

Magnezyum ve Kardiyolojide Kullanımı

MAGNESIUM AND USE IN CARDIOLOGY: REVIEW

Dr. Özcan ÖZDEMİR,^a Dr. Ömer ALYAN,^a Dr. Mustafa SOYLU,^a
Dr. Hatice ŞAŞMAZ,^a Dr. Şule KORKMAZ^a

^aKardiyoloji Kliniği, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, ANKARA

Özet

Magnezyum hücre içindeki en sık ikinci katyondur ve 300'ün üzerinde farklı enzimin aktivitesinde önemli rol oynar. Bu nedenle kardiyolojide gerek aritmilerin tedavisi ve önlenmesi gerekse iskemik kalp hastalıklarında uzun yıllardır kullanılmaktadır. Koroner arter hastalarında, özellikle akut miyokard infarktüsünde, sistemik vazodilatasyon, koroner dilatasyon, antitrombositler etkileri, reperfüzyon hasarı ve serbest radikal üretimi üzerine etkileri ve antiaritmik özellikleri nedeniyle kullanılmıştır. Ancak bu konuda yapılan pek çok çalışmada çelişkili sonuçlar ortaya konulmuştur. Son dönemde yapılan büyük çalışmalarda magnezyumun akut miyokard infarktüsünde mortalite ve ventriküler aritmilere olumlu bir etkisi saptanamamıştır. Bu yazıda olası pek çok yararlı etkisi olan magnezyumun kardiyolojideki kullanım alanları üzerinde durulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Magnezyum, miyokard infarktüsü

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:551-559

Abstract

Magnesium is the second most common intracellular cation and plays an important role in the activities of more than 300 enzymes. Thus, magnesium is used in cardiology for both prevention and treatment of arrhythmias and ischemic heart disease. In the patients with coronary heart disease, especially during acute myocardial infarction, it has been used for systemic vasodilation, coronary dilatation, anti-thrombotic effects as well as beneficial effects on reperfusion injury and free radical oxygen production. However, there are many controversial results in the previous studies about the use of magnesium in acute myocardial infarction. Recent large studies did not show any beneficial effect of magnesium on mortality and ventricular arrhythmias during acute myocardial infarction. In this paper, use of magnesium with useful properties in cardiology is pointed.

Key Words: Magnesium, myocardial infarction

Magnezyum (Mg) vücutta en fazla bulunan 4., hücre içinde en fazla bulunan 2. katyondur ve 300'ün üzerinde farklı enzimin aktivitesinde önemli rol oynar.¹ Vücutta ortalama 1000 mmol Mg bulunur ve bunun yalnızca %1'i hücre dışında yer alır. Normal serum Mg'i 0.7-1.1 mmol/L (1.4-2.1 mEq/L)'dir. Vücuttaki total Mg'in %35'i kemikte, %27'si kaslarda, %19'u yumuşak dokularda, %0.5'i eritrositlerde ve %0.3'ü serumda bulunmaktadır. Serumdaki Mg'in %33'ü proteinlere bağlı, %55'i ise serbesttir. Gastrointestinal yoldan diyetle alınan Mg'in emi-

limi değişkendir. Düşük Mg içeren diyetler alındığında emilim %79 iken bu oran normal Mg içeren bir diyet alındığında %42'dir. Mg gastrointestinal sistemde ileum ve jejunumda eşit olarak emilse de, daha fazla jejunal emilim vitamin D bağımlıdır. Böbrekler Mg dengesinin sağlanmasında temel organdır. Glomerüllerden süzülen Mg'in %20-30'u proksimal tübüllerden, %65'i ise Henle kulpundan emilmektedir.

Serum Mg düzeyi her zaman toplam vücut deposunu göstermez. Bu nedenle Mg düşüklüğünün tanısı oldukça zordur. Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların %65'inde, genel hasta popülasyonunun %11'inde Mg eksikliği saptanmıştır.^{2,3} Mg eksikliğinin başlıca nedenleri; ilaçlar (Amfoterisin B, Sisplatin, Siklosporin, Digoksin, Etanol, Gentamisin, Diüretikler 'özellikle loop diüretikleri'), pentamidin, malnutrisyon, alkolizm, hipokalemi ve hipokalsemi gibi elektrolit bozuklukları ve diabetes

Geliş Tarihi/Received: 07.05.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 20.05.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Özcan ÖZDEMİR
Umut Mah. Serhat Sok. 23/20
06670, Küçüksat, ANKARA
mendikan@yahoo.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

mellitustur. Mg preeklampsi ve eklampsi, astım ve alkol bırakılması gibi durumlarda da tedavi amaçlı kullanılmaktadır.⁴⁻⁶ İntravenöz magnezyum sülfat (MgSO₄) 1930'lu yıllardan günümüze kadar kardiyolojide farklı taşiaritmilerin tedavisinde kullanılmıştır.

Aritmilerde Kullanımı

Mg'in aritmilerin sonlandırılmasındaki etkisinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Kalp hücrelerinde yer alan Na⁺/K⁺-ATPaz enzimi hücre zarında Na ve K gradiyentlerinin korunmasında temel rol oynar ve bu enzimin normal işlevini sürdürebilmesi için Mg'ye ihtiyaç vardır.⁷ Mg'in yokluğunda Na⁺/K⁺-ATPaz enzimi normal işlevini yapamaz, bunun sonucu olarak hücre içinde Na birikir ve hücre içi K kaybı olur. Böylelikle Mg, K akımlarını etkileyerek hücrede elektriksel denge-sizliğe neden olur.⁸

Hücre zarındaki kalsiyum (Ca) gradiyenti kısmen Mg bağımlı Ca-ATPaz tarafından sağlanır. Mg hücre zarındaki Ca akımları ile etkileşerek hem reseptör bağımlı hem de voltaj bağımlı Ca kanallarını bloke edebilir.⁷ Bu Mg'in fizyolojik Ca bloker doğası olarak adlandırılır.⁹ Parenteral Mg uygulaması atriyoventriküler (AV) düğümdeki ileti süresini uzatır, AV düğümün refrakterliğini artırır, EKG'deki PR intervalinde uzamaya yol açar.¹⁰ Bu etki Mg'in bazı atriyal aritmilerdeki olumlu etkilerini açıklayabilir. Ayrıca Mg tedavisinin erken ard depolarizasyonları ve "Torsades de Pointes (TdP)"i baskıladığı, ancak QT mesafesinde uzamaya yol açmadığı gösterilmiştir (Tablo 1).¹¹

Torsades de pointes:

Mg'in en önemli endikasyonu TdP'dir. TdP; kalp hızıyla değişen Q, R ve S dalgalarında polimorfizm, izoelektrik hat etrafında dolaşan QRS kompleksleriyle karakterize bir aritmi olup klas Ia ve III antiaritmikler, idiyopatik uzun QT sendromu, yavaş hızlı ritimler, elektrolit dengesizliklerine bağlı olabilen QT uzamasıyla birliktelik gösterir.¹² Daha önceleri tedavide isoproterenol infüzyonu veya kardiyak pacing ile kalp hızı artırılarak QT mesafesinin kısaltılması amaçlanmıştır.¹³ 1984 yılında Tzivoni ve ark. TdP gelişen 3

Tablo 1. İntravenöz MgSO₄ ile baskılanabilen aritmiler.

Kanıtlanmış Yararlılık

Torsades de pointes
Digoksin intoksikasyonuna bağlı aritmiler

Muhtemel Yararlılık

Multifokal atriyal taşikardi
Re-entran supraventriküler taşikardiler
Atriyal fibrilasyon

DeneySEL yararlılık

Monomorfik ventriküler taşikardi

Yararsız

Akut miyokard infarktüsü sonrası
Kardiyak arrest

hastanın tedavisinde MgSO₄ kullanımını ilk kez bildirmişlerdir.¹⁴ Her 3 hastada da TdP antiaritmik tedaviye bağlı gelişmişti. Hastaların QT aralıkları uzamış (0.56-0.70 sn) ve Mg düzeyleri tedavi öncesi normal bulunmuştu. 8 mmol MgSO₄'ün IV bolus olarak uygulanması sonrası her 3 hastada da aritminin derhal sonlandığı ve tekrarlamadığı görülmüştü. Daha sonraları Perticone, Toivonen ve ark. Mg ile başarılı şekilde tedavi edilmiş TdP hasta serilerini yayınlamışlardır.^{15,16} Bu çalışmalarda hastaların hiç birisinde başlangıçta Mg eksikliği saptanmamıştı. Bu nedenle Mg'in bu antiaritmik etkinliği eksikliğin replasmanına bağlanamaz.¹⁷ Günümüzde TdP tedavisinde MgSO₄ "American Heart Association (AHA)" ve "Advanced Cardiac Life Support (ACLS)" kılavuzlarında ilk sırada yer almaktadır.¹⁸

Re-entran supraventriküler taşikardi (SVT):

Elektrofizyolojik çalışmalarda Mg'in en güçlü etkisinin nodal ileti sisteminde olduğu görülmüş olduğundan SVT'lerin tedavisinde denenmesi sürpriz olmamıştır. Wesley ve ark. serum Mg düzeyleri normal 10 SVT'li hastaya IV 8 mmol MgSO₄ vermişler ve hastaların 10'unda da taşikardinin bolus sırasında sonlandığını görmüşlerdir.¹⁹ Aritmi sonlanmadan hemen önce atrio-His demet aralığında uzamaya bağlı taşikardi siklus uzunluğunda artma saptanmıştır. Sagar ve ark. ise hastaların yalnızca %12'sinde sinüs ritminin sağlanabildiğini bildirmişlerdir.²⁰ Adenozin ile Mg'in karşılaştırıldığı çalış-

mada ise adenozinin taşikardiyi sonlandırmada Mg'den çok daha etkili olduğu (%100 ve %43) bulunmuştur.²¹ Günümüzde SVT'lerin tedavisinde ancak adenozinin etkisiz olduğu ve diğer ilaçların kontraendike olduğu durumlarda Mg uygulamasının yeri olduğu belirtilmektedir.

Multifokal Atriyal Taşikardi

Multifokal atriyal taşikardi genellikle solunum yetmezliğine bağlı gelişen atriyum hızının 100 atım/dk.'nın üzerinde olduğu, 2'den fazla anormal P dalga morfolojisinin varlığı ile karakterize bir taşiaritmidir. Multifokal atriyal taşiaritmi saptanan 8 hastanın 7'sinde MgSO₄ ve potasyum verilmesiyle sinüs ritmi sağlandığı bildirilmiştir.²²

Atriyal Fibrilasyon (AF) ve Flutter

Mg eksikliğinin AF ve atriyal flutter ile ilişkili olabileceği ve Mg replasmanının ritm kontrolü sağlayabileceği öne sürülmüş ve bu konuda pek çok çalışma yapılmıştır. AV düğümdeki iletinin yavaşlaması, Mg'in AF tedavisindeki muhtemel rolünü açıklamaktadır. Bir çalışmada IV Mg ve verapamil karşılaştırılmış ve Mg'in hastaların %58'inde ilk 4 saatte sinüs ritmini sağladığı ve verapamil kadar etkili olduğu gösterilmiştir.²³ Yine benzer bir çalışmada sustained SVT'lerin sinüs ritmine çevrilmesinde Mg tedavisinin amiodaron kadar etkili olduğu bulunmuştur.²⁴ Brodsky ve ark. ise Mg ve digoksin tedavisinin yalnız digoksin tedavisine ritm kontrolü açısından bir üstünlüğü olmadığını ancak daha iyi hız kontrolünü sağladığını bildirmişlerdir.²⁵ Semptomatik AF'li hastaların %20'sinde serum Mg düzeyleri düşük bulunmuş ve bu hastalarda hız kontrolü için normalin 2 katı digoksin dozuna ihtiyaç duyulduğu görülmüştür.²⁶ Persistan AF saptanan ve kardiyoversiyon ile sinüs ritmi sağlanan hastalarda oral Mg tedavisinin veya sotalol tedavisine ek olarak Mg verilmesinin AF rekürrensini azaltmadığı gösterilmiştir.²⁷ Ancak Mg tedavisinin etkinliğine dair verilerin bulunmasına karşın var olan alternatif tedaviler sebebiyle ilk seçenek değildir.

Ventriküler Taşikardi (VT)

TdP tedavisinde Mg tedavisinin yeri genel olarak kabul edilse de Mg'in monomorfik VT tedavi-

sindeki rolü tartışmalıdır. Dyckner ve Wester diüretik kullanan hastalarda serum Mg ve K düzeylerindeki azalmanın sonucunda Na-K pompasının işlevinde bozukluk ortaya çıkacağı ve hücre içinde biriken potasyumun istirahat membran potansiyelinde daha az negatif değerlere neden olacağı, böylelikle de hücrenin daha kolay depolarize olacağını göstermişlerdir.²⁸ Deneysel çalışmalarda Mg verilmesinin ventriküler fibrilasyon (VF) ve ekstrasistol eşiğini yükselttiği görülmüştür.²⁹ Iseri ve ark. lidokain ve bretilyum gibi antiaritmiklere ve K replasmanına cevap vermeyen ventriküler aritmilerde Mg'in, serum Mg düzeyleri normal bile olsa, etkili bir tedavi olduğunu gözlemlemişlerdir.³⁰ Allen ve ark. hemodinamik bozukluğa yol açmayan, lidokaine cevap vermeyen monomorfik VT'li 11 hastaya 8 mmol bolus ve saatte 4-8 mmol olacak şekilde 5-10 saatlik infüzyon şeklinde MgSO₄ uygulamışlar ve hastaların 6'sında 10 dk. içinde sinüs ritminin sağlandığını bildirmişlerdir.³¹ Tedaviye yanıt alınan hastaların ancak 2'sinde serum Mg düzeyleri düşük bulunmuştur. Ancak bu çalışmanın aksine, elektrofizyolojik çalışma sırasında sürekli monomorfik VT uyarılan 11 hastaya 8-20 mmol Mg uygulanmış ve hastaların sadece 1'inde VT baskılanmıştır.³² Thel ve ark. ise hastane içinde kardiyak arrest gelişen hastalara Mg verilmesinin herhangi bir olumlu etkisinin olmadığını göstermişlerdir.³³ Bu nedenle Mg'in kardiyak arrest'te TdP tedavisi dışında yeri yoktur. Daha da önemlisi Mg resussitasyon sırasında koroner perfüzyon basıncını düşürür ve teorik olarak istenmeyen yan etkilere yol açabilir. Bu konuda yeterli veri bulunmamasına karşın AHA'nın ACLS kılavuzları ciddi refrakter VF ve VT durumlarında Mg desteğini önermektedir.¹⁸

Digoksin intoksikasyonuna bağlı aritmiler

Dijital toksisitesine bağlı ciddi ventriküler aritmiler dahil pek çok ritm bozukluğu ortaya çıkabilir. Digoksin Na⁺/K⁺-ATPaz enzimini inaktive eder. Aşırı dozlarda alınan digoksin ise bu enzimin ciddi bir şekilde baskılanmasına yol açarak hücre içindeki potasyumun hücre dışına çıkmasına neden olur ve hiperkalemi ortaya çıkar. Mg bu enzimin aktivitesini artırır ve digoksin ile zıt yönde etkileşir.³⁴

Mg 1935 yılından bugüne digoksin intoksikasyonunda kullanılmaktadır. Hipomagnezemi digoksin toksisitesinin etkilerini artırır, ancak Mg serum düzeyi normal olsa bile tedavide etkilidir. Cohen ve Kitzes digoksinle ilgili aritmilerin, ilaç düzeyi terapötik sınırlarda olsa bile ortaya çıkabileceğini ve bu hastaların büyük bir kısmında serum düzeyleri normal olsa da hücre içi Mg düzeylerinin düşük olduğunu göstermişlerdir.³⁵

İskemik Kalp Hastalığında Kullanımı

Akut miyokardiyal infarktüs (Mİ)'li hastalarda serum Mg düzeyinde akut bir düşme olduğu ve Mg düzeylerinin 5-12 günde normale döndüğü Abraham ve ark. tarafından bildirilmiştir.³⁶ Ancak erken dönemde ventriküler aritmi gelişen ve gelişmeyen hastalarda serum Mg düzeyleri arasında fark bulunamamıştır. Hipomagnezeminin taşiaritmiler için bir predispozan faktör olduğu kabul edilse de, bu ilişkiyi net olarak ortaya koyan yeterli veri yoktur.³⁷ Rasmussen ve ark. benzer şekilde akut Mİ döneminde serum Mg düzeyinde düşme olduğunu, ancak üriner Mg atılımının değişmediğini göstermiştir.³⁸ Flink ve ark. ise serum Mg düzeyindeki bu azalmanın serbest yağ asidi düzeylerindeki artışla paralel olduğunu ve katekolaminlere bağlı lipoliz durumunda Mg'in yağ asitleriyle reaksiyona girerek hücre içinde sabun şeklinde çöktüğünü bulmuşlardır.³⁹

Akut Mİ döneminde serum Mg düzeyini 2 kat arttırmanın kardiyovasküler sistem üzerine olası yararları şu şekilde sıralanabilir:

- **Sistemik vazodilatasyon:** Sistemik vazodilatasyon ve sonucunda ardyük (afterload) de azalma geçicidir ve yalnızca infüzyonun başlangıcında görülür.⁴⁰
- **Koroner vazodilatasyon:** Vasküler düz kas hücreleri üzerindeki direkt etkisiyle Mg koroner arterlerde dilatasyona neden olabilir. Bu etki nitrat ve Ca antagonistleriyle kıyaslanabilir boyuttadır. Ancak sistemik vazodilatasyon gibi bu etkide geçicidir ve mortalite üzerine önemli etkisi yoktur.
- **Anti-aritmik etkinlik:** Daha önce belirtildiği üzere Mg TdP ve diğer bazı paroksizmal aritmilerin tedavilerinde etkilidir. Ancak akut Mİ dönemindeki aritmiler üzerindeki etkileri sınırlıdır ve

bu konudaki yararı da kesinlik kazanmamıştır. Parikka ve ark. erken dönemde Mg uygulanmasının akut Mİ sırasındaki ventriküler aritmileri ve QT dispersiyonunu azalttığını göstermişlerdir.⁴¹ Thiele ve ark. Mg'in bu antiaritmik etkilerinin akut Mİ döneminde erken ve yüksek dozda uygulanmasıyla ortaya çıktığını ileri sürmüşlerdir.⁴² Rasmussen ve ark. Mg'in akut Mİ döneminde SVT'leri azalttığını bulmuşlardır.⁴³ Bu çalışmada ilginç olan ventriküler aritmilerde azalma olmayışıdır. Başka bir çalışmada da IV Mg uygulanmasının akut Mİ döneminde supraventriküler aritmilerin yanı sıra VT ve VF'i %49 oranında, kardiyak arresti %58 oranında azalttığı görülmüştür.⁴³ SVT'ler ve AF gelişimi konusunda literatürde yer alan az sayıda çalışmalardan birinde, Mg uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamazken diğer iki çalışmada Mg uygulamasının akut Mİ döneminde AF insidansını azalttığı gösterilmiştir.⁴³⁻⁴⁵ Mg infüzyonu ile iyonize Ca ve Mg'in fizyolojik konsantrasyonlarının 2 katına çıkarılması sonucu uyarılabilir hücre zarının aktivasyon için yaklaşık 6 mV daha fazla depolarize olması gerekir. Aynı zamanda, istirahatteki sodyum kanal sistemi daha az inaktif duruma geçer ve böylelikle hücre uyarıldığında aksiyon potansiyelinin ve uyarının hızı artar. Mg infüzyonu ile serum Mg düzeyinin 0.7'den 1.3 mmol/L'ye çıkarılmasıyla miyokard hücresi ektopik uyarı oluşumuna daha dirençli hale gelir. Mg'in antiaritmik etkinliğinin bir açıklaması da serum Mg ve K düzeylerinin yakın ilişkisidir. Ancak neden düşük serum Mg düzeylerinin düşük K düzeyleri ile ilişkili olduğunu açıklayacak basit bir mekanizma yoktur. Na⁺/K⁺-ATPaz enziminin kofaktörünün Mg olduğu düşünülürse Mg infüzyonu ile serum Mg düzeylerindeki artışın bu enzimin aktivitesini arttıracığı düşünülebilir. Ancak bu aktivasyon sonucu serum K'yi hücre içine geçeceğinden serumdaki K düzeyinin düşmesi gerekir. Aksine birçok çalışmada Mg infüzyonu ile serum K düzeylerinde de artış olduğu gösterilmiştir.^{28,43}

- **Anti-trombositer etki:** Mg düzeylerinde yükselme trombosit agregasyonunu inhibe etmektedir ve bu etkisi aspirin ile sinerjistikdir.⁴⁶ Yine son dönemde koroner arter hastalarında hücre içi düşük Mg düzeylerinin trombositlere bağımlı trombozu

arttırdığı ve oral Mg alımının bu hastalarda yararlı antitrombotik etkinliği olduğu görülmüştür.^{47,48} Mg'in bu etkisi Ca'a bağlı erken dönemde gelişen olaylardaki antagonistik etkisine bağlıdır ve akut Mİ'deki mortalitenin önemli bir belirleyicisi olan infarkt alanında küçülmeye neden olur.

- **Reperfüzyon hasarına karşı miyokardiyal koruma:** Mg düzeylerindeki artışın iskemi ve reperfüzyona bağlı miyokardiyal hasarı azalttığı gösterilmiştir. Bu etkinin sitozol ve mitokondrilerdeki aşırı Ca yüklenmesinin azaltılması, hücre içindeki ATP ve kreatin fosfat depolarının korunmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.⁴⁹ Bu koruyucu etki reperfüzyondan sonra 15 veya 60 dk.dan daha fazla gecikirse veya toplam iskemi süresi 45-90 dk.nın üzerine çıkarsa görülmez.⁵⁰ MgSO₄'ün reperfüzyon tedavisi öncesi uygulanmasının serum matriks metalloproteinaz 1 ve interlökin 6 düzeylerini azalttığı ve böylelikle reperfüzyon hasarını azaltabileceği de öne sürülmüştür.⁵¹

- **Serbest radikal üretimi:** Mg eksikliğinin iskemik miyokarda oksidatif hasarı arttırabileceği ve kalbin antioksidanlara duyarlılığını değiştirebileceği öne sürülmüştür.⁵² Mg birçok enzimin kofaktörü olduğundan Mg eksikliği akut Mİ döneminde kardiyak iskeminin etkilerini arttırıp miyokardiyal hücre yıkımını hızlandırabilir.

Geçici Hipomagnezeminin Katkıda Bulunabileceği Akut Mİ Komplikasyonlarının Önlenmesi ve Tedavisinde Mg Uygulanmasının Yararı Olabilir mi?

Akut Mİ'li 130 hastanın alındığı bir çalışmada 48 saatlik bir sürede 62 mmol "magnesium chlorid" in verildiği hastalarda hem 4 haftalık mortalite (%7 ve 19) hem de ilk haftadaki aritmi gelişiminde (%21 ve 47) kontrol grubuna göre belirgin azalma saptanmıştır.⁵³ Akut Mİ'li 270 hastanın alındığı başka bir çalışmada 1 yıllık takiplerinde de Mg verilen grubun mortalite oranı kontrol grubundan daha düşük (%20 ve 32) bulunmuştur.⁵⁴ Ancak mortalite oranlarındaki bu farkın ilk 30 günlük mortalite farkından kaynak-

landığı, 30 günden sonraki izlemde mortalite oranlarının benzer olduğu görülmüştür. Erken dönemde mortalite oranlarında Mg'ye bağlı ortaya çıkan bu azalmanın aritmilerin daha az görülmesine (%27 ve 16) bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Rasmussen ve ark. diğer bir çalışmalarında da serum Mg düzeylerinde Mg infüzyonu ile sağlanan artmanın aritmi insidansında belirgin azalmaya (kontrol grubunda %47 iken Mg uygulanan grupta %21) neden olduğu ve infarktüs sonrası dönemde Mg infüzyonunun supraventriküler aritmileri belirgin olarak azalttığını göstermişlerdir.⁴³ Benzer şekilde Abraham ve ark., Ceremuzynski ve Shechter akut Mİ döneminde Mg verilen hastalarda tedavi gerektiren aritmi ve mortalite oranlarının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.⁵⁵⁻⁵⁷ Horner bu konuda yapılmış 8 randomize, kontrollü çalışmanın meta-analizini yapmış ve kontrol grubunda ventriküler aritmi ve mortalite oranlarının sırasıyla %16 ve 11, Mg uygulanan grupta ise %10 ve 5 olduğunu bulmuştur.⁴⁴ Diğer bir çalışmada ise 266 hastada akut Mİ sonrası intravenöz Mg propranolol ile karşılaştırılmış ve intravenöz Mg'in ciddi aritmilerin önlenmesinde propranolol kadar etkili olduğu gösterilmiştir.⁵⁸ Yine akut Mİ döneminde intavenöz Mg ve propranolol uygulanan 95 hasta 3-6 yıl süreyle takip edilmiş ve propranolol grubunda kardiyak ölüm ile kalp yetersizliği gelişme oranları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.⁵⁹

Mg'in akut Mİ dönemindeki etkinliğini araştıran çalışmaların çoğunda birlikte verilen beta bloker, aspirin ve diğer antiaritmik ilaçların belirtilmemesi, izlem periyotlarının çok farklı olması ve tedavi etkinliği değerlendirmede olgu sayılarının yetersiz olması gibi çeşitli eksiklikleri vardır. Shechter ve ark. Mg'in yararlı etkisinin yalnızca aritmik olayların azaltılmasıyla açıklanamayacağını, koroner vazodilatasyon, katekolaminlerin miyokard üzerindeki etkilerinin azaltılması, hücresel düzeydeki Ca-Mg etkileşimi ile mitokondrilerde Ca birikiminin azaltılması gibi genel miyokard koruyucu etkilerinin de göz önünde bulundurulması gerektiğini bildirmişlerdir.⁵⁸ Ott ve Fenster Mg verilen hastalarda kardiyojenik şokun daha az geliştiğini ve bunun Mg'in ardyükü

(afterload) azaltıcı hemodinamik etkilerinden kaynaklandığını öne sürmüşlerdir.⁶⁰

Mg'in sarkoplazmik retikulumdan Ca salınımını engelleyerek koroner arteriyollerde vazodilatasyona yol açacağı ve variant anginal hastalarda anginal atakların Mg ile önlendiği gösterilmiştir.^{61,62} Goto ve ark. variant anginal hastalarda, Rasmussen ve ark. ise akut ve kronik iskemik kalp hastalarında intravenöz Mg yüklenmesi sonrası kontrol sağlıklı bireylere göre vücutta daha fazla Mg kaldığını bulmuşlar ve bunun altta yatan Mg eksikliğini gösterdiğini ileri sürmüşlerdir.^{63,64}

1992 yılında "Second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2)" yayınlanana kadar küçük çalışmaların farklılık ve güçsüzlükleri nedeniyle ortaya çıkan soruların yanıtı bulunamamıştır.⁴⁰ LIMIT-2, akut Mİ düşünülen 2316 hastanın alındığı, plasebo kontrollü, çift-kör, primer sonlanma noktasının 28 günlük sonuçlar olduğu büyük çaplı bir çalışmadır. Trombolitik tedavi hastaların %36'sına uygulanmış ve bu hastalara 5 dk.da 8 mmol ve takiben 24 saatte 65 mmol MgSO4 ve plasebo verilmiştir. Mg verilen grupta 28 günlük mortalitenin plasebo uygulanan gruptan anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Yine bu grupta sol kalp yetersizliği daha az gelişmiştir. Ancak kalp bloğu dahil herhangi bir aritmik olay açısından her iki grupta anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. 1-5 yıllık takiplerde de Mg verilen grupta iskemik kalp hastalığına bağlı ölümden %21, toplam mortalitede ise %16 azalma görülmüştür.

1995 yılında ise bu konudaki 2. büyük çalışma olan "Fourth International Study of Infarct Survival (ISIS-4)" sonuçlanmıştır.⁶⁵ Çok merkezli bu çalışmaya toplam 58.050 hasta alınmış ve oral kaptopril, nitrat ve IV Mg'in etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada plasebo ile karşılaştırma yapılmamış, hastaların %70'ine trombolitik tedavi verilmiş ve randomizasyon trombolitik tedavi sonrasında yapılmıştır. Mg uygulanan grupta 5 haftalık mortalitede %5.5'lik artış saptanmıştır. LIMIT-2 ve ISIS-4 çalışmalarında elde edilen sonuçların farklılığı çeşitli nedenlere bağlanmıştır:

❖ Deneysel çalışmalarda Mg'in reperfüzyon sırasında veya öncesinde uygulandığında

reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir.⁶⁶ LIMIT-2'de Mg daha erken dönemde (trombolitik tedaviden önce), ISIS-4'te ise trombolitik tedavi tamamlandıktan sonra verilmeye başlanmıştır. ISIS-4'te hastaların %50'sinde trombolitik tedavi ve Mg verilmiş zamanı arasındaki interval 2 saatten daha fazla idi. Sonuçlardaki bu çelişki ISIS-4'te Mg tedavisinin geç uygulanışı ile açıklanabilir.

❖ LIMIT-2'de 5 dk.da 8 mmol ve takiben 24 saatte 65 mmol Mg uygulanırken, ISIS-4'te 8 mmol bolusu takiben 24 saatte 72 mmol Mg uygulanmıştır. Bu doz ve uygulama farklılıkları sonuçlardaki çelişkiyle ilişkili olabilir.

❖ ISIS-4'te oral nitratlar ve kaptopril de uygulanmıştır. Bu ilaçların eklenmesi Mg'in etkisini değiştirebilir. Örneğin kaptopril Mg içeren bir ajandır ve nitratlar vazodilatasyonu artırarak Mg'in istenmeyen etkilerini çoğaltabilir.

❖ ISIS-4'te çalışma grubu ve kontrol grubu arasında karakteristik özellikler ve risk faktörleri arasında farklılıklar mevcuttur. ISIS-4'teki hasta popülasyonu ağırlıklı olarak düşük risk grubundaydılar. Bu kontrol grubundaki düşük mortalite oranlarını açıklayabilir.

Ancak son dönemde bu farklılıkları ve Mg'in etkisi konusundaki çelişkileri ortadan kaldırmak amacıyla yapılan "Magnesium in Coronaries (MAGIC)" çalışmasının sonuçları açıklanmıştır.⁶⁷ Bu çalışmaya Nisan 1999-Mart 2002 tarihleri arasında 14 ülkede ve 278 merkezde akut Mİ'li ve yüksek riskli 6213 hasta alınmıştır. 3113 hastaya erken dönemde (< 6 saat), perkütan girişim öncesi veya trombolitik öncesi ya da sırasında 2 gr 15 dk.da ve 17 g 24 saatte MgSO4 uygulanmış ve plasebo verilen 3100 hastayla 30 günlük mortalite karşılaştırılmıştır. Her iki grupta primer sonlanım noktası olarak mortalite oranları (%15.3 ve 15.2) ve sekonder sonlanım noktası olarak da kalp yetersizliği, defibrilasyon gerektiren sustained VT/VF ve geçici pace-maker gerektiren bradiaritmi gelişimi benzer bulunmuştur. Ayrıca her 2 grupta aspirin, nitrat, antikoagülan, beta-bloker, Ca kanal blokeri, diüretik ve anjiyotensin konverting enzim

Tablo 2. Bulguların oluştuğu serum Mg düzeyleri.

Bulgu	Mg düzeyi (mmol/L)
Normal	0.7-1.1
Reflekslerin kaybı	5.0
PR aralığında uzama ve kalp bloğu	5.0
Solunum felci	7.5
Kardiyak arrest	12.5

inhibitörü kullanımı benzerdi. Daha gerçeğe yakın olan bu çalışmada yüksek riskli akut Mİ'li hastalarda erken Mg tedavisinin 30 günlük mortaliteyi etkilemediği ancak zararsız olduğu da bulundu.

Uygulama Kılavuzları

Mg'in temel atılım şekli renal olduğundan böbrek işlevlerin azaldığı durumlarda ciddi hiper-magnezemi gelişebilmektedir. Mg intoksikasyonunun erken bulguları bulantı, kusma ve ciltte kızarıklık. Daha ciddi toksikasyonlarda ise derin tendon reflekslerinin kaybı, kas güçsüzlüğü ve sonra kalp bloğu, solunum felci ve kardiyak arrest gelişir (Tablo 2).⁶⁸

Eğer toksisite bulguları ortaya çıkarsa %10'luk Ca glukonattan 10 mL IV olarak verilebilir. 8 mmol Mg eğer 5 saniye ve 2 dk. arasında bir sürede uygulanırsa 1-2 dk. süren geçici sıcak basması, yüzde kızarma dışında yan etki görülmez. 8 mmol Mg bolus olarak verildiğinde serum Mg düzeyini 0.9 mmol'den 1.6'ya çıkarır.⁶⁹ En sık kullanılan protokol 1-2 dk.lık sürede 8 mmol bolus yapılması ve takiben 3-7 mmol/saat infüzyon başlanmasıdır. Refleksler aralıklı olarak takip edilmeli ve en az 1 kere serum Mg düzeyi kontrol edilmelidir.

Sonuç olarak akut Mİ'de Mg tedavisi sonuçlarının; olgu sayılarının yetersiz olduğu önceki çalışmalarda daha iyi olduğu, ISIS-4 ve MAGIC gibi, olgu sayılarının yeterli olduğu daha gerçeğe yakın çalışmalarda ise yararlı olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle günümüz pratiğinde akut Mİ'de iv Mg rutin uygulaması endike değildir. Ancak Mg eksikliği dökümanente edilenler ve TdP gibi yaşamı tehdit eden aritmileri olan akut Mİ'li hastalarda güvenli bir şekilde uygulanabilir.

KAYNAKLAR

- McLean RM. Magnesium and its therapeutic uses: A review. *Am J Med* 1994;96:63-76.
- Ryzen E, Wagers PW, Singer FR, Rude RK. Magnesium deficiency in a medical ICU population. *Crit Care Med* 1985;13:19-21.
- Wong ET, Rude RK, Singer FR, Shaw ST Jr. A high prevalence of hypomagnesemia and hypermagnesemia in hospitalized patients. *Am J Clin Pathol* 1983;79:348-52.
- Sadeh M. Action of magnesium sulfate in the treatment of preeclampsia-eclampsia. *Stroke* 1989;20:1273-5.
- Skobeloff EM, Spivey WH, McNamara RM, Greenspon L. Intravenous magnesium sulfate for the treatment of acute asthma in the emergency department. *JAMA* 1989;262:1210-3.
- Embry CK, Lippmann S. Use of magnesium sulfate in alcohol withdrawal. *Am Fam Physician* 1987;35:167-70.
- Fazekas T, Scherlag BJ, Vos M, Wellens HJ, Lazzara R. Magnesium and the heart: Antiarrhythmic therapy with magnesium. *Clin Cardiol* 1993;16:768-74.
- Wester PO. Magnesium effect on arrhythmias. *Int J Cardiol* 1986;12:181-3.
- Levine BS, Cobum JW. Magnesium the mimic/antagonist to calcium. *N Engl J Med* 1984;310:1253-5.
- Kulick DL, Hong R, Ryzen E, et al. Electrophysiologic effects of intravenous magnesium in patients with normal conduction systems and no clinical evidence of significant cardiac disease. *Am Heart J* 1988;115:367-73.
- Bailie DS, Inoue H, Kaseda S, Ben-David J, Zipes DP. Magnesium suppression of early after depolarizations and ventricular tachyarrhythmias induced by cesium in dogs. *Circulation* 1988;77:1395-402.
- Smith WM, Gallagher JJ. 'Les torsade de pointes': An unusual ventricular arrhythmia. *Ann Intern Med* 1980;93:578-84.
- Keren A, Tzivoni D, Gavish D, et al. Etiology, warning signs and therapy of torsade de pointes. A study of 10 patients. *Circulation* 1981;64:1167-74.
- Tzivoni D, Keren A, Cohen AM, et al. Magnesium therapy for torsades de pointes. *Am J Cardiol* 1984;53:528-30.
- Perticone F, Adinolfi L, Bonaduce D. Efficacy of magnesium sulfate in the treatment of torsade de pointes. *Am Heart J* 1986;112:847-9.
- Toivonen LK, Leinonen H. Limited effect of magnesium sulphate on torsades de pointes ventricular tachycardia. *Int J Cardiol* 1986;12:260-2.
- Arnold DJ. Intravenous magnesium for the treatment of cardiac arrhythmias. *Aust N Z J Med* 2000;30:54-60.
- Emergency cardiac care committee and subcommittees AHA. Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care- part III: Adult advanced cardiac life support. *JAMA* 1992;268:2171-83.
- Wesley RC Jr, Haines DE, Lerman BB, DiMarco JP, Crampton RS. Effects of intravenous magnesium sulfate on supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1989;63:1129-31.
- Sagar PT, Widerhorn J, Peterson R, et al. Prospective evaluation of parenteral magnesium sulfate in the treatment of patients with reentrant AV supraventricular tachycardia. *Am Heart J* 1990;119:308-16.

21. Viskin S, Belhassen B, Sheps D, Laniado S. Clinical and electrophysiologic effects of magnesium sulfate on paroxysmal supraventricular tachycardia and comparison with adenosine triphosphate. *Am J Cardiol* 1992;70:879-85.
22. Iseri LT, Fairshter RD, Hardemann JL, Brodsky MA. Magnesium and potassium therapy in multifocal atrial tachycardia. *Am Heart J* 1985;110:789-94.
23. Gullestad L, Birkeland K, Molstad P, Hoyer MM, Vanberg P, Kjekshus J. The effect of magnesium versus verapamil on supraventricular arrhythmias. *Clin Cardiol* 1993;16:429-34.
24. Moran J, Gallagher J, Peake SL, Cunningham DN, Salagaras M, Leppard P. Parenteral magnesium sulfate versus amiodarone in the therapy of atrial tachyarrhythmias: A prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1995;23:1816-24.
25. Brodsky MA, Orlov MV, Capparelli EV, et al. Magnesium therapy in new onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1994;73:1227-9.
26. DeCarli C, Sprouse G, LaRosa JC. Serum magnesium levels in symptomatic atrial fibrillation and their relation to rhythm control by intravenous digoxin. *Am J Cardiol* 1986;57:956-9.
27. Frick M, Darpo B, Ostergren J, Rosenqvist M. The effect of oral magnesium, alone or as an adjuvant to sotalol, after cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000;21:1177-85.
28. Dyckner T, Wester PO. Ventricular extrasystoles and intracellular electrolytes before and after potassium and magnesium infusions in patients on diuretic treatment. *Am Heart J* 1979;97:12-8.
29. Ghani MF, Rabah M. Effect of magnesium chloride on electrical stability of the heart. *Am Heart J* 1977;94:600-2.
30. Iseri LT, Chung P, Tobis J. Magnesium therapy for intractable ventricular tachyarrhythmias in normomagnesemic patients. *West J Med* 1983;138:823-8.
31. Allen BJ, Brodsky MA, Capparelli EV, Luckett CR, Iseri LT. Magnesium sulfate therapy for sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1989;64:1202-4.
32. Brooks R, McGovern BA, Brussel T, et al. Limited effectiveness of magnesium infusions for suppressing inducible sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 1989; 80: II- 659.
33. Thel MC, Armstrong AL, McNulty SE, Califf RM, O'Connor CM. Randomised trial of magnesium in in-hospital cardiac arrest. *Duke Internal Medicine Housestaff. Lancet* 1997;350:1272-6.
34. French JH, Thomas RG, Siskind AP, Iseri LT. Magnesium therapy in massive digoxin intoxication. *Am J Emerg Med* 1993;22:307-16.
35. Cohen L, Kitzes R. Magnesium sulfate and digitalis-toxic arrhythmias. *JAMA* 1983;249:2808-10.
36. Abraham AS, Eylath U, Weinstein M, Czaczkes E. Serum magnesium levels in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1977;296:862-3.
37. Zwerling HK. Does exogenous magnesium suppress myocardial irritability and tachyarrhythmias in the nondigitalized patient? *Am Heart J* 1987;113:1046-53.
38. Rasmussen HS, Aurup P, Hojberg S, Jensen EK, McNair P. Magnesium and acute myocardial infarction. Transient hypomagnesemia not induced by renal magnesium loss in patients with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1986;146:872-4.
39. Flink EB, Brick JE, Shane SR. Alterations of long chain free fatty acid and magnesium concentrations in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1981;141:441-3.
40. 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.
41. Parikka H, Toivonen L, Naukkarinen V, et al. Decreases by magnesium of QT dispersion and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999;20:111-20.
42. Thiele R, Protze F, Winnefeld K, Pfeifer R, Pleissner J, Gassel M. Effect of intravenous magnesium on ventricular tachyarrhythmias associated with acute myocardial infarction. *Magnes Res* 2000;13:111-22.
43. Rasmussen HS, Suenson M, McNair P, Norregard P, Balslev S. Magnesium infusion reduces the incidence of arrhythmias in acute myocardial infarction. A double-blind placebo-controlled study. *Clin Cardiol* 1987;10:351-6.
44. Horner SM. Efficacy of intravenous magnesium in acute myocardial infarction in reducing arrhythmias and mortality. Meta-analysis of magnesium in acute myocardial infarction. *Circulation* 1992;86:774-9.
45. Joshi PP, Deshmukh PK, Salkar RG. Efficacy of intravenous magnesium sulphate in supraventricular tachyarrhythmias. *J Assoc Physicians India* 1995;43:529-31.
46. Ravn HB, Vissinger H, Kristensen SD, Husted SE. Magnesium inhibits platelet activity-an in vitro study. *Thromb Haemost* 1996;76:88-93.
47. Shechter M, Merz CN, Rude RK, et al. Low intracellular magnesium levels promote platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2000;140:212-8.
48. Shechter M, Merz CN, Paul-Labrador M, et al. Beneficial antithrombotic effects of the association of pharmacological oral magnesium therapy with aspirin in coronary heart disease patients. *Magnes Res* 2000;13:275-84.
49. Woods KL. Possible pharmacological actions of magnesium in acute myocardial infarction. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:3-10.
50. Leor J, Kloner RA. An experimental model examining the role of magnesium in the therapy of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995;75:1292-3.
51. Shibata M, Ueshima K, Harada M, et al. Effect of magnesium sulfate pretreatment and significance of matrix metalloproteinase-1 and interleukin-6 levels in coronary reperfusion therapy for patients with acute myocardial infarction. *Angiology* 1999;50:573-82.
52. Kharb S, Singh V. Magnesium deficiency potentiates free radical production associated with myocardial infarction. *J Assoc Physicians India* 2000;48:484-5.
53. Rasmussen HS, McNair P, Norregard P, Lindeneq O, Backer V, Balslev S. Intravenous magnesium in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;1:234-6.

54. Rasmussen HS, Gronbaek M, Cintin C, Balslov S, Norre-gard P, McNair P. One-year death rate in 270 patients with suspected acute myocardial infarction, initially treated with intravenous magnesium or placebo. *Clin Cardiol* 1988;11:377-81.
55. Abraham AS, Rosenmann D, Kramer M, et al. Magnesium in the prevention of lethal arrhythmias in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1987;147:753-5.
56. Ceremuzynski L, Jurgiel R, Kulakowski P, Gebalska J. Threatening arrhythmias in acute myocardial infarction are prevented by intravenous magnesium sulfate. *Am Heart J* 1989;118:1333-4.
57. Shechter M, Hod H, Marks N, Behar S, Kaplinsky E, Rabinowitz B. Beneficial effect of magnesium sulfate in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;66:271-4.
58. Balkin J, Rosenmann D, Ilan M, Klutstein M, Zion MM, Abraham AS. A prospective randomized trial of intravenous magnesium versus intravenous propranolol in acute myocardial infarction. *Magnes Res* 1994;7:267-71.
59. Abraham AS, Balkin J, Rosenmann D, Ilan M, Klutstein M, Zion MM. Long-term follow-up after acute myocardial infarction in patients randomized to treatment with intravenous magnesium or intravenous propranolol in the acute phase. *Magnes Res* 1994;7:273-6.
60. Ott P, Fenster P. Should magnesium be part of the routine therapy for acute myocardial infarction? *Am Heart J* 1992;124:1113-8.
61. Vigorito C, Giordano A, Ferraro P, et al. Hemodynamic effects of magnesium sulfate on the normal human heart. *Am J Cardiol* 1991;67:1435-7.
62. Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, et al. Suppression of exercise-induced angina by magnesium sulfate in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1177-83.
63. Goto K, Yasue H, Okumura K, et al. Magnesium deficiency detected by intravenous loading test in variant angina pectoris. *Am J Cardiol* 1990;65:709-12.
64. Rasmussen HS, McNair P, Goransson L, Balslov S, Larsen OG, Aurup P. Magnesium deficiency in patients with ischemic heart disease with and without acute myocardial infarction uncovered by intravenous loading test. *Arch Intern Med* 1988;148:329-32.
65. ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;345:669-85.
66. Christensen CW, Rieider MA, Silverstein EL, Gencheff NE. Magnesium sulfate reduces myocardial infarct size when administered before but not after coronary reperfusion in a canine model. *Circulation* 1995;92:2617-21.
67. Magnesium in Coronaries (MAGIC) Trial Investigators. Early Administration of Intravenous Magnesium to High Risk Patients with Acute Myocardial Infarction in the Magnesium in Coronaries (MAGIC) Trial: A Randomised Controlled Trial. *Lancet* 2002;360:1189-96.
68. Wacker WE, Parisi AF. Magnesium metabolism. *N Engl J Med* 1968;278:658-63.
69. Chesley LC, Tepper I. Some effects of magnesium loading upon renal excretion of magnesium and certain other electrolytes. *J Clin Invest* 1958;37:1362-72.