



**TÜRK KARACİĞER
ARAŞTIRMALARI DERNEĞİ**

**ŞUBAT 2025
SAYI 52**

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği

Hepatoloji e-Bülten



www.tkad.org.tr



@tkadorg



Editörden



Doç. Dr.

Arif Mansur Coşar

Karadeniz Teknik
Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Gastroenteroloji Bilim Dalı

Saygıdeğer hocalarım ve meslektaşlarım,

52. sayı ile karşınızdayız.

Bu sayıda Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalından Prof. Dr. Mehmet Zuhuri Arun ve Gastroenteroloji bilim Dalından Prof. Dr. Fulya Günşar hocalar, güncel bir konu olan "Magnezyum Destekleri ve İlaç Tedavileri" başlıklı ilginizi çekeceğini umduğumuz bir yazı ile bizlere destek oldu.

Yaklaşan 19 Mayıs Atatürk'ü Anma Gençlik ve Spor Bayramını kutluyoruz. Mayıs ayı içinde yapılacak ulusal kongremizde yeni yönetim kurulu seçimi de olacak. Bu bilimsel şölenle ve yeni sayılarda tekrar görüşmek üzere...



19 MAYIS

ATATÜRK'Ü ANMA

GENÇLİK VE SPOR BAYRAMI

Kutlu Olsun



@tkadorg



TÜRK KARACİĞER
ARAŞTIRMALARI DERNEĞİ

Magnezyum Destekleri ve İlaç Tedavileri



Doç. Dr.
Mehmet Zuhuri ARUN

Ege Üniversitesi

Eczacılık Fakültesi Klinik
Eczacılık Anabilim Dalı

Magnezyum, vücutta en bol bulunan katyonlardan biri olup, 600'den fazla enzimatik reaksiyonda ko-faktör olarak görev almaktadır. Son yıllarda kendi kendine tedavi uygulamalarının artması, sağlıklı yaşam bilincinin gelişmesi, hekim veya hekim dışı kişilerin hastaların kendini daha iyi hissetmesi için önerdikleri magnezyumun besin destekleri yoluyla kullanımını giderek yaygınlaşmaktadır.

Ayrıca magnezyum takviyelerinin çeşitli sağlık sorunlarının önlenmesi ve tedavisindeki potansiyel faydalarına yönelik toplumda yayılan bilgiler, bu alandaki tüketimi daha da artırmaktadır (1-4). Bu aşamada magnezyumun bilinçsizce kullanımının oluşturabileceği yan etkiler ve diğer ilaçlarla oluşabilecek etkileşimleri bilmek daha önemli hale gelmiştir.

Hipomagnezemi genel popülasyonda nadir olarak görülmektedir. Magnezyum absorpsiyonunu azalmasında malabsorpsiyon, steatore, pankreas hastalıkları gibi çeşitli gastrointestinal rahatsızlıklar ve bazı ilaç tedavileri rol oynayabilir. Hafif magnezyum eksikliği genellikle asemptomatik seyreder. Ancak eksiklik şiddetlendiğinde kas krampları, anksiyete, depresyon, tremor, myoklonus, tetani, aritmi, taşikardi veya fibrilasyon gibi belirtiler görülebilir (3,5).



Prof. Dr.
Fulya GÜNŞAR

Ege Üniversitesi

Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Magnezyumun (Mg) fizyolojik gereksinimi, vücut ağırlığına göre kilogram başına 3-5 mg arasında değişmektedir. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), kadınlar için günlük 300 mg, erkekler için ise 350 mg besin referans değeri belirlemiştir.

Belirlenen düzeyler bu şekilde olmakla birlikte son yıllarda Magnezyum takviyelerinin kan basıncını azalttığı, uyku kalitesini artırdığı, kas kramplarını azalttığı ve anksiyeteyi hafiflettiği yönünde birçok çalışma yayımlanmakla birlikte, bu konuda yapılan birçok derleme ve meta-analiz çalışması, sağlıklı bireylerde bu etkileri doğrulayan yeterli bilimsel kanıtın bulunmadığını belirtmektedir (6-9).

Diğer yandan hipomagnezemi hastalarında magnezyum takviyesi terapötik amaçla faydalı olabilmektedir. Sağlıklı bireylerin magnezyumu fazla miktarda alınması ise genellikle ciddi bir risk oluşturmaz. Çünkü magnezyum alımı arttığında bağırsaklardan absorpsiyon oranı azalırken, böbreklerden atılım hızı magnezyum düzeylerini dengelemek amacıyla %100'e kadar artabilmektedir.

Aşırı yüksek dozlarda magnezyum takviyesi kullanımı diyare, bulantı ve karın krampları gibi gastrointestinal yan etkilere yol açabilir. Bu yan etkiler, magnezyumun sindirimi tamamlandıktan sonra genellikle kendiliğinden geriler (1,3).

Magnezyumum Vücutta Depolanması

Magnezyumun büyük bir kısmı kemiklerde ve kaslarda depolanmakla birlikte az miktarda yumuşak doku ve organlarda da depolanmaktadır. Serumda magnezyum fosfat, sitrat veya gibi anyonlara veya proteinlere bağlıdır.

Serumda % 55 ila 70'i iyonize magnezyum olarak mevcuttur ve biyolojik olarak aktif kabul edilir, bu nedenle iyonize Mg+2 değerlendirilmesi magnezyum durumunun değerlendirilmesi açısından daha kesin bir tablo sunar (1-3).

Magnezyum Tuzlarının Biyoyararlanımı

Elementel magnezyum (Mg), organik veya inorganik moleküllerle bağlanarak çeşitli bileşikler oluşturabilir. Oluşan bu farklı magnezyum komplekslerinin davranışları birbirinden farklıdır. Organik Mg komplekslerinin çözünürlüğü genellikle daha yüksek olup, iyonizasyon dereceleri inorganik komplekslere kıyasla pH değişimlerinden daha az etkilenmektedir. Sağlıklı bireylerde alınan magnezyumun %30 ila 50'si absorbe olurken, magnezyum yetersizliği olan bireylerde bu oran %80'lere kadar artabilir (4,10).

Mg emilimi ağırlıklı olarak ince bağırsakta, kısmen de kalın bağırsakta gerçekleşmektedir ve bu emilim farklı yollarla sağlanmaktadır. Magnezyumun büyük bir kısmı, ince bağırsağın distal jejunum ve ileum bölgesinde paraselüler yolla absorbe olurken, kolon bölgesinde absorpsiyon daha az miktarda ve trans-selüler yolla gerçekleşmektedir. Mg, oral yoldan alındıktan yaklaşık 1 saat sonra iyonize formunda absorbe olmaya başlar ve 2-2.5 saat içinde plato fazına ulaşır. 6 saat sonunda toplam absorpsiyonun yaklaşık %80'i tamamlanmış olur.

Magnezyumun magnezyum glisinat gibi farklı amino asitlerle şelatlanmış formlarının bağırsakta dipeptid taşıyıcı yol aracılığıyla absorbe olabildiği de gösterilmiştir. Bağırsaktan absorpsiyonu, hem endojen faktörlere (vücuttaki Mg düzeyleri, homeostatik mekanizmalar, yaş gibi) hem de eksojen faktörlere (alınan doz, besin matriksi, kullanılan Mg kompleksi ve farmasötik formülasyon) bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Alınan Mg dozuyla birlikte net emilim miktarı da artmaktadır. Ayrıca aç karnına alındığında emilim oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Biyoyararlanım çalışmaları hem hayvanlarda hem de insanlarda oldukça heterojendir. Bağımlı ve bağımsız değişkenlerin tanımlanması ve kontrolü konusunda çalışmalar arasında önemli farklılıklar bulunması, elde edilen sonuçların karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır (4).

Magnezyumun farklı tuzlarının biyoyararlanımının farklı olduğuna yönelik literatürde bilgiler yer almakla birlikte gerçek biyoyararlanımının farklı olup olmadığını değerlendirmek birçok açıdan zordur. İnsanlar ile hayvanlar arasında gastrointestinal fizyoloji farklılıkları göstermektedir.

Magnezyum insanlardan farklı olarak örneğin sıçanlarda çekumdan absorbe olmaktadır. Mideden rektuma kadar değişen pH da magnezyumun emilimini etkiler, pH yükseldikçe magnezyum tuzlarının çözünürlüğü dolayısı ile absorpsiyonu azalır. İnsanlarda yapılan çalışmalar genellikle bazal plazma magnezyum düzeyleri ve üriner magnezyum atılımı ölçülerek değerlendirilmektedir. Hayvan çalışmalarında uygulanan magnezyum formuna bağlı olarak emilim veya atılım oranlarında farklılıklar olsa da tüm magnezyum tuzlarının veya formlarının vücuttaki magnezyum düzeylerini koruyabildiği bilinmektedir (3,4).

Magnezyum tuzlarının biyoyararlanımına yönelik yapılan çalışmaların incelendiği güncel sistematik bir derleme de gerek hayvan gerekse insanlarda yapılan çalışmaların oldukça hetorejen olduğunu belirtmiştir (4). Tüm mineral tuzları aynı farmakokinetik özellikleri göstermediğinden ve magnezyum plazmada birikmediği için doğrudan vücut depolarını yansıtmaz.

Magnezyumun atılımı

Böbreklerden Magnezyumun % 95'i nefron boyunca reabsorbe edilir. Proksimal tübülde ise Mg^{+2} 'nin sadece % 20-30'u geri emilir. İlginç olarak SGLT2 (sodyum glukoz kotransporter-2) proksimal tübülde ekprese edilir (3,4).

İlaç Etkileşmeleri

Flurokinolonlar ve tetrasiklinler ile magnezyum arasında etkileşmeler klinik koşullarda sık görülür (11). Magnezyum divalen bir katyondur bu nedenle birçok ilaç ile şelasyon meydana getirebilir ve tüm polivalan katyonlar gibi ilaç etkileşmelerine neden olabilir. Bu etkileşim riski, ilaçların oral yolla eş zamanlı alınmaması ve alım zamanlarının ayrılması ile yönetilebilir. Bu noktada her iki ilacın gastrointestinal sistemde kalma süresi de dikkate alınmalıdır.

Magnezyum içeren ürünler ile yaygın olarak görülebilen bazı önemli olası ilaç etkileşmeleri Tablo 1'de verilmiştir. Hipermağnezemiye neden olabilen ilaçlar ile birlikte magnezyum destekleri kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Tablo 1: Magnezyumun neden olabildiği ilaç etkileşimleri

İLAÇ / İLAÇ SINIFI	ETKİLEŞME
Alfa-kalsidol	Hipermagnezemi gelişme riski; Serum magnezyum konsantrasyonu izlenmelidir.
Alfa-lipoik asit	Alfa lipoik asit absorpsiyonunda azalma; ilaç sabah aç karnına alındı ise magnezyum preparatı öğlen veya akşam alınmalıdır.
Bifosfonatlar	İlacın absorpsiyonunda azalma; alım zamanları arasında en az 2 saat olmalıdır.
Gabapentin	Gabapentin magnezyum tuzlarından en az 2 saat sonra alınmalıdır.
Kalsitriol	Hipermagnezemi gelişme riski; serum magnezyum konsantrasyonu izlenmelidir.
Kinolonlar	Kinolon grubu antibiyotiklerin absorpsiyonunda azalma; eş zamanlı alınmamalıdır. İlaça bağlı olarak ara verilmesi gereken süre değişmektedir. Örneğin moksifloksasinden en az 4 saat önce veya 8 saat sonra alınabilir.
Levotiroksin	Levotiroksinin oral biyoyararlanımında azalma; alım zamanları arasında en az 4 saat olmalıdır.
Raltegravir	Raltegravir uygulandıktan sonraki 6 saat boyunca alınmamalıdır.
Tetrasiklinler	Kinolon grubu antibiyotiklerin absorpsiyonunda azalma; tetrasiklin antibiyotikten 2 saat önce veya 4 saat sonra alınmalıdır.

İlaça Bağlı Meydana Gelen Hipomagnezemi

İlaça bağlı hipomagnezemi çeşitli ilaçların bir yan etkisi olarak ortaya çıkabilir. Hipomagnezemiye neden olabilen bazı ilaçlar/ilaç sınıfları Tablo 2’de özetlenmiştir.

Son yıllarda yapılan klinik çalışmalar SGLT2 inhibitörü ilaç kullanımının serum magnezyum düzeylerini artırdığını göstermiştir. Şiddetli hipomagnezeminin tedavisinde oral magnezyum replasmanından daha etkili olduğu bildirilmiştir. Diyabetik olmayan bireylerde bile serum Mg+2 belirgin artışa neden olabildiğinden SGLT2 inhibitörü kullanan hastalar Mg+2 takviyesi dozlarını azaltmalıdırlar (3,12,13).

Proton Pompası İnhibitörleri

Proton pompası inhibitörleri (PPI) en yaygın olarak kullanılan ilaç sınıflarından biridir. Kullanılan PPI dozu ve kullanım süresi hipomagnezemi gelişme riskinin değerlendirilmesi için güçlü bir belirteçtir. Asit sekresyonunun baskılanması ve buna bağlı artan pH Mg+2 çözünürlüğünün azalmasına neden olur. Artan pH’da meydana gelen TRPM6 (transient receptor potential cation channel subfamily M member 6) aktivitesinde azalma kolondan absorpsiyonunu azaltır.

Mikrobiyotada meydana gelen değişikliklerde katkı da bulunabilir (2,14). İleri yaş, kadın cinsiyeti ve kronik böbrek hastalığı ve eş zamanlı nefrotoksik ilaç kullanımı PPI’ya bağlı hipomagnezemi riskini artırır (15).

PPI kullanımına bağlı meydana gelen hipomagnezeminin tedavisi için PPI kullanımının kesilmesi yeterlidir. PPI kullanımının kesilmesini takip eden birkaç gün içinde birçok hastada serum Mg+2 düzeyleri normal düzeylere ulaşır. Prebiyotik ve inülin fiberleri kullanımının PPI kullanan hastalarda serum Mg+2 düzelmesinde etkili olduğu bildirilmektedir (14).

Digoksin

Digoksin renal Mg+2 atılımını artırır. Digoksin ile tedavi gören hastaların % 10 ila 20 sinde hipomagnezemi gözlenmiştir (2).

Diüretikler

Hem kıvrım hem de tiyazit sınıfı diüretikler renal Mg+2 reabsorbsiyonunu inhibe ederek hipomagnezemiye neden olabilir. Diüretikler kullanımına bağlı meydana gelen hipomagnezemi hafif derecededir. Hipomagnezemi yaşlı hastalarda daha sık görülür (2,14,16).

Kalsinörin inhibitörleri

Kalsinörin inhibitörleri siklosporin ve takrolimus TRPM6 ekspresyonunu azaltırlar ve buna bağlı olarak Mg+2 renal reabsorbsiyonu azalır. Nefrotoksik olan kalsinörin inhibitörleri şiddetli hipomagnezemiye neden olabilirler (2,3).

Sirolimus

Sirolimus kıvrım diüretiklerine benzer bir mekanizma ile Mg+2 geri alımını inhibe eder. Sirolimus kullanan hastaların % 10'unda hipomagnezemi görülebilir (2).

Tablo 2: Hipomagnezemiye neden olabilen bazı ilaçlar

İLAÇ / İLAÇ SINIFI	ETKİLEŞME
Digoksin	Renal atılımını arttırır.
Diüretikler (Kıvrım ve Tiyazit Diüretikler)	Renal geri alımını inhibe eder.
Proton pompası inhibitörleri	Magnezyum absorbsiyonunu azaltır.
Kalsinörin inhibitörleri	TRPM6 ekspresyonunda azalmaya bağlı renal geri alımında azalma.
Sirolimus	Renal geri alımını inhibe eder.

Kaynakça

- Fiorentini D, Cappadone C, Farruggia G, Prata C. Magnesium: Biochemistry, nutrition, detection, and social impact of diseases linked to its deficiency. *Nutrients*. 2021 Apr 1;13(4).
- Bosman W, Hoenderop JGJ, De Baaij JHF. Genetic and drug-induced hypomagnesemia: Different cause, same mechanism. In: *Proceedings of the Nutrition Society*. Cambridge University Press; 2021. p. 327–38.
- Kröse JL, de Baaij JHF. Magnesium biology. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2024 Nov 27;
- Pardo MR, Garicano Vilar E, San Mauro Martín I, Camina Martín MA. Bioavailability of magnesium food supplements: A systematic review. Vol. 89, *Nutrition*. Elsevier Inc.; 2021.
- Zaychenko G V., Gorchakova NO, Klymenko O V., Shumeiko O V., Babak V V. PHYSICOCHEMICAL, BIOCHEMICAL, PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF MAGNESIUM. *Bulletin of Problems Biology and Medicine*. 2023;1(2):74.
- Dickinson HO, Nicolson D, Campbell F, Cook J V, Beyer FR, Ford GA, et al. Magnesium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006 Jul 19;
- Garrison SR, Korownyk CS, Kolber MR, Allan GM, Musini VM, Sekhon RK, et al. Magnesium for skeletal muscle cramps. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2020.
- Boyle N, Lawton C, Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress—A Systematic Review. *Nutrients*. 2017 Apr 26;9(5):429.
- Arab A, Rafie N, Amani R, Shirani F. The Role of Magnesium in Sleep Health: a Systematic Review of Available Literature. *Biol Trace Elem Res*. 2023 Jan 19;201(1):121–8.

Kaynakça

- Lameris AL, Nevalainen PI, Reijnen D, Simons E, Eygensteyn J, Monnens L, et al. Segmental transport of Ca 2+ and Mg 2+ along the gastrointestinal tract. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. 2015 Feb 1;308(3):G206–16.
- Eljaaly K, Helal A, Almandeel T, Algarni R, Alshehri S. Multivalent cations interactions with fluoroquinolones or tetracyclines: A cross-sectional study. Saudi J Biol Sci. 2021 Dec;28(12):6929–32.
- Saha A, Omer A, Trivedi N. Improvement in Serum Magnesium Levels With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. JCEM Case Reports. 2022 Nov 29;1(1).
- Shah C V., Sparks MA, Lee CT. Sodium/Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Magnesium Homeostasis: A Review. American Journal of Kidney Diseases. 2024 May;83(5):648–58.
- Gommers LMM, Hoenderop JGJ, de Baaij JHF. Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. Acta Physiologica. 2022 Aug 14;235(4).
- Recart DA, Ferraris A, Petriglieri CI, Alonso Serena M, Bonella MB, Posadas-Martinez ML. Prevalence and risk factors of long-term proton pump inhibitors-associated hypomagnesemia: a cross-sectional study in hospitalized patients. Intern Emerg Med. 2021 Apr 1;16(3):711–7.
- Liamis G, Hoorn EJ, Florentin M, Milionis H. An overview of diagnosis and management of drug-induced hypomagnesemia. Pharmacol Res Perspect. 2021 Aug 18;9(4).



Künye

Bu bülten Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından hazırlanmakta ve yayınlanmaktadır. Makalelerin içeriklerinin tıbbi ve hukuki sorumluluğu ilgili yazarlara aittir.

Paylaşılması istenen makalelerin, formata uygun bir şekilde dernek e-posta adresine tasl@tasl.org.tr yollanması gerekmektedir.



Prof. Dr.
Abdullah Zeki Karasu

TKAD adına sahibi:
BAŞKAN



Doç. Dr.
Arif Mansur Coşar

TKAD
BÜLTEN EDITÖRÜ





**TÜRK KARACİĞER
ARAŞTIRMALARI DERNEĞİ**

**ŞUBAT 2025
SAYI 52**



Teşekkürler

www.tkad.org.tr



@tkadorg

