

HİPERMAGNEZEMİ

Fatih KUZU, Sevil Uygun İLİKHAN, Taner BAYRAKTAROĞLU

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Zonguldak.

ÖZET

Hipermagnezemi çoğunlukla aşırı Mg alımı ve böbrek fonksiyon bozukluğu kombinasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Teşhisi serum Mg düzeylerinin ölçümü ile konmaktadır. Derecesi ve belirtilerin ciddiyetine göre tedavisi kaçınılmaz bir elektrolit bozukluğudur. Hafif yükseklikte basitçe Mg kaynağının ortadan kaldırılması yeterlidir. Ciddi nöromüsküler ve kardiyovasküler semptomları olanlarda böbrek yetersizliği tablosuna göre hidrasyon, diüretik, diyaliz, hemodiyaliz ve yenidoğanlarda kan değişimi tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır. Ciddi aritmi ve solunum depresyonu gibi hayatı tehdit edici bir tablo varsa kalsiyum ile Mg'a ait etkiler antagonize edilmelidir. Hipermagnezemi yapan medikasyonlar açısından dikkat edilmeli ve hasta eğitimi yapılmalıdır.

GİRİŞ

Magnezyum (Mg), hücre içinde en fazla bulunan ikinci katyondur. Birçok hücrel metabolik yollarda hayati görevleri vardır(1). Deoksiribonukleik asid (DNA) ve protein sentezinde gerekli bir elementtir. Çoğu enzimin fosforilasyonu ve glikoliz gibi birçok biyokimyasal reaksiyonda rol alır. Özellikle paratiroid hormon sentezinde görevi vardır. Hücre içinde adenzin trifosfata (ATP) bağlanarak hücrel biyoenerjiyi kontrol eder. Magnezyum iyonları, ekstraselüler alanda asetil kolin salınımını engelleyerek nörosnaptik iletiyi bloke eder. Adrenal medulladan katekolamin salınımına etkileri vardır. Fizyolojik strese cevapta katekolaminlerin endojen-endokrin bir modülatörüdür (2- 5).

Sağlıklı yetişkinlerde normal serum Mg düzeyi 1,9-2,5 mg/dl (1,6-2,1 mEq/L veya 0,7-0,9 mmol/L) ve serebrospinal sıvı düzeyi 2,0-2,7mg/dl (1,0-1,4 mmol/L) seviyelerindedir (6). Eksikliği oluşmaması için en az 0,3mEq/kg/gün alınması gerekmektedir. Vücutumuzda % 67 kemik yapısında, %31 hücre içi (40mEq/L) ve % 1 kadarı hücre dışında bulunmaktadır (4). Besinlerle alınan magnezyum ileumdan emilirken feçesle ve idrarla atılır. Günlük 300-350 mg veya 15 mmol kadar alınmalıdır. Magnezyum, klorofilin bir komponenti olduğundan bütün yeşil bitkilerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Plazma Mg'un % 30'u proteine bağlı, %70'i artifisiyel membranlardan (%15 kompleks, %55 serbest Mg⁺²) filtre edilebilir durumdadır. Magnezyum konsantrasyonlarının temel ayarlayıcısı böbrektir. Glomeruler filtrasyon hızı 150L/gün ve ultrafiltrasyona geçen miktarı 14mg/L dir. Günlük yaklaşık 2100 mg magnezyum filtrasyon yükü vardır. Normalde filtre edilenin% 97'si böbrek tubullerinden geri emilir ve % 3'ü idrarla atılır. Filtre edilen magmezyumun %25-30'u proksimal tubulden, %60-65'i Henle'nin çıkan kalın kolundan ve %5 distal nefrondan geri emilir (7). Serum düzeyi 2.5 mEq/L üzerine çıktığında Mg ekskresyonu dramatik olarak artış gösterir (8). Böbrekten geri emilim volum genişlemesi, etanol alımı ve diüretik verilmesi (ozmotik, tiazid, loop diüretikleri) ile bozular. Üç tip diüretikten özellikle loop diüretikleri etki yeri itibariyle en çok Mg kaybı yapan diüretiktir (9).

Magnezyum temelde hücre içi bir katyondur. Hücre dışı ortamdaki kısmı total vücut Mg'unun % 1 kadarıdır. Serum total Mg ölçümü hücre içi Mg miktarını yansıtmasa da sık kullanılan testtir. Total Mg ölçümlerinde referans metod "atomik absorbsiyon spektrofotometrisi"dir(6,10). Rutin serum total Mg ölçümlerinde calmagit, metiltimol mavisi, formazon boyası ve magon gibi kolorimetrik yöntemler kullanılmaktadır (11,12,13). İyonize Mg, seçici elektrotla referans elektrodun bir arada bulunduğu

elektrokimyasal bir sistem içerisinde potansiyometrik yöntemle ölçülür (14,15).

Magnezyum metabolizmasını tanımlamada kan Mg lmleri gibi riner Mg lmleri de kullanılabilir. İntravenöz Mg yükleme testleri güvenilir ve oldukça zahmetli testlerdir (16). Bazı durumlarda (spastik kolon, kardiyak cerrahi, iskemik ve hemorajik stroke, eklampsi ve hemodiyaliz gibi) total Mg lmne üstünlüğü olduğu bildirilmektedir (17-22). Ayrıca diyabet ve hipertansiyon gibi klinik tablolarda eritrosit içi ölçümler yapılırken (23,24), lökosit Mg lmleri ile kas biyopsileri dokulara ait total Mg düzeyleri hakkında önemli bilgiler vermektedir. Eritrosit Mg lmleri, oldukça kolay ve güvenilir ölçümler olmasına karşın serum veya lökosit Mg düzeyleri ile iyi bir korelasyon göstermeyebilir (25). Hücre içi veya sitozolik serbest Mg lmleri için fluoresans prob, nükleer manyetik rezonans (NMR) spektrometri, iyon selektif mikroelektrod ve metallokromik indikatör yöntemleri kullanılmaktadır (26). Ancak metallokromik indikatör yönteminde hücre içi kalsiyum, sodyum ve pH sonuçları etkileyebilir (27). Ayrıca zel enstrümanlar gerektirmesi klinikte kullanımlarını kısıtlamaktadır. Magnezyumu dengesini tanımlamaya yönelik varolan birçok testin etkinlikleri birbirinden farklıdır ve amaca yönelik test seçimi önem kazanmaktadır (28).

Hipermagnezemi, serum Mg düzeyinin 2,4mg/dl (>2,1mEq/L) zerinde olmasıdır. Hastanede yatanlarda böbrek yetersizliği ortamında %10-15 oranında görülmektedir. Serum düzeylerine göre hafif (2,4-3,6 mg/dl), orta (3,6-6,0 mg/dl) ve ağır (>6,0mg/dl) olarak derecelendirilmektedir (29) .

HİPERMAGNEZEMİ FİZYOPATOLOJİSİ

Hipermagnezemi, yaygın olmayan bir elektrolit bozukluğudur ve insidansı düşüktür. Böbreklerin tubular geri emilimi azaltarak fazla magnezyumu atması nedeniyle semptomatik hipermagnezemi çok az

görülür(4). Magnezyum fazlalığı santral sinir sistemi, nöromüsküler ve kardiyovasküler sistemleri etkiler. Vazodilatasyona neden olur. Nöromuskuler geçişi 'pre' ve postsnaptik inhibisyonuyla bloke eder. Çoğunlukla böbrek yetersizliği ve tedavi için intravenöz magnezyum verilen hastalarda ortaya çıkar(30). Akut böbrek yetersizliği bulunan hastalarda magnezyum düzeyleri çoğunlukla 2,4-3,6 mg/dl (2-3mEq/L veya 1-1,5 mmol/L) seviyelerindedir. Bunun haricinde aşırı Mg alımı, lityum tedavisi, hipotiroidizm, adrenal yetersizlik (sekonder hipermagnezemi), ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi, iskelet kaslarını tutan neoplaziler, ekstraselluler volüm azalması (diyabetik ketoasidoz gibi), milk alkali sendromu ve depresyon diğer nedenleri oluşturmaktadır(31,32).

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda çoğunlukla hafif hipermagnezemi vardır. Magnezyum içeren vitaminler, antasit ve katartikler gibi preparatların alımı Mg yüksekliğini belirginleştirir. Düzenli diyalize girenlerde serum Mg seviyeleri diyalizat Mg konsantrasyonları ile doğrudan ilişkilidir(9). Akut böbrek yetmezliği bulunanların oligürik fazında hipermagnezemi çoğunlukla görülür. Diüretik fazda serum düzeyleri normalleşir. Özellikle hasta asidotik ise şiddetli hipermagnezemi ortaya çıkabilir.

Magnezyum içeren antasitler, laksatifler(33) ve rektal enemalar gibi ilaçlar çok sık kullanılmaktadır. Tedavi amaçlı Mg içeren ilaçların (34,35) veya katartiklerin alınması(36) sonrası böbrek fonksiyonları normal olanlarda hipermagnezemi gelişebilir. Özellikle infuzyon hesabındaki hatalardan kaynaklanmaktadır. Yüksek içerikte Mg alınmamasına karşın gastrit, kolit ve gastrik dilatasyon gibi bazı gastrointestinal bozukluklarda emilimin artışı hipermagnezemi yapabilir(37,38). Motiliteyi azaltan narkotikler ve antikolinergikler kullanılırken ya da barsak obstruksiyonu ve kronik konstipasyon yapan motilite bozukluklarında magnezyum emilimi artmaktadır. Magnezyumlu preparatları kullananlarda serum magnezyum

düzeylelerini kontrol etmek gerekebilir. Sepsis, şok ve geniş yanıklar gibi aşırı doku yıkımı ile giden böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği durumlarda fosfor ve potasyumun aşırı yüksekliğine hücre içinden dışına fazla miktarda magnezyum geçişi eşlik eder(32).

Eklampsi, astma, 'torsade de pointes' ve diğer kardiyak aritmiler için yüksek dozda magnezyum verildiğinde hipermagnezemi ortaya çıkabilir. Genelde 6 – 8,4mg/dL (5 – 7mEq/L veya 2,5 – 3,5mmol/L) serum Mg konsantrasyonlarına çıkılmaktadır. Eklampsi tedavisi sırasında bu seviyeler aşılabilir ve hipermagnezemi semptomatik olabilir (34,39,40). Özellikle yenidoğanda da ortaya çıktığında nörolojik-davranışsal bozukluklara neden olabilir(41,42,43). Magnezyum içeren fosfor bağlayıcılar son dönem böbrek yetersizliğinde çok kullanılır ve magnezyum seviyelerinde artış yaparlar (44,45). Lityum, etki mekanizması tam açık olmasa da üriner atılımın azaltılmasıyla sonuçlanan bir hipermagnezemi nedenidir.

Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi orta derecede Mg yüksekliğine neden olur(46). Normal paratiroid hormon seviyelerine rağmen belirgin kalsiyum ve Mg sekresyonu düşüklüğü oluşturan otozomal dominant bir bozukluktur. Kalsiyum algılayıcı reseptörde mutasyon nedeniyle kalsiyum ve magnezyumun tutulmasındaki bozukluk Henle kulpunda Mg geri emiliminde artışla sonuçlanır (47).

Hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, süt-alkali sendromu ve teofilin intoksikasyonu serum Mg seviyelerinde orta derecede artışa neden olur(31,32). Kardiyak aritminin engellenmesinde ve subaraknoid kanama tedavisinde magnezyum kullanılması durumunda anlamlı hipermagnezemi tespit edilmemiştir (48,49).

HİPERMAGNEZEMİNİN ETKİLERİ

Hipermagnezemi semptomları, serum Mg seviyeleri 4mg/dl üzerine çıkmadığı sürece görülmeyebilir. Eğer hipokalsemi, hiperkalemi veya üremi eşlik ediyorsa hipermagnezemi semptomları herhangi bir düzeyde olsa da saptanır. En sık prezentasyonu nöromüsküler semptomlardır. Hipermagnezemide voltaj bağımlı kalsiyum kanalları aracılığıyla presinaptik kanallardan kalsiyumun içeri alınması yarışmalı inhibisyonla engellenir. Sonuçta presinaptik asetil kolin salınımı yeterli olmaz ve nöromüsküler transmisyon bloke olur (50). En erken bulgularından birisi derin tendon reflekslerinin zayıflamadır. Orta derecede yükselmiş serum Mg düzeyleri fasyal paresteziye neden olabilir. Eğer 3,5 mEq/L üzeri olursa kas güçsüzlüğü belirginleşir. Sonuçta flaks kas paralizi ve solunum depresyonu kendini apne olarak gösterir. Hipermagnezemi, trombosit adhezyonunu, trombin oluşma zamanı ve pıhtılaşma zamanını etkileyerek pıhtılaşmaya yatkınlığı arttırır. Ayrıca bulantı, kusma ve ciltte kızarıklık şeklinde spesifik olmayan semptomlara da neden olur.

Hipermagnezemi kalp ve sempatik ganglionlarda iletiyi engeller(51). Orta derecede Mg yükseklığı kan basıncında hafif azalma yaparken daha yüksek konsantrasyonlarda şiddetli ve semptomatik hipotansiyona neden olur. Magnezyum kardiyotoksiktir ve yüksek konsantrasyonlarda bradikardi yapabilir. Hücre içi magnezyum belirgin şekilde kardiyak potasyum kanallarının çoğunu bloke eder. Eğer 14mg/dl üzerine çıkarsa komplet kalp bloğu ve kardiyak arrest gözlenebilir (50).

Magnezyum fazlalığı parathormona karşı hedef organ direnci oluşturur. Ayrıca paratiroid hormon sekresyonunda da azalma yapması nedeniyle aşikar hipokalsemi görülür (51). Düz kaslarda paralizi oluşturarak parolitik ileus gelişebilir (37). Erken doğum eylemini önlemek

için verilen magnezyum annede paralitik ileus açısından risk oluşturabilir (52).

HİPERMAGNEZEMİ KLİNİĞİ

Hipermagnezemi çoğunlukla böbrek yetersizliği ve iyatrojenik müdahaleler sonucu ortaya çıkmaktadır. Bunun haricinde diğer nedenler serum Mg düzeylerinde yaptığı artışlar semptomların oluşmasına neden olur. Akut yükselmeler yavaş artışlardan daha fazla semptomatiktir. Magnezyum düzeyleri 4,5 mg/dl üzerine çıktığında bulantı, kusma, cilt kızarıklığı, güçsüzlük ve baş dönmesi yakınmaları gözlenir. Daha yüksek Mg seviyeleri bilinç, solunum depresyonu ve kardiyak arrest ile sonuçlanabilmektedir. Klinik belirtiler serum Mg yüksekliğine göre değişiklikler göstermektedir (29, 53)(Tablo 1).

Tablo 1: Serum magnezyum seviyelerine göre klinik belirtiler.

Serum Mg seviyeleri	Klinik Belirtiler
4,8 – 7,2 mg/dl (4-6 mEq/L veya 2-3 mmol/L)	Bulantı, kusma, ciltte kızarıklık, başağrısı, letarji, Derin tendon reflekslerinde azalma
7,2 – 12,0 mg/dl (6-10 mEq/L veya 3-5 mmol/L)	Kas güçsüzlüğü Somnolans Hipokalsemi Hipotansiyon Bradikardi Derin tendon refleks kaybı Vazodilatasyon Aritmi; Elektrokardiyografide QT süresinde uzama, atrial fibrilasyon, intraventriküler ileti

gecikmesi

>12,0 mg/dl (>10 mEq/L veya >5 mmol/L)	Flaks iskelet kası paralizisi Asistoli, Kalpte blok Ventilasyon yetersizliği Stupor veya koma Ölüm
Herhangi bir yükseklik	Trombin formasyonunda gecikme Trombosit adhezyonunda artış

HİPERMAGNEZEMİ TANISI VE AYIRICI TANISI

Ayırıcı tanıda adrenal yetersizliği, adrenal kriz, hiperkalsemi, hiperkalemi, hipoparatiroidizm, hipotiroidizm, miksödem koması, akut böbrek yetersizliği, kronik böbrek yetersizliği, diyaliz komplikasyonları, rabdomyolizis, lityum toksitesi dikkatle gözden geçirilmelidir (29, 53). Hastalara ait potasyum, magnezyum ve kalsiyum seviyeleri kontrol edilmelidir. Hiperkalemi ve hiperkalsemi sıklıkla birlikte saptanmaktadır. İyonize kalsiyum seviyeleri ölçülebilmektedir. Magnezyum infuzyonu yapılırken serum Mg düzeyleri ile izlenmelidir. Magnezyum seviyelerindeki yükseklik çoğunlukla izole bir elektrolit bozukluğu değildir. Kreatinin klerensi 30mL/dk altına indiğinde serum Mg seviyelerinde artış olur. Böbreğin Mg ekskresyon yeteneğini değerlendirmek için fonksiyon testleri , kan üre nitrojeni, kreatinin seviyeleri ve kreatinin klerensi tespit edilmelidir. Rabdomyoliz şüphesi bulunduğunda serum kreatinin fosfokinaz (CPK) ve idrar myoglobin seviyeleri ölçülmelidir. Solunumsal asidozu dışlamak için arter kaz gazları ölçülmelidir. Hipermagnezminin nadir nedenlerinden hipotiroidizm tanısı koymak için tiroid fonksiyon testleri çalışılmalıdır. Ayrıca elektrokardiyografi bulguları hiperkalemi gibi elektrolit

bozukluğunu gösterebilir. Kardiyak monitor ve EKG PR uzaması veya intraventriküler ileti gecikmesi ile diğer spesifik olmayan bulguları gösterebilir(29, 53).

HİPERMAGNEZEMİ TEDAVİSİ VE İZLEMİ

Semptomatik hipermagnezemi vakalarının çoğu önlenabilir. Böbrek yetersizlikli hastalarda magnezyum içeren ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır. Herhangi bir nedenle parenteral magnezyum alacaklarda dikkatli olunmalı ve sık takip yapılmalıdır. Böbrek fonksiyonu normale magnezyum tedavisinin kesilmesi serum düzeylerini normalleştirecektir. Böbrek yetersizlikli bir hastada diyaliz şartları sağlanmalıdır. Böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda periton veya hemodiyaliz plazma Mg düzeylerini normalleştirmede en etkin yöntemlerdir. Semptomlar şiddetli ise yoğun bakımda izlem ve tedavi yapılmalıdır. Hipermagnezemili bir hastada böbrek yetersizliği, şiddetli semptomatik hipermagnezemi ($>8\text{mEq/L}$), herhangi bir yükseklikte ağır kardiyovasküler ve nöromusküler semptomlar mevcutsa diyaliz yapılmalıdır (29,53). Yüksek debili hemodiyaliz 3-4 saatte toksik olmayan sınırlara getirir. Yeni doğan hipermagnezemilerinde kan değişimi en etkili yöntemdir. Diyaliz şartları en az bir saatte hazırlanacağından magnezyumun toksik etkilerini, ciddi semptomları çabuk geri çevirmek gerekmektedir. Hastanın temel yaşam desteği (ABC) değerlendirilir ve stabilize edilir. Gerekirse entübe edilir. Hipotansiyon varsa hemodinamisi gerekli sıvılarla düzeltilir. İntravenöz sıvılar (normal izotonik salin veya laktatlı ringer solusyonu) ekstrasellüler Mg'ü dilusyona uğratır. Sıvılar diüretikle (furosemid) birlikte verilerek magnezyumun böbrekler tarafından atılmasını sağlar (29,53,54).

Hipermagnezemi biliniyorsa ileri kardiyak yaşam desteği (ACL) uygulanırken aritmi oluşması engellenmelidir veya varsa aritmi düzeltilmelidir. Magnezyum antagonisti olarak intravenöz kalsiyum kullanılır. Aritmi ve şiddetli solunum depresyonu varsa olağan doz 5-10

dakikada verilen 100-200 mg elemental kalsiyumdur (29,53). Magnezyumun nöromüsküler ve kardiyovasküler etkilerini antagonize eder. Kalsiyum glukonatin % 10 solusyonu 100mg/ml'dir ve 9 mg/ml (0,46 mEq/mL) elemental kalsiyum içerir Bir ampul (10ml) içerisinde 93 mg elemental kalsiyum vardır. Magnezyum seviyeleri normalleştğinde klinik belirtiler kaybolacaktır. Hipermagnezemi yapan medikasyonlardan kaçınılması yönünde hastaya eğitim verilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1.Soave PM, Conti G, Costa R, Arcangeli A. Magnesium and anaesthesia. *Curr Drug Targets*. 2009;10(8):734-43.
- 2.Reinhart RA. Magnesium metabolism. *Arch Int Med*. 1988;148:2415-2420.
- 3.Musso CG. Magnesium metabolism in health and disease. *Int Urol Nephrol*. 2009;41(2):357-62.
- 4.Kaze Folefack F, Stoermann Chopard C. [Magnesium metabolism disturbances]. *Rev Med Suisse*. 2007;3(101):605-6, 608, 610-1.
- 5.Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care* 2008;35(2):215-37, v-vi.
- 6.Henry JB. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, 19th ed. Philadelphia; W.B.Saunders Company 1996, p197-8.
- 7.Quamme GA. Control of magnesium transport in the thick ascending limb. *Am J Physiol*. 1989;256(2 Pt 2):F197-210.
- 8.Konrad M, Schlingmann KP, Gudermann T. Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: F599-F605.

9. Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C, Garcia-Perez J. Clinical implications of disordered magnesium homeostasis in chronic renal failure and dialysis. *Semin Dial* 2009; 22(1):37-44.
10. Elin RJ. Determination of Serum Magnesium Concentration by Clinical Laboratories. *Magn Trace Elem* 1991; 10: 60-6.
11. Henry RJ, Cannon DC, Winkelman JW. Clinical chemistry principles and techniques, ed 2, New York, Harper & Row Publishers, Inc, 1974.
12. Gindler EM, Heth DA. Colorimetric determination with bound "Calmagite" of magnesium in human blood serum. *Clin Chem* 1971; 17: 663.
13. Hulanicki A. Magnesium: chemical properties and methods of determination. *Clin Chem Enzym Commun* 1993; 5: 135-42.
14. Saris NL, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium An Update on Physiological, Clinical and Analytical Aspect. *Clinica Chimica Acta* 2000; 294:1-26.
15. Malinowska E, Meyerhoff M. Potentiometric response of magnesium selective membrane electrode in the presence of nonionic surfactants. *Anal Chim Acta* 1999; 382: 265-75.
16. Cohen I, Laor A. Correlation between bone magnesium concentration and magnesium retention in the intravenous magnesium load test. *Magn Res* 1990; 3: 271-4.
17. Maj-Zurawska M, Hulanicki A, Drygieniec D et al. Ionized and total magnesium level in blood serum and plasma of healthy and ill adults. *Electroanalysis* 1993; 5: 713-7.
18. Kulpmann WR, Rademacher E, Bornscheuer B. Ionized magnesium concentration during liver transplantation, resection of the liver and cardiac surgery. *Scand J Clin Lab Invest* 1996; 56(224): 235-43.

19.Altura BM, Altura BT. Magnesium in cardiovascular biology. *Sci Am Sci Med* 1995; 2: 28-37.

20.Altura BT, Memon ZI, Zhang A et al. Low levels of serum ionized magnesium are found in patients early after stroke which result in rapid elevation in cytosolic free calcium and spasm in cerebral vascular muscle cells. *Neurosci Lett* 1997; 230: 37-40.

21.Handwerker SM, Altura BT, Altura BM. Ionized magnesium and potassium levels in pregnant women with preeclampsia and eclampsia. *J Reprod Med* 1995; 40: 201-8.

22.Huijgen HJ, Sanders R, Van Olden RW, Klous MG, Gaffar FR, Sanders GT. Intracellular and extracellular blood magnesium fraction in hemodialysis patients; is the ionized fraction a measure of magnesium excess? *Clin Chem* 1998; 44: 639-48.36-41.

23.Sayarlıođlu M, Bayraktarođlu T, Trablus S, Aras Ő, Sayarlıođlu H, Bahtiyar İ. Hipertansif olan ve olmayan tip 2 diabetes mellitus'lu (NIDDM) hastalarda intraeritrositer magnezyum dűzeyi. *Tűrkiye Tıp Dergisi*, 1999;**6**:24-28.

24.Sayarlıođlu M, Bayraktarođlu T, Aras Ő, Trablus S Sayarlıođlu H, Bahtiyar İ. Tip 2 diabetes mellitus'ta (NIDDM) intraeritrositer magnezyum dűzeyi ve glisemi regulasyonu ile iliŐkisi. *Tűrk Diabet Yıllıđı* 1999;272-277.

25.Elin RJ. Magnesium metabolism in health and disease. *Dis Mon* 1988; 34:165-218.

26.Saris NL, Mervaala E, Karppanen H, et al. Magnesium An Update on Physiological, Clinical and Analytical Aspect. *Clinica Chimica Acta* 2000; 294:1-26.

27.Romani AM, Scarpa A. Regulation of cell magnesium. *Arch Biochem Biophys* 1992; 298: 1-12.

28.Özgürtaş T, Kutluay T. Magnezyum metabolizması ve ölçümü. *T Klin Tıp Bilimleri* 2002;22:530-534.

29.Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği, Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu. Hipermagnezemi. Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Galenos Yayınevi, Özgün Ofset Tic. Ltd. Şti. 2012, 1.Baskı, 86-88.

30.Guillaume T, Krzesinski JM. [Management of serum magnesium abnormalities]. *Rev Med Liege* 2003;58(7-8):465-7.

31.Drueke TB, Lacour B. Disorders of calcium, phosphate and magnesium metabolism. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Mosby; 2007:137-8.

32.Bringhurst FR, Demay MB, Krane SM, et al. Bone and mineral metabolism in health and disease/hypermagnesemia. In: Kasper DL, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005:2245.

33.Corbi G, Acanfora D, Iannuzzi GL, et al. Hypermagnesemia predicts mortality in elderly with congestive heart disease: relationship with laxative and antacid use. *Rejuvenation Res*. 2008;11(1):129-38.

34.Swain R, Kaplan-Machlis B. Magnesium for the next millennium. *South Med J* 1999; 92(11): 1040-7.

35.So M, Ito H, Sobue K, et al. Circulatory collapse caused by unnoticed hypermagnesemia in a hospitalized patient. *J Anesth* 2007;21(2):273-6.

36.Woodard JA, Shannon M, Lacouture PG, et al. Serum magnesium concentrations after repetitive magnesium cathartic administration. *Am J Emerg Med* 1990;8(4):297-300.

37.Clark BA, Brown RS. Unsuspected morbid hypermagnesemia in elderly patients. *Am J Nephrol* 1992;12(5):336-43.

38.Leong DP, Kleinig TJ, Kimber TE, Bardy PG. Severe hypermagnesaemia related to laxative use in acute gastrointestinal graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(1):71-2.

39.Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 10 1995;345(8963):1455-63.

40.Toyoshima K, Momma K, Nakanishi T. Fetal reversed constrictive effect of indomethacin and postnatal delayed closure of the ductus arteriosus following administration of transplacental magnesium sulfate in rats. *Neonatology* 2009;96(2):125-131.

41.Donovan EF, Tsang RC, Steichen JJ, et al. Neonatal hypermagnesemia: effect on parathyroid hormone and calcium homeostasis. *J Pediatr.* 1980;96(2):305-10.

42.Hyun HS, Choi HS, Kim JK, Ahn SY, Yoo HS, Kim ES, et al. Idiopathic severe hypermagnesemia in an extremely low birth weight infant on the first day of life. *Korean J Pediatr* 2011;54(7):310-2.

43.Rasch DK, Huber PA, Richardson CJ, et al. Neurobehavioral effects of neonatal hypermagnesemia. *J Pediatr* 1982;100(2):272-6.

44,.Tzanakis IP, Papadaki AN, Wei M, et al. Magnesium carbonate for phosphate control in patients on hemodialysis. A randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol* 2008;40(1):193-201.

45.Wyskida K, Witkowicz J, Chudek J, Wiecek A. Daily magnesium intake and hypermagnesemia in hemodialysis patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2012;22(1):19-26.

46.Law WM Jr, Heath H 3rd. Familial benign hypercalcemia (hypocalciuric hypercalcemia). Clinical and pathogenetic studies in 21 families. *Ann Intern Med* 1985;102(4):511-9.

47.Pearce SH, Trump D, Wooding C, et al. Calcium-sensing receptor mutations in familial benign hypercalcemia and neonatal hyperparathyroidism. *J Clin Invest* 1995;96(6):2683-92.

48.Schmid-Elsaesser R, Kunz M, Zausinger S, et al. Intravenous magnesium versus nimodipine in the treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study. *Neurosurgery* 2006;58(6):1054-65; discussion 1054-65.

49.Arango MF, Mejia-Mantilla JH. Magnesium for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005400.

50,Agus ZS, Morad M. Modulation of cardiac ion channels by magnesium. *Annu Rev Physiol.* 1991;53:299-307.

51.Cholst IN, Steinberg SF, Tropper PJ, et al. The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. *N Engl J Med* 1984;310(19):1221-5.

52.Cruikshank DP, Pitkin RM, Reynolds WA, et al. Effects of magnesium sulfate treatment on perinatal calcium metabolism. I. Maternal and fetal responses. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134(3): 243-9.

53. Agus ZS Causes and treatment of hypermagnesemia. Section ed:Goldfarb S. UpToDate 2011.

54. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg M. Hormones and disorders of mineral metabolism. In Williams Textbook of Endocrinology. Eds. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Chapter 27, 11th ed. Saunders, Philadelphia 2008;1203-68.