklemektedir. Sepsiste daha yüksek magnezyum seviyeleri elde etmenin potansiyel faydaları için daha fazla klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tartışma

Hücre içi esas metal katyon olan magnezyum temel hücresel reaksiyonlar için önemli rol oynar. Hem postoperatif dönemde hem de yoğun bakımda sıklıkla hipomagnezemi görüldüğü çalışmalar ile gösterilmiştir ve sıklıkla fark edilmeyen bu durum mortalite ve morbidite artışından sorumludur. Bu nedenle hipomagnezemi tespit edilmeli ve sistematik olarak düzeltilmelidir. Buna rağmen kritik hastalık süresince gerçek magnezyum düzeyini belirlemek problemlidir, serum total magnezyum düzeyi hala kabul edilmiş tek laboratuvar metodudur.

Magnezyum pek çok medikal durumda etkin olarak kullanılan tıbbi tedavidir. Bu bilinen endikasyonu dışında son zamanlarda yapılan çalışmalar ile magnezyum tedavisinin yeni endikasyonları koyulmuştur. Nöroyoğun bakım hastalarında magnezyum tedavisinin sonuçları travma, inme ve subaraknoid kanaması olan hastalarda da kullanımını özendirilmiştir. Magnezyum eksikliğinin ve replasmanının immün düzenleyici etkileri çalışmalara yeni bir alan oluşturarak kolayca elde edilen ve ucuz olan magnezyum tedavisinin sepsis ve septik şokta etkisinin olup olmayacağını belirlemeye yönelik olmuştur. Magnezyumun faydalı olduğu geniş bir klinik spektrum verildiğinde özellikle kritik hastalıklarda bütün problemlerin çözümünde kullanılabileceği ümit edilebilir.

Kaynaklar

1. Ryzen E, Wagers PW, Singer FR, Rude RK. Magnesium deficiency in a medical ICU population. *Crit Care Med* 1985;13:19-21.
2. Rubeiz GJ, Thill-Baharozian M, Hardie D, Carlson RW. Association of hypomagnesemia and mortality in acutely ill medical patients. *Crit Care Med* 1993;21:203-9.
3. Soliman HM, Mercan D, Lobo SS, Mélot C, Vincent JL. Development of ionized hypomagnesemia is associated with higher mortality rates. *Crit Care Med* 2003;31:1082-87.
4. Tong GM, Rude DK. Magnesium deficiency in critical illness. *J Intensive Care Med* 2005;20:3-17.
5. The Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995;345:1455-63.
6. Koinig H, Wallner T, Marhofer P, Andel H, Hörauf K, Mayer N. Magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesth Analg* 1998;87:206-10.
7. Kizilirmak S, Karakaş SE, Akça O, Ozkan T, Yavru A, Pembeci K, et al. Magnesium sulfate stops postanesthetic shivering. *Ann N Y Acad Sci* 1997;813:799-806.
8. Lipman J, James MFM, Erskine J, Plit ML, Eidelman J, Esser JD. Autonomic dysfunction in severe tetanus: magnesium sulfate as an adjunct to deep sedation. *Crit Care Med* 1987;15:987-8.
9. Galoe A, Gradual N. Magnesium and myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:1286-7.
10. England MR, Gordon G, Salem M, Chernow B. Magnesium administration and dysrhythmias after cardiac surgery: A placebo controlled, double-blind, randomized trial. *JAMA* 1992;268:2395-402.
11. Silverman RA, Osborn H, Runge J, Gallagher EJ, Chiang W, Feldman J, et al. IV magnesium sulfate in the treatment of acute severe asthma: a multicenter randomized controlled trial. *Chest* 2002;122:489-97.
12. Saris NEL, Mervaala E, Karppanen H, Kwawaja JA, Lewenstam A. Magnesium: An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta* 2000;294:1-26.
13. Agus ZS, Morad M. Modulation of cardiac ion channels by magnesium. *Annu Rev Physiol* 1991;53:299-307.
14. McLean RM. Magnesium and its therapeutic uses: a review. *Am J Med* 1994;96:63-76.
15. Dubé L, Granry JC. The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review. *Can J Anaesth* 2003;50:732-46.
16. Dacey MJ. Hypomagnesemic disorders. *Crit Care Clin* 2001;17:155-73.
17. Huijgen HJ, Sanders R, Cecco SA, Rehak NN, Sanders GT, Elin RJ. Serum ionized magnesium: comparison of results obtained with three ion-selective analyzers. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:465-70.
18. Koch SM, Warters RD, Mehlhorn U. The simultaneous measurement of ionized and total calcium and ionized and total magnesium in intensive care unit patients. *J Crit Care* 2002;17:203-5.
19. Lanzinger MJ, Morelto EW, Wilderman RF, El-Moalem HE, Tofaletti JG, Moon RE. The relationship between ionized and total serum magnesium concentrations during abdominal surgery. *J Clin Anesth* 2003;15:245-9.
20. Huijgen HJ, Soesan M, Sanders R, Mairuhu WM, Kesecioglu J, Sanders GT. Magnesium levels in critically ill patients. What should we measure? *Am J Clin Pathol* 2000;114:688-95.
21. Altura BM, Altura BT. Role of magnesium in patho-physiological processes and the clinical utility of magnesium ion selective electrodes. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1996;224:211-34.
22. Hébert P, Mehta N, Wang J, Hindmarsh T, Jones G, Cardinal P. Functional magnesium deficiency in critically ill patients identified using a magnesium-loading test. *Crit Care Med* 1997;25:749-55.
23. Schulz-Stübner S, Wettmann S, Reyle-Hahn SM, Rossaint R. Magnesium as a part of balanced general anesthesia with propofol, remifentanyl and mivacurium: a double-blind, randomized prospective study in 50 patients. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:723-9.
24. Telci L, Esen F, Akcora D, Erden T, Canbolat AT, Akpir K. Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anesthetic requirements. *B J Anaesth* 2002;89:594-8.
25. 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, hemodynamic variables and postoperative pain relief in gynecological surgery. *Br J Anaesth* 2006;96:247-52.
26. Ko SH, Lim HR, Kim DCHan YJ, Choe H, Song HS. Magnesium sulfate does not reduce postoperative analgesic requirements. *2001;95:640-6.*
27. Memiş D, Turan A, Karamanlioglu B, Oğuzhan N, Pamukçu Z. Comparison of sufentanil with sufentanil plus magnesium sulphate for sedation in the intensive care unit using bispectral index. *Crit Care* 2003;7:123-8.
28. 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.
29. Vink R. Magnesium and brain trauma. *Magn Trace Elem* 1991;10:1-10.
30. Okiyama K, Smith DH, Gennarelli TA, Simon RP, Leach M, McIntosh TK. The sodium channel blocker and glutamate release inhibitor BW 1003C87 and magnesium attenuate regional cerebral edema following experimental brain injury in the rat. *J Neurochem* 1995;64:802-9.
31. Feldman Z, Gurevitch B, Artru AA, Oppenheim A, Shohami E, Reichenthal E, et al. Effects of magnesium given 1 hour after head trauma on brain edema and neurological outcome. *J Neurosurg* 1996;85:131-7.
32. 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.
33. Choi DW. Ionic dependence of glutamate neurotoxicity. *J Neurosci* 1987;7:369-79.
34. Cotton DB, Janusz CA, Berman RF. Anticonvulsant effects of magnesium sulfate on hippocampal seizures: therapeutic implications in preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1127-34.
35. van den Bergh WM, Algra A, van Kooten F, Dirven CM, van Gijn J, Vermeulen M, et al. Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke* 2005;36:1011-5.
36. Wong GK, Chan MT, Poon WS, Boet R, Gin T. Magnesium therapy within 48 hours of an aneurysmal subarachnoid hemorrhage: neuro-panacea. *Neurol Res* 2006;28:431-5.
37. Pyne GJ, Cadoux-Hudson TA, Clark JF. Magnesium protection against in vitro cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Br J Neurosurg* 2001;15:409-15.
38. Schmid-Elsaesser R, Kunz M, Zausinger S, Prueckner S, Briegel J, Steiger HJ. Intravenous magnesium versus nimodipine in the treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study. *Neurosurgery* 2006;58:1054-65.
39. Prevedello DM, Cordeiro JG, de Moraes AL, Saucedo NS Jr, Chen IB, Araujo JC. Magnesium sulfate: role as possible attenuating factor in vasospasm morbidity. *Surg Neurol* 2006;65:1:14-21.
40. Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S; Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke (IMAGES) Study Investigators. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke Trial): Randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363:439-45.
41. Heath DL, Vink R. Subdural hematoma following traumatic brain injury causes a secondary decline in brain free magnesium concentration. *J Neurotrauma* 2001;18:465-9.
42. Polderman KH, Bloemers FW, Peerdeman SM, Girbes AR. Hypomagnesemia and hypophosphatemia at admission in patients with severe head injury. *Crit Care Med* 2000;28:2022-5.

43. 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.
44. Salem M, Kasinski N, Munoz R, Chernow B. Progressive magnesium deficiency increases mortality from endotoxin challenge: protective effects of acute magnesium replacement. *Crit Care Med* 1995;23:108-18.
45. Weglicki WB, Philips TM, Freedman AM, Cassidy MM, Dickens BF. Magnesium-deficiency elevates circulating levels of inflammatory cytokines and endothelin. *Mol Cell Biochem* 1992;110:169-73.
46. White RE, Hartzell HC. Effects of intracellular free magnesium on calcium current in isolated cardiac myocytes. *Science* 1988;239:778-80.
47. Sayeed MM, Zhu M, Maitra SR. Alterations in cellular calcium and magnesium during circulatory/septic shock. *Magnesium* 1989;8:179-89.
48. Mak IT, Komarov AM, Wagner TL, Stafford RE, Dickens BF, Weglicki WB. Enhanced NO production during Mg deficiency and its role in mediating red blood cell glutathione loss. *Am J Physiol* 1996;271:385-90.
49. Basler T, Meier-Helman A, Brele D, Reinhart K. Amino acid imbalance early in sepsis encephalopathy. *Intensive Care Med* 2002;28:293-8.
50. Kaya M, Küçük M, Kalayci RB, Cimen V, Gürses C, Elmas I, et al. Magnesium sulfate attenuates increased blood brain permeability during insulin-induced hypoglycemia in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2001;79:793-8.
51. Esen F, Erdem T, Aktan D, Orhan M, Kaya M, Eraksoy H, et al. Effect of magnesium sulfate administration on blood-brain barrier in a rat model of intraperitoneal sepsis: a randomized controlled experimental study. *Crit Care* 2005;9:18-23.