

# Promjene koncentracije magnezija u serumu bolesnika s upalom sluznice probavnoga sustava kao posljedicom kemoterapije

---

**Grubišić-Čabo, Filip**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2013**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:564425>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-09**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)





## Središnja medicinska knjižnica

**Grubišić-Čabo, Filip (2013) *Promjene koncentracije magnezija u serumu bolesnika s upalom sluznice probavnoga sustava kao posljedicom kemoterapije [Changes in serum concentration of magnesium in patients with chemotherapy induced alimentary tract mucositis]*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

<http://medlib.mef.hr/1957>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Filip Grubišić-Čabo**

**Promjene koncentracije magnezija u  
serumu bolesnika s upalom sluznice  
probavnoga sustava kao posljedicom  
kemoterapije**



**DISERTACIJA**

Zagreb, 2013.  
**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Filip Grubišić-Čabo**

**Promjene koncentracije magnezija u  
serumu bolesnika s upalom sluznice  
probavnoga sustava kao posljedicom  
kemoterapije**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2013.

Disertacija je izrađena u Općoj bolnici Šibenik, Kliničkom bolničkom centru Sestara Milosrdnica te Kliničkom bolničkom centru Zagreb.

Voditelj rada: prof.dr.sc.Ante Bolanča

Zahvaljujem se mentoru prof.dr.sc.Anti Bolanči na dragocjenoj pomoći pri izradi ovog rada!

Svojoj obitelji se zahvaljujem na stalnom poticaju, strpljenju i podršci u svemu što je prethodilo, kao i tijekom izrade same disertacije!

## POPIS OZNAKA I KRATICA

**5-FU** - 5 fluorouracil

**ADH** - antidiuretski hormon (*engl. Antidiuretic hormon*)

**ASCO** - američko udruženje kliničkih onkologa (*engl. American Society of Clinical Oncology*)

**ATP** - adenzin trisofat (*engl. Adenosine triphosphate*)

**C** - ugljik

**Ca** - ukupni kalcij

**CAMP** - ciklički adenzin monofosfat (*engl. Cyclic adenosine monophosphate*)

**CASR** - kalcij prijemčivi receptor (*engl. Calcium sensing receptor*)

**CGMP** - ciklički gvanozin monofosfat (*engl. Cyclic guanosine monophosphate*)

**CMV** - citomegalovirus (*engl. Cytomegalovirus*)

**CO<sub>2</sub>** - ugljični dioksid

**COX-2** - ciklooksigezana 2

**CRP** - c reaktivni protein

**DKS** - diferencijalna krvna slika

**DL** - decilitar

**DNK** - deoksiribonukleinska kiselina

**EC** - europska komisija (*engl. European Commission*)

**EGF** - epidermalni čimbenik rasta (*engl. Epidermal growth factor*)

**EGFR** - receptor epidermalnog čimbenika rasta (*engl. Epidermal growth factor receptor*)

**FDA** - agencija za hranu i lijekove (*engl. Food and Drug Administration*)

**FHNK** - familijarna hipomagnezemija sa hiperkalciurijom i nefrokalcinozom (*engl. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis*)

**G6P** - glukoza- 6- fosfat (*engl. Glucose- 6- phosphate*)

**G6P-DH** - glukoza-6-fosfat dehidrogenaza (*engl. Glucose- 6- phosphate dehydrogenase*)

**G-CSF** - čimbenik stimulacija rasta neutrofila (*engl. Granulocyte- stimulating colony factor*)

**Gr** - granulociti

**GST** - glutation-S-transferaza

**H** - sat (*engl. Hour*)

**Hb** - hemoglobin

**He-Ne** - helij/neon

**HSH** - hipomagnezemija sa sekundarnom hipokalcijemijom

**HSV** - herpes simpleks virus

**IL** - interleukin (*engl. Interleukin*)

**IP3** - inozitol 1,4,5- trisofat

**ITD.** - i tako dalje

**K** - kalij

**KG** - krvna grupa

**Kg.** - kilogram

**KGF** - rekombinadni ljudski keratinocitni faktor rast (*engl. Keratinocyte growth factor*)

**KKS** - kompletna krvna slika

**L** - leukociti

**MAPK** - mitogen aktivirajuća protein kinaza (*engl. Mitogen activated protein kinase*)

**MEK 1** - mitogen aktivirajuća protein kinaza kinaze 1 dvostruke specifičnosti (*engl.*

*Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 1*)

**MeSH** - popis medicinskih izraza (*engl. Medical Subject Heading*)

**MG.** - miligram

**Mg** - ukupni magnezij

**Mg<sup>2+</sup>** - ionizirani magnezij

**MIN.** - minuta

**MI.** - mililitar

**MMOL/L** - milimol po litri

**MRNA** - glasnička ribonukleinska kiselina (*engl. Messenger ribonucleic acid*)

**Na** - natrij

**NAD** - nikotinamid adenin dinukleotid (*engl. Nicotinamide adenine dinucleotide*)

**NADH** - Nikotinamid adenin dinukleotid dehidrogenaza

(*engl. Nicotinamide adenine dinucleotide dehydrogenase*)

**NCI-CTCAEv.3** - / nacionalni institut za rak - zajednički terminološki kriteriji  
neželjenih pojava/; izdanje 3 (*engl. National Cancer Institute-  
Common Terminology Criteria Adverse Events*) v.3.

**NF- κB** - nuklearni čimbenik kapa beta

**NMDA** - n-metil-D-aspartat

**NO** - dušični oksid (*engl. Nitric oxide*)

**NPR.** - na primjer

**P** - fosfor

**p**- p vrijednost

**PTH** - paratiroidni hormon (*engl. Parathyroid hormon*)

**Rh** - rezus faktor

**SAD** - Sjedinjene Američke Države

**SIADH** - sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona

(*engl. Syndrom of inappropriate antidiuretic hormone secretion*)

**TGF-  $\beta$ 3** - čimbenik preobrazbe rasta beta 3 (*engl. Transforming growth factor B3*)

**TNF** - čimbenik nekroze tumora (*engl. Tumor necrosis factor*)

**Trc** - trombociti

**TRP** - prolazno receptor potencijalnih (*engl. Transient receptor potential*)

**TRPM** - prolazno receptor potencijalnih melastatinskih (*engl. Transient receptor potential melastatin*)

**VEGF** - žilni endotelijalni čimbenik rasta (*engl. Vascular endothelial growth factor*)

## Sadržaj

<a href="#">1. Uvod i svrha rada</a>	1
<a href="#">1.1. Magnezij</a>	5
<a href="#">1.2. Homeostaza magnezija u tijelu</a>	7
<a href="#">1.3. Učinak magnezija na u tijelu prisutne stanice i tkiva</a>	20
<a href="#">1.4. Uloga magnezija u patobiologiji tumora</a>	22
<a href="#">1.5. Poremećaji homeostaze magnezija</a>	26
<a href="#">1.5.1. HIPOMAGNEZEMIJA</a>	26
<a href="#">1.5.2. HIPERMAGNEZEMIJA</a>	35
<a href="#">1.6. Stupnjevanje, klinički znaci i simptomi hipomagnezemije</a>	36
<a href="#">1.7. Liječenje magnezijem</a>	37
<a href="#">1.7.1. PRIMJENA MAGNEZIJA U ANESTEZIJI I REANIMATOLOGIJI</a>	40
<a href="#">1.7.2. PRIMJENA MAGNEZIJA U KARDIOLOGIJI</a>	40
<a href="#">1.7.3. PRIMJENA MAGNEZIJA U PORODILJSTVU</a>	41
<a href="#">1.7.4. PRIMJENA MAGNEZIJA U LIJEČENJU ASTME</a>	41



1.7.5. <a href="#">LIJEČENJE MAGNEZIJEM U OSTALIM INDIKACIJAMA</a> .....	41
1.8. <a href="#">Fiziologija probave</a> .....	42
1.9. <a href="#">Definicija, patogeneza te kliničke značajke upale sluznice probavnog sustava</a> .....	43
1.10. <a href="#">Stupnjevanje nastalih nuspojava te liječenje upale sluznice probavnog sustava</a> .....	51
2. <a href="#">HIPOTEZE</a> .....	57
3. <a href="#">CILJEVI RADA</a> .....	58
4. <a href="#">ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA</a> .....	59
4.1. <a href="#">Plan istraživanja</a> .....	59
4.2. <a href="#">Ispitanici</a> .....	60
4.3. <a href="#">Metode istraživanja</a> .....	62
4.4. <a href="#">STATISTIČKA ANALIZA</a> .....	67
5. <a href="#">REZULTATI</a> .....	68
6. <a href="#">RASPRAVA</a> .....	85
7. <a href="#">ZAKLJUČAK</a> .....	93
8. <a href="#">SAŽETAK</a> .....	94
9. <a href="#">SUMMARY</a> .....	96
10. <a href="#">LITERATURA:</a> .....	99
11. <a href="#">ŽIVOTOPIS</a> .....	119

- **UVOD i svrha rada**

Magnezij je po zastupljenosti četvrti mineral u ljudskom organizmu - nakon fosfora, kalcija i kalija, drugi po zastupljenosti intracelularni kation - poslije kalija, te četvrti po zastupljenosti kation u plazmi- nakon natrija, kalija i kalcija (1,2). Kritičan je kofaktor u bilo kojoj reakciji u kojoj sudjeluje ATP tako da nedostatak ovog iona može imati značajan učinak na ljudski metabolizam. Ciljna grupa bili su bolesnici, koji su razvili nuspojavu na primjenu citotoksične kemoterapije, u vidu upale sluznice cijelog probavnog sustava. Po definiciji nuspojava lijeka predstavlja štetnu i neželjenu reakciju na lijek, koji je primijenjen u propisanoj dozi i na ispravan način. Samu nuspojavu je inače mnogo teže ocijeniti nego ukupno preživljenje bolesnika, ili lokalnu kontrolu bolesti, a opisano je preko 500 različitih reakcija tkiva i/ili simptoma. Nastale nuspojave mogu se manifestirati u vidu citopenija, upale sluznice probavnog sustava, sepse, elektrolitskih poremećaja, i brojnim drugim oblicima.

Upala sluznice probavnog sustava, odnosno eventualne nastale nuspojave tipa hipomagnezemije, neutropenije te hipokalcijemije stupnjevali su se prema NCI-

CTCAE v.3 platformi u V stupnjeva (3). Nastup smrtnog ishoda prema istoj platformi označava nastanak nuspojave stupnja V, za bilo koju od mogućih nuspojava. Čini se kako se magnezij u onkološkoj praksi prerijetko određuje, s obzirom da je deficit magnezija prepoznat kao dodatni čimbenik mortaliteta i morbiditeta u brojnim disfunkcionalnim stanjima, koja rezultiraju u malapsorpciji odnosno ekscesivnoj ekskreciji.

## OPĆI PODACI O ELEKTROLITIMA

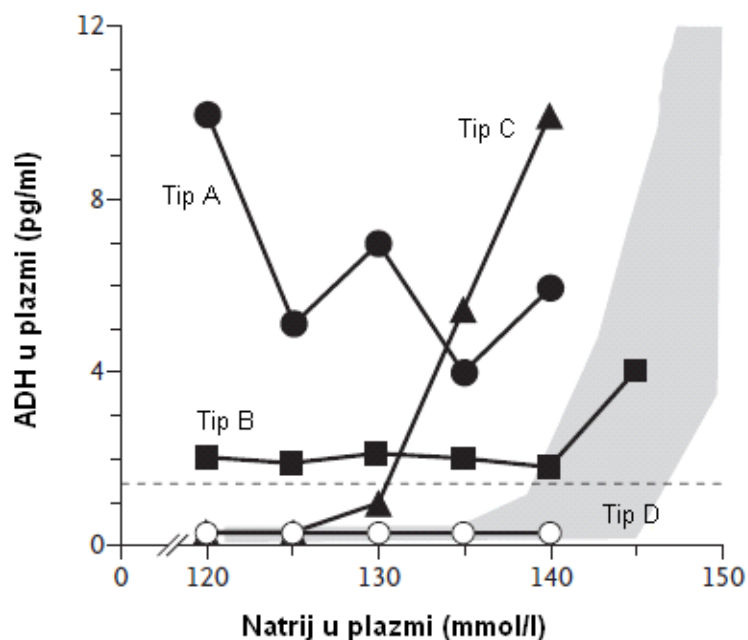
Elektroliti su uključeni u mnoge metaboličke i homeostatske funkcije organizma, uključujući enzimatske i biokemijske, održavanje strukture i funkcije staničnih membrana, neurotransmisiju, provođenje impulsa kroz nervni sustav, hormonalne funkcije u organizmu, mišićnu kontrakciju, funkciju kardiovaskularnog sustava, sastav kostiju te regulaciju tjelesnih tekućina i acido-baznog statusa (4). Osim serumskih koncentracija elektrolita, kliničar uvijek mora obratiti pažnju na eventualno prisutne znake i simptome elektrolitskog poremećaja. Težina nastalih simptoma, eventualnog elektrolitskog poremećaja, obično korelira sa dubinom elektrolitskog disbalansa te brzinom njegova nastanka. Brojni mehanizmi mogu biti uključeni u abnormalnosti elektrolita, uključujući: poremećaj resorpcije i distribucije, pretjeranu ili neadekvatnu nadoknadu tekućine, poremećaj hormonalnih, neuroloških i homeostatskih mehanizama, poremećenu ekskreciju preko gastrointestinalnog sustava ili bubrega, kao i promjene u sastavu i raspodjeli tjelesnih tekućina. Kada se dobije poremećena vrijednost koncentracije elektrolita u uzroku, uvijek treba misliti prethodno početku liječenja na mogućnost eventualne pogreške; laboratorijske, pogreške pri sakupljanju uzoraka krvi ili njene hemolize. Posebno to vrijedi kada je bolesnik asimptomatičan, i kada su laboratorijske vrijednosti elektrolita ranije bile u granicama referentnih koncentracija, a bez nove promjene u terapiji ili kliničkom stanju bolesnika.

U bolesnika sa zloćudnim tumorima česte su abnormalnosti elektrolita, i mogu se prezentirati i kao hitna stanja (5).

Natrij je najzastupljeniji ekstracelularni kation i njegova normalna koncentracija u serumu iznosi 137-146 mmol/L. Upravo je hiponatrijemija najčešći od svih elektrolitskih poremećaja.

Javlja u oko 30-40% hospitaliziranih bolesnika, a što je i češće nego što se ranije mislilo (6). Apsolutni gubitak tekućine u organizmu dovodi do otpuštanja antidiuretskog hormona, a što vodi u hiponatrijemiju. Česta je i situacija kada postoji hiponatrijemija, uz porast ukupne količine natrija i vode u tijelu, a praćena perifernim edemima i/ili ascitesom. U takvim situacijama pad cirkulirajućeg volumena dovodi do hipersekrecije ADH-a, retencije vode te hiponatrijemije. Kod oboljelih od zloćudnih tumora SIADH je čest uzročnik hiponatrijemije. Hiponatriemični bolesnici sa niskom koncentracijom natrija u mokraći ( $< 20$  mmol/L) imaju „manjak volumena“, dok oni sa visokom koncentracijom natrija u mokraći ( $> 40$  mmol/L) imaju SIADH.

Slika 1. PRIKAZ RAZLIČITIH TIPOVA NEPRIMJERENOG LUČENJA ADH



Kazalo slike 1.- ADH-antidiuretski hormon

Tip A- karakteriziran nereguliranom sekrecijom ADH

Tip B- karakteriziran povišenom bazalnom sekrecijom unatoč normalnoj regulaciji izazvanoj osmolarnošću plazme

Tip C- karakteriziran resetiranim „osmostatom“

Tip D- karakteriziran nedektabilnim ADH

Hipernatrijemija nastupa rjeđe nego hiponatrijemija prvenstveno zahvaljujući snažnom mehanizmu žeđi. Bolesnici koji su zbog svoje bolesti skloni razviti hipernatrijemiju imaju visok rizik mortaliteta, od čak 30-70% (7).

Kalij je drugi najčešći kation u tijelu. Otprilike 98% ukupne tjelesne zalihe kalija se nalazi intracelularno, a samo 2% ekstracelularno (8). Normalna koncentracija kalija u

serumu iznosi 3,9-5,1 mmol/L. Hipokalijemija je česta kod oboljelih od zloćudnih tumora, i smatra se ozbiljnom ako postoje simptomi i/ili ako je kalij ispod 2,5 mmol/L. Kod onkoloških bolesnika jedan od mogućih uzročnika hipokalijemije je relativno česta uporaba mijelopoetskih faktora rasta. Njihovom primjenom dolazi do ubrzanja hematopoeze, time do ubrzanog preuzimanja kalija od strane novostvorenih stanica, te posljedično hipokalijemije.

Slično tome i pojačana produkcija blasta, u akutnoj mijeloičnoj leukemiji, može dovesti do hipokalijemije (9). Alkalozna koja je često prisutna u takvim situacijama, isto tako može dovesti do pomaka kalija u stanice, a time i hipokalijemije.

Hiperkalijemija obično nastaje kod onkoloških bolesnika ili adrenalnom insuficijencijom koja je posljedica metastaza u obje nadbubrežne žlijezde, ili akutnom bubrežnom insuficijencijom. Hiperkalijemija može biti ugrožavajuća po život kada koncentracija kalija u serumu pređe 6,5 mmol/L.

Fosfor je najznačajniji intracelularni anion. Normalna koncentracija fosfora u serumu iznosi 0,79-1,42 mmol/L. Većina fosfora, koja se nalazi u tijelu, je smještena u kostima i mekim tkivima, a tek 1% u ekstracelularnim tekućinama (10). Adekvatna količina fosfora i fosfata u tijelu je neophodna za iskorištenje glukoze, glikolizu, sintezu ATP-a, brojne biokemijske reakcije, sintezu 2,3 - difosfoglicerata kao i njegovu funkciju, te dobru funkciju nervnog i mišićnog sustava. Odstupanja od normalnih vrijednosti koncentracija fosfora u serumu definiraju se kao hipo ili hiperfosfatemija.

Kalcij ima svoju ulogu u metabolizmu kostiju, koagulaciji krvi, adheziji trombocita, neuromuskularnoj aktivaciji, žljezdanoj endokrinoj i egzokrinoj funkciji, te elektrofiziološkoj aktivnosti u srcu i glatkim mišićima tijela. Oko 99% ukupnog kalcija u tijelu se nalazi u kostima, a manje od 1% u serumu (11). Granice normale, za vrijednosti koncentracije ukupnog kalcija u serumu, se kreću u rasponu od 2,14-2,53 mmol/L.

Hipokalcijemija, definirana sniženjem vrijednosti koncentracije ukupnog kalcija u serumu ispod granice normale, nastaje najčešće kao posljedica hipoalbuminemije. Stoga se hipokalcijemija danas obično definira sniženjem vrijednosti ioniziranog kalcija u serumu, na manje od 1,1 mmol/L.

I hipokalcijemija može biti posljedica metastatskog karcinoma, a nastaje kada je prisutna povećana osteoblastična aktivnost u kostima.

Hiperkalcijemija se definira povišenjem koncentracije ukupnog kalcija u serumu iznad gornje granice normale. Zloćudni tumori najčešće humoralnim čimbenicima, a vrlo rijetko direktnom infiltracijom kostiju, dovode do hiperkalcijemije. Zloćudni tumori i primarni hiperparatireoidizam najčešći su uzroci hiperkalcijemije (12). Tijekom liječenja oboljelih od karcinoma, kod 10-20% njih se javi hiperkalcijemija (13).

Poremećaji elektrolita često su praćeni metaboličkim poremećajima, u vidu metaboličke ili respiratorne acidoze, odnosno alkaloze.

Za razliku od natrija i kalija koji se nalaze pretežito u plazmi u ioniziranom obliku, magnezij i kalcij se nalaze u značajnom postotku vezani za proteine plazme.

- **Magnezij**

#### OPĆI PODACI

Važnost magnezija i njegovu ulogu u nastanku života uopće možemo slijediti od sastava zemljine kore (koja je bogata u željezo/magnezijevim silikatima), sastava praoceana koji je bio bogat u magneziju, do formiranja klorofila koji sadrži magnezij u središtu molekule i konačno do njegova inkorporiranja u animalne stanice koje sadržavaju ATP, a koji je ovisan o magneziju (14). Magnezij je otkrio 1808. godine sir Humphrey Davy. Ime mu dolazi od područja Magnezije u staroj Grčkoj, gdje su nađene nakupine magnezija u obliku kojega nazivamo talk. Ključan je za normalno funkcioniranje ATP-a i metabolizam glukoze, pa odatle proizlazi njegova ubikvitarna važnost (15). Relativna atomska masa magnezija iznosi 24.3050. Djeluje kao „drugi glasnik“ (16), te predstavlja kofaktor za oko 300 enzima koji učestvuju u metabolizmu ugljikohidrata, aminokiselina, nukleinskih kiselina, proteina kao i u redoks reakcijama. Time ulazi u metabolizam masnih kiselina i fosfolipida, a samim tim utječe na permeabilnost i stabilnost staničnih membrana. Od svih biološki aktivnih kationa posjeduje najmanji promjer iona, što mu daje najveću sposobnost stvaranja kompleksa. Uključen je u veliki broj staničnih metaboličkih reakcija, uključujući sintezu DNK, neurotransmisiju te proces vezanja hormona na receptore (17). U normalnim diploidnim stanicama ukupna koncentracija magnezija raste kroz G1 i S fazu staničnog ciklusa (18).

Magnezij posjeduje anagonistički efekt prema kalciju (19), sudjelujući u aktivaciji Ca i Na-K ATP-aza, koje su uključene u proces ionskih razmjena tijekom depolarizacije odnosno repolarizacije stanica. Slabljenjem aktivnosti ATP-aznih pumpi dovodi do

redukcije intracelularnog ATP-a, time do povišenih intracelularnih koncentracija natrija i kalcija, a smanjenih koncentracija kalija unutar stanica. Pretpostavlja se da magnezij djeluje kao „kronični“ regulator koji podražava staničnu produkciju energije, ili specifične reakcije transfosforilacije, kroz subtilne (ili teško prepoznatljive) promjene koncentracije slobodnog iona ( $Mg^{2+}$ ), ili promjenom odnosa slobodnog u odnosu na vezani ion (20). Suprotna je uloga kalcija koji djeluje kao fini regulator, utječući „akutno“ na intracelularne aktivnosti oscilacijama njegovih koncentracija u citosolu.

Magnezij djeluje kao intracelularni antagonist kalcija, nekompetitivno inhibirajući  $IP_3$  senzitivne kanale. Otpuštanje intracelularnog kalcija ima presudnu ulogu u mnogim staničnim funkcijama, kako bazičnim (dijeljenje stanica te ekspresija gena), tako i specijaliziranim (ekscitacija, kontrakcija i sekrecija), a njegova intracelularna koncentracija održava se u uskim granicama. Zajednički put mnogim podražajima (hormonima, faktorima rasta i neurotransmiterima) u oslobađanju intracelularnog kalcija jest aktivacija fosfolipaze C i hidroliza fosfatidilinozitola 4,5-bifosfata u inozitol 1,4,5-trisofat ( $IP_3$ ) (21).

$IP_3$  djeluje vezujući se za transmembranski  $IP_3$  receptor izazivajući otvaranje kalijevih kanala, a koji zapravo predstavljaju dio iste molekule.

Osim toga magnezij djeluje antagonistički prema kalciju i na drugim mjestima u stanici; npr. djelujući na rianodinsku podgrupu receptora kalij otpuštajućih kanala u sarkoplazmatskom retikulumu (22).

Uz to magnezij regulira i aktivnost specifičnih kalijevih kanala, koji se otvaraju u odsustvu magnezija. Dolazi do sniženja vrijednost intracelularnog kalija, depolarizacije staničnog membranskog potencijala, sniženja praga nastanka akcijskog potencijala te produženja vremena repolarizacije stanice. Kada dođe do intracelularnog nedostatka magnezija dolazi do snižene funkcije mnogih enzima koji koriste energijom bogate fosfate, npr. u metabolizmu glukoze.

Za zaključiti je kako je magnezij značajan u antagoniziranju učinaka kalcija, regulaciji prijenosa energije (produkciji i funkciji ATP-a, kontroliranju glikolize i Krebsova ciklusa u oksidativnoj fosforilaciji), te stabilizaciji membrana.

Kako mitohondriji imaju sve karakteristike kako bi ih se smatralo depoima magnezija, postoji mogućnost važnosti magnezija ne samo u sintezi ATP-a, već i u staničnoj apoptozi (23).

To je dovelo do hipoteze kako magnezij ima vrlo važnu ulogu u staničnom ciklusu, a da je njegov nedostatak važan kofaktor u premalignoj transformaciji stanice.

Uz gore navedeno danas se zna da je imunokompetencija sposobnost organizma koja je ovisna o magneziju.

Ipak mnogi aspekti stanične regulacije magnezija još nisu jasni. Koncentracija magnezija u plazmi je u jednakom milimolarnom redu kao i kalcija, ali intracelularna koncentracija magnezija je mnogo viša negoli kalcija.

Dok se na druga četiri elektrolita misli, za magnezij se često kaže da je peti „zaboravljeni“ elektrolit.

Zanimljiva je hipoteza koja vidi deficit magnezija kao direktnog uzročnika nestajanja dinosaura. Znanstvenici iz Kine su dokazali značajan pad količine magenzija u ljusci jajeta dinosaura, prije negoli su nestali (24).

- **Homeostaza magnezija u tijelu**

Količina magnezija u prosječna odrasla čovjeka iznosi oko 24g (0,33mg/kg. ili 1,32 mmol/kg.) (25). Homeostaza magnezija se najvećim dijelom regulira u bubrezima (26), ali funkcija probavnog trakta, paratireoidni hormon te koncentracija magnezija u plazmi su isto tako značajni čimbenici (27). Sam znoj sadrži male količine magnezija.

Njegova ukupna koncentracija u serumu se lako i pouzdano određuje spektrofotometrijom, i tipično se nalazi u granicama od 0,65- 1,05 mmol/L (28).

Magnezij se u tijelu nalazi u četiri oblika / intracelularni te tri ekstracelularne frakcije/ (29). Samo oko 1% ukupnog tjelesnog magnezija se nalazi ekstracelularno, a čak 99% intracelularno. Ekstracelularni magnezij je u krvi raspoređen u tri frakcije- ionski ( 61%), vezan za proteine ( 33%), te vezan za komplekse / fosfate i citrate/ ( 6%) (30,31).

Albumini jesu najznačajniji ligand koji veže frakciju magnezija vezanog za proteine (32). Većina istraživača suglasna je u tom kako slobodni magnezij predstavlja zapravo njegov aktivni oblik (33,34). Tek oko 0,3% ukupnog tjelesnog magnezija se nalazi u serumu.

Frakcija magnezija koja je vezana za proteine u plazmi, u normalnim okolnostima ne prolazi glomerularnu membranu. Slobodna frakcija magnezija u serumu, kao i ona frakcija koja je vezana za različite komplekse, predstavljaju dio magnezija koji se može profiltrirati kroz glomerularnu membranu (2/3 ukupnog magnezija u plazmi).

Intracelularni dio magnezija se nalazi podjednako raspoređen između kosti i mekih tkiva. U potonjoj grupi skeletni mišići sadržavaju njegov najveći dio, ukupno 28% ukupnih tjelesnih zaliha (35). U humanoj populaciji do 35% magnezija koji se nalazi u kostima, te do 40% magnezija koji se nalazi u skeletnim mišićima se može dislocirati. Ekvilibrij između ovih depoa se odvija polako, a poluvrijeme radioaktivno označenog magnezija iznosi od 41-181 dan (36). U tipičnoj stanici sisavaca oko 90% ukupnog magnezija u stanici je vezano u citosolu za ATP ili je razdijeljeno između jezgre, mitohondrija i sarkoplazmatskog retikuluma. Samo oko 5% ukupnog intracelularnog magnezija se nalazi u slobodnoj formi. Lako se uspostavlja ekvilibrij unutar stanice između slobodnog i vezanog magnezija, a stanice su dugo u stanju držati slobodni magnezij unutar uskih granica, pri fiziološkim varijacijama okoline. Onaj dio magnezija koji se nalazi unutar jezgara ima posebno važnu ulogu u regulaciji transkripcije. Sugerira se važnost magnezija u stabilizaciji endonukleaza, za razliku od kalcija koji ih aktivira.

Koncentracija magnezija u „zatvorenim prostorima“ je posebno regulirana. Aktivnom sekrecijom u koroidalnom pleksusu, i u prisustvu blage serumske hipomagnezemije, održava se koncentracija magnezija u cerebrospinalnoj tekućini unutar granica normale. Međutim u slučaju daljnjeg pada serumske koncentracije magnezija, u cerebrospinalnoj tekućini se više ne može održavati vrijednost magnezija unutar granica normale, te dolazi do njena pada. Tada može nastupiti tetanija. U eksperimentima ona nastupa kada dođe do pada koncentracije magnezija u cerebrospinalnoj tekućini; u goveđoj populaciji na vrijednost  $\leq 0,45\text{mmol/L}$ , a u populaciji ovaca na  $\leq 0,5\text{mmol/L}$  (37).

Hipomagnezemija izaziva otpuštanje magnezija iz određenih organa kao što su srce, bubrezi i mozak; dok organi kao što su jetra i neki drugi ne gube magnezij unatoč njegovu deficitu. Tetanički napadaji izazivaju prolazni porast vrijednosti koncentracije magnezija i /ili kalcija u plazmi.

Procjena ukupnih tjelesnih zaliha magnezija je složena! U standardnoj kliničkoj praksi danas se određuje ukupni magnezij u serumu, bilo u akutnim situacijama ili u praćenju njegovog nivoa tijekom terapije (36).

Radi procjene ukupnih zaliha magnezija u tijelu možemo se poslužiti u kliničkoj praksi i mjerenjem koncentracije njegova ioniziranog dijela u serumu, te mjerenjem izlučivanja magnezija mokraćom tijekom 24 sata (38).



S obzirom da se samo 0,3% ukupnog tjelesnog magnezija nalazi u serumu, koncentracija ukupnog magnezija u serumu ne reflektira nužno status njegovih ukupnih tjelesnih zaliha (38).

Ipak prisutnost serumske hipomagnezemije, posebno kada je izražena, sugerira intracelularni deficit magnezija (39).

Neki autori pretpostavljaju da bi sniženje intracelularnog magnezija moglo biti u uskoj vezi sa sniženjem serumske koncentracije, a što je pokazano sniženjem obiju koncentracija nakon ortopedskih operacija (40). Tek 2% bolnica u SAD određuje ionizirani magnezij u svojim laboratorijima (41).

Postoje osobe kod kojih se koncentracija ukupnog magnezija u serumu nalazi unutar granica normale, a ipak imaju snižene ukupne zalihe magnezija u tijelu. To se posebno odnosi na osobe sa kroničnim prikrivenim nedostatnim unosom magnezija. Moguće je i da osoba ima sniženu koncentraciju ukupnog magnezija u serumu, a pri tome normalne ukupne zalihe magnezija u tijelu, ali je ta pojava rjeđa (38). Ta pojava se zna susretati kod bolesnika kod kojih su u terapiju uključeni lijekovi koji snažno pojačavaju izlučivanje magnezija mokraćom.

Netočni rezultati dobiveni pri analizi ukupne koncentracije magnezija u serumu, mogu nastati iz nekoliko razloga. Povišene koncentracije bilirubina u serumu, kao i prisustvo hemolize eritrocita, prouzročit će apsorpciju svjetla, pojavu koju rabimo pri spektrofotometrijskom određivanju magnezija. Akutna acidoza dovodi do naglog otpuštanja magnezija iz stanica, te povišenja njegovih vrijednosti u serumu. Treba biti oprezan kod bolesnika sa jetrenom bolešću i sniženim ukupnim magnezijem u serumu. Bolesnici sa hipoalbuminemijom često imaju snižen ukupan magnezij u serumu, dok su vrijednosti ioniziranog magnezija ( $Mg^{2+}$ ) u granicama normale.

Poznavajući te činjenice proučavane su, kako bi se bolje procijenio njegov eventualni nedostatak, i druge koncentracije magnezija u tijelu; i to vrijednost ioniziranog magnezija u plazmi, a isto tako i njegova intracelularna koncentracija. Pokušaji postavljanja korelacije između ioniziranog magnezija, te promjena u serumskim albuminima ili pH-u su uglavnom propali (41). Uz to nadoknadom magnezija se uspjela korigirati vrijednost ukupnog, ali ne i ioniziranog magnezija, a studije kojima su uspoređivane vrijednosti intracelularnog te ekstracelularnog ioniziranog magnezija su dale kontradiktorne rezultate. S obzirom na te rezultate neki se pitaju koja je uloga ioniziranog magnezija! Je li snižena vrijednost ioniziranog magnezija normalna

reakcija na bolest, ili je prediktor neželjenog događaja ( srčana aritmija, oštećenje organa)? Ova pitanja ostaju otvorena!

Mjerenje ioniziranog magnezija danas nije standardna praksa, za razliku od mjerenja ioniziranog kalcija! To je prvenstveno posljedica toga što vrijednost tako dobivenog rezultata nije jasna. Jedina dokazana prednost određivanja ioniziranog, u odnosu na ukupni magnezij, jest njegovo određivanje kod bubrežnih bolesnika.

Normalno 24 satno izlučivanje magnezija mokraćom iznosi 3,6 mmol za žene odnosno 4,8 mmol za muškarce (42). Ipak i test mjerenja ekskrecije magnezija ima svoje ograničenje, jer količina magnezija u urinu nam više govori o izlučenom magneziju, nego o njegovoj ukupnoj tjelesnoj zalihi (43).

Za razliku od standardne kliničke prakse testovi kojima se možemo služiti u istraživačke svrhe, radi procjene ukupnih zaliha magnezija u tijelu jesu: Test opterećenja magnezijem; koncentracija magnezija u stanicama krvi, i to kako mononuklearima tako i eritrocitima; koncentracija magnezija u tkivima ( mišićima, kosti itd.); određivanje slobodnog magnezija u tkivima nuklearnom magnetskom rezonancom te različitim izotopnim metodama.

Test opterećenja magnezijem pouzdaniji je, u svrhu procjene ukupnih zaliha magnezija u tijelu, od testa 24 satnog izlučivanja magnezija mokraćom. Zadržavanje više od 50% apliciranog magnezija se uzima kao dokaz njegovog nedostatka, dok pri zadržavanju manjem od 20% unesenog magnezija malo je vjerojatno da se radi o njegovom nedostatku (44). Međutim sama složenost izvođenja testa ( venozna aplikacija magnezija) čini ga nepraktičnim, a test se izvodi uz pretpostavku uredne funkcije bubrega!

Općenito se danas misli kako bi najtočnije bilo mjeriti bioraspoloživost magnezija u tijelu njegovim određivanjem u krvnim stanicama (45).

To se temelji na činjenici što dobivene vrijednosti magnezija u mononuklearnim stanicama u krvi, najbolje koreliraju sa njegovom količinom u mišićima (46).

I određivanje koncentracije magnezija u eritrocitima, zbog njihovog dugog poluživota, bi mogao biti vrlo dobar pokazatelj njegova deficita ( vrijednosti u literaturi  $2,10 \pm 0,4$  mmol/L) (47).

Ipak korelacija vrijednosti magnezija u eritrocitima i mišićima, te ukupnih zaliha magnezija u tijelu ostaje nesigurna (48). Samo određivanje magnezija u tkivu biopsijom je obično teže dostupno, može biti etički dvojbeno, a danas i ne postoje komercijalno dostupni testovi za njegovu kliničku primjenu.

Tehnički je složenije određivati intracelularni ionski magnezij. U novije doba u fokus je došla metoda određivanja pomoću nuklearne magnetske rezonance.

Zbog svega toga određivanje ukupnog magnezija u serumu ostaje, iako nesavršen, najčešće određivani parametar u kliničkoj medicini radi procjene njegovih zaliha u tijelu (49).

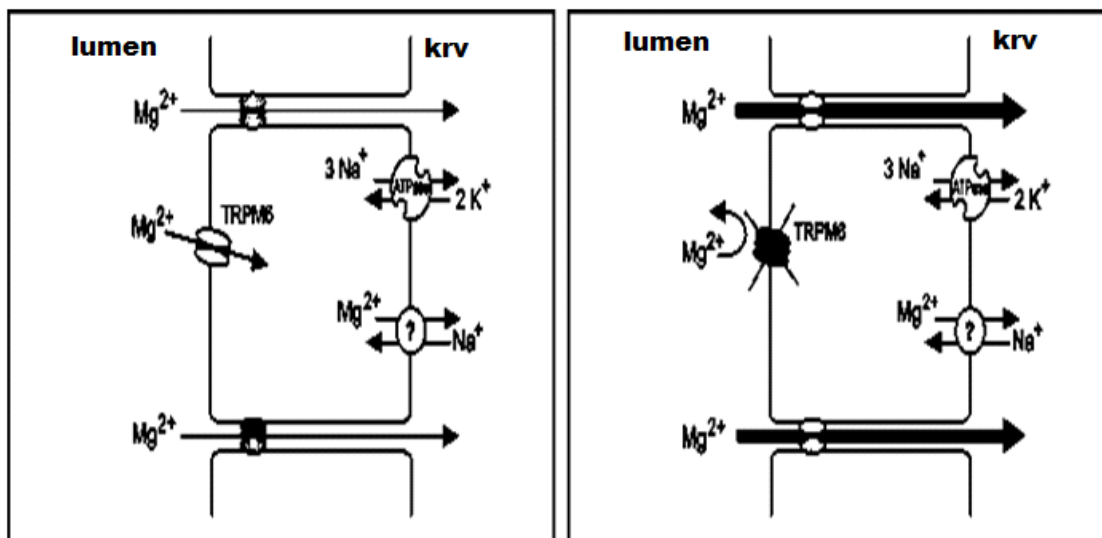
Zdrava osoba unese prosječno dnevno 200 do 350 miligrama magnezija (50), a trudnice odnosno dojilje još dodatnih 100-150 miligrama. U zemljama razvijenog svijeta najznačajniji unos magnezija jest preko vode za piće. Na taj način može adekvatni nivo magnezija u vodi utjecati na zdravlje ljudi (51). Uz unos vodom magnezij se unosi i hranom: krušnim žitaricama, mahunastim povrćem, kakaom, čokoladom, orasima, morskom hranom te ostalim vrstama namirnica. Magnezij otopljen u vodi potpunije se i brže apsorbira nego magnezij koji je sadržan u hrani. Uz to termičkom obradom mahunastog povrća može doći do značajnijeg gubitka količine magnezija u njemu, ostavljajući samo 3-28% prvotne količine (52). Procjene su kako je unos magnezija više nego prepolovljen u zadnjih sto godina (53). Osim intenzivnijih agrikulturalnih mjera i prerade hrane tome može doprinosti i pojava kiselih kiša. Pojavom kiselih kiša dolazi do povišenja kiselosti tla, a što dovodi do oslobađanja aluminija. Aluminij je inače netopljiv u vodi pri alkalnim ili neutralnim uvjetima. Tada aluminij može zamijeniti magnezij na njegovim mjestima vezivanja za korijen biljki, te time zamijeniti magnezij u površnijem dijelu tla. Posljedično dolazi do pomicanja magnezija dublje u tlo, čime postaje nedostupan za biljke. Danas je teško reći koja bi bila potrebna količina unesenog magnezija, a kako bi bila adekvatna za ljudski organizam.

Tako npr. Odbor za hranu i prehranu Instituta za medicinu SAD-a je citirao samo jednu studiju kako bi odredio prosječnu potrebu u skupini žena starosne strukture od 31-50 godina, a nije našao niti jednu balansiranu studiju u skupini žena starosne strukture od 51-70 godina. Preporučena količina od 320 miligrama dnevnog unošenja magnezija na dan bazirana je na temelju uobičajenog unosa za koji ne postoje podaci o eventualnim neželjenim učincima, te samo jedne balansirane studije. Francusko društvo za prehranu također je preporučilo sličnu količinu dnevnog unosa magnezija ( 330 miligrama). Međutim znanstveni odbor za prehranu EC-a je zaključio da postojeći dokazi nisu adekvatni, kako bi se dala znanstveno utemeljena preporuka. Umjesto toga oni su preporučili dnevni unos magnezija u rasponu od 150-

500 miligrama. Magnezij se može apsorbirati cijelom dužinom crijeva, iako se najvećim dijelom apsorbira u ileumu. Njegova resorpcija u gastrointestinalnom sustavu varira od 24% pri dijetama koje sadrže visok postotak magnezija, do 76% pri konzumaciji dijeta sa njegovim niskim unosom (54). Dnevno se resorbira otprilike 120 miligrama magnezija iz probavnog trakta, dok se dnevno izgubi otprilike 20 miligrama njegovom sekrecijom, tako da dnevna neto apsorpcija magnezija iznosi 100 miligrama. Utjecaj drugih nutrijenata na balans magnezija je značajniji pri njegovoj apsorpciji, nego pri njegovoj ekskreciji, koja se najvećim dijelom odvija putem mokraće. Željeni odnos unosa kalcija i magnezija trebao bi biti blizu 2. Poznato je da je resorpcija magnezija, kao i kalcija, u tankom crijevu proces koji je ovisan o D vitaminu. Vlaku, fitati i oksalati reduciraju dijelom apsorpciju magnezija formiranjem kompleksa, koji se ne mogu lako otopiti. Apsorpcija magnezija u crijevu se odvija preko 2 različita puta: nesaturabilni paracelularni pasivni transport i saturabilni aktivni transcelularni transport (55).

Većina magnezija, čak oko 90%, apsorbira se među enterocitima, pasivno paracelularnim putovima. Kinetika saturacije transcelularnog transportnog sustava objašnjava se ograničenim transportnim kapacitetom aktivnog transporta. Pri niskim intraluminalnim koncentracijama magnezij se prvenstveno apsorbira aktivnim transcelularnim putem, dok sa porastom njegove intraluminalne koncentracije raste i paracelularni način njegove apsorpcije iz crijeva.

Slika 2. - SHEMATSKI PRIKAZ NESATURABILNOG PARACELULARNOG PASIVNOG  
TRANSPORTA



Brzina apsorpcije magnezija kroz crijevni epitel ovisan je o transepitelijalnom električnom naponu ( koji je obično oko +5 mV, lumen pozitivan prema krvi), kao i transepitelijalnom koncentracijskom gradijentu. Koncentracija magnezija u lumenu crijeva kreće se negdje od 1,0-5,0 mM, ovisno o unosu magnezija putem hrane, kao i prisustvu anionskih kelatora. Samo slobodni magnezij ima mogućnost paracelularnog prolaza.

Vrijednosti serumske koncentracije ioniziranog magnezija ( $Mg^{2+}$ ) iznose od 0,5-0,7 mmol/L, tako da obično postoji koncentracijski gradijent ( $Mg^{2+}$ ) iz lumena crijeva prema krvi. Sama permeabilnost paracelularnih putova se nalazi pod utjecajem bjelančevina, od kojih su isti sastavljeni. Prostorni raspored i funkcija „uske-veze“ može biti moduliran brojnim signalnim molekulama, uključujući; protein G, fosfolipazu C, cAMP, protein kinazu C, intracelularni  $Ca^{2+}$ , diacilglicerol i MAPK te MEK 1 kinazama. Receptorima posredovana aktivacija ovih signala može promijeniti stanje fosforilacije proteina „uske veze“, kao i ionsku permeabilnost paracelularnih putova. Pasivna paracelularna apsorpcija magnezija ( $Mg^{2+}$ ) može biti putem brojnih intracelularnih signala pod utjecajem kako hormonalnih, tako i različitih nehormonalnih čimbenika.

Iako je današnje znanje nepotpuno, znamo da je transcelularna apsorpcija magnezija aktivna. Posredovana je preko TRPM kationskih kanala, i to TRPM 6 i TRPM 7 kanala.

Ovi kanali pripadaju obitelji TRPM kanala, a koja se dodatno dijeli na sedam različitih ogranaka (56). Kanal TRPM 7 je ubikvitarno eksprimiran u tkivima, dok se kanal

TRPM 6 nalazi eksprimiran cijelom dužinom epitela crijeva, u nefronu (predominantno u distalnom zavijenom kanaliću), ali i u plućima te sjemenicima. Ovi kanali su važni u apsorpciji odnosno reapsorpciji magnezija ( $Mg^{2+}$ ) zbog svoje lokalizacije na apikalnoj membrani epitela crijeva te distalnog zavijenog kanalića bubrega, mjestima gdje se odvija njegova apsorpcija odnosno reapsorpcija. Brojna je lista hormona i drugih čimbenika koji imaju utjecaj na ekspresiju proteina TRPM6 i TRPM7, a u nekim slučajevima i transport magnezija ( $Mg^{2+}$ ) posredovan preko TRPM6/TRPM7 kanala. U literaturi se navode redom: angiotenzin II, aldosteron, bradikinin, trombin, estrogeni, metabolička acidoza/alkaloza, diuretici tijazidnog tipa, takrolimus, kemijski uvjetovana šećerna bolest, kao oni koji imaju utjecaja na propusnost TRPM6 i TRPM7 kanala. Paratireoidni hormon i/ili 1,25-dihidroksi-vitamin D nemaju učinka na ekspresiju proteina TRPM6. Nasuprot tome poznato je kako restrikcije u dijetalnom unosu magnezija, i posljedična hipomagnezemija, su dovele do povišenih vrijednosti ekspresije mRNA TRPM6 u bubrezima, dok je razina TRPM7 u bubrezima ostala nepromijenjena. Obrnuto porastom unesenog magnezija u hrani, dovelo je do povišenja ekspresije proteina TRPM6 u crijevima.

Kanali TRPM6 i TRPM7 propusni su za oba bivalentna kationa, kako kalcij ( $Ca^{2+}$ ) tako i magnezij ( $Mg^{2+}$ ), ali i za druge elemente u tragovima; kao što su: cink ( $Zn^{2+}$ ), mangan ( $Mn^{2+}$ ) i kobalt ( $Co^{2+}$ ). Samo prodiranje ovih bivalentnih kationa u stanicu je određeno elektrokemijskim gradijentom.

TRPM6 i TRPM7 su aktivni kationski kanali, čiju aktivnost suprimiraju povišeni slobodni ioni ( $Mg^{2+}$ ) u citoplazmi, a što sugerira važnost ( $Mg^{2+}$ ) u citosolu kao regulatora funkcije samih kanala (57). Postoje biofiziološke različitosti između ovih dvaju kanala; a što uključuje veću propusnost kanala TRPM6 za nikel ( $Ni^{2+}$ ), različit odgovor kanala TRPM7 i TRPM6 na  $IP_3$  i 2- aminoetoksidifenil borat, te općenito bolja provodljivost kanala TRPM6 u odnosu na kanale TRPM7 (58).

Sama činjenica što su kanali TRPM 6 eksprimirani u distalnim zavijenim kanalićima bubrega potvrđuje tezu o postojanju dvaju nezavisnih transportnih sustava za prijenos magnezija u crijevima. Možemo zaključiti kako sam TRPM 6 vjerojatno predstavlja molekulsku komponentu aktivnog transcelularnog transporta magnezija. U tim okolnostima defekt u aktivnom transcelularnom transportu magnezija kompenzira se većom pasivnom apsorpcijom paracelularnim putem. I samo liječenje HSH zasniva na povećanom peroralnom unosu magnezija, a time zahvaljujući njegovoj povišenoj intraluminalnoj koncentraciji dolazi do povećanja njegove

paracelularne apsorpcije. Uz sve gore navedeno neke dosadašnje studije sugeriraju nefuncionalnost kanala TRPM6, bez prisustva kanala TRPM7.

Otkrivene su i neke druge familije proteina koje sudjeluju u transportu slobodnog magnezija ( $Mg^{2+}$ ).

Primjenjujući tehniku kloniranja Schlingmann je otkrio kako je sindrom hipomagnezemije sa sekundarnom hipokalcijemijom (HSH) prouzročen mutacijom gena TRPM6, a kritična regija se nalazi na kromosomu 9q21.13 (59). Bolest karakterizira niska vrijednost magnezija u serumu, nastala kako zbog smanjene intestinalne apsorpcije ( $Mg^{2+}$ ), tako i povećane renalne ekskrecije. Radi se o autosomno recesivnoj bolesti, koja se ispoljava u ranom djetinjstvu konvulzijama ili drugim znacima povišene neuromuskularne ekscitabilnosti.

Magnezij se najvećim dijelom eliminira bubrezima. Prag renalnog izlučenja magnezija bubrezima, nalazi se blizu gornje granice njegovih normalnih vrijednosti u serumu, te je sposobnost eliminacije magnezija bubrezima brza i velika. Osim toga bubreg posjeduje snažnu moć reapsorpcije magnezija. Od ukupno 2500 miligrama magnezija, koliko se svakodnevno profiltrira u bubrezima, izluči se samo 5% te količine mokraćom (60).

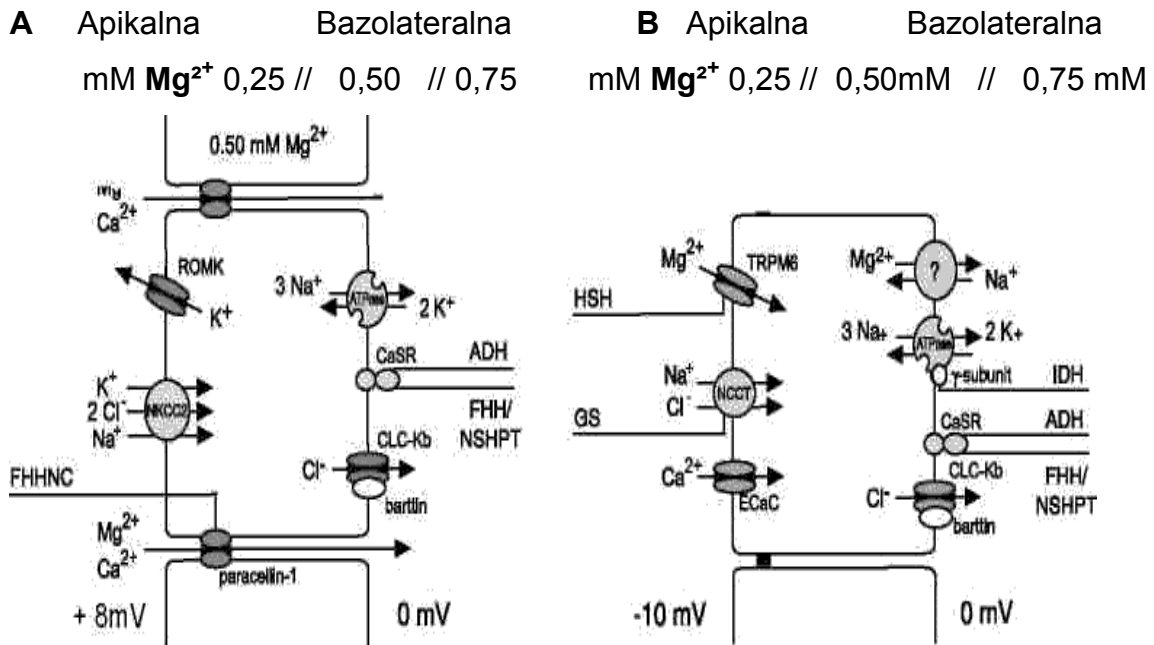
Kako bi se održala homeostaza bubrezi moraju reapsorbirati ukupnu količinu profiltriranog magnezija, osim 100 miligrama koliko se prosječno dnevno apsorbira u crijevima.

Od ukupne količine reapsorbiranog magnezija u nefronu, 15-25% se reapsorbira u proksimalnom tubulu. Tu se inače reapsorbira 60% filtriranog kalcija, kalija, natrija i vode. Ova diskrepanca reapsorpcije u proksimalnom tubulu, pripisuje se njegovoj relativnoj nepropusnosti za ( $Mg^{2+}$ ). Zanimljivo je da se u nezrelom bubregu novorođenčeta čak do 70% ( $Mg^{2+}$ ) reapsorbira u ovom dijelu nefrona (61).

U odraslih osoba čak 50-60% ( $Mg^{2+}$ ) se reapsorbira u debelom dijelu uzlaznog kraka Henleove petlje. U ovom segmentu je transport pasivan i paracelularan, a pokreće ga lumen-pozitivan transepitelijalni napon, u uvjetima relativno pozitivnog tubula prema relativno negativnom intersticiju. Reapsorpcija ( $Mg^{2+}$ ) u ovom dijelu nefrona je obrnuto proporcionalna protoku, tako da sva terapija koja povisuje protok u tubulu (npr. osmotski diuretici, infuzije s otopljenim solima, itd.) smanjuje njegovu reapsorpciju. Slično tome svaki čimbenik koji smanjuje pozitivan luminalni naboj (npr. diuretici Henleove petlje, hiperkalcijemija, itd.) smanjuje reapsorpciju ( $Mg^{2+}$ ).

Reapsorpcija magnezija u debelom dijelu uzlaznog kraka Henleove petlje prati reapsorpciju kalcija.

Slika 3. – REAPSORPCIJA MAGNEZIJA U DEBELOM DIJELU UZLAZNOG KRAKA HENLEOVE PETLJE



Samo 5-10% ukupno filtriranog magnezija se reapsorbira u distalnom zavijenom kanaliću nefrona. Kako se magnezij dodatno ne reapsorbira u sabirnim kanalićima, ovim se određuje njegova konačna količina u urinu. Transport u ovom dijelu nefrona je aktivan, i u biti transcelularan, a reapsorpcija magnezija u ovom dijelu nefrona važna je u „kalcij- neovisnoj“ reapsorpciji magnezija. Prosječna ekskrecija magnezija urinom kroz 24 sata iznosi 5mmol, a može se sniziti u slučaju izrazitog nedostatka i na 0,5mmol. Pretjerani gubitak magnezija putem bubrega, u prisustvu hipomagnezemije, može se definirati kada je ekskrecija magnezija veća od 1 mmol/dan (62).

Zadnjih nekoliko godina genetskom analizom poremećenih fenotipskih izražaja došlo se do boljeg razumijevanja homeostaze magnezija.

Primjenjujući tehniku kloniranja Schlingmann je našao kako je sindrom hipomagnezemije sa sekundarnom hipokalcijemijom (HSH) prouzročen mutacijom gena TRPM6. Bolest karakterizira niska vrijednost magnezija u serumu, nastala zbog smanjene intestinalne apsorpcije ( $Mg^{2+}$ ), te njegove povećane renalne ekskrecije. Radi se o autosomno recesivnoj bolesti koja se ispoljava u ranom djetinjstvu konvulzijama, ili drugim znacima povišene neuromuskularne ekscitabilnosti.



Simon-a i sur. (63) su tehnikom pozicionirajućeg kloniranja identificirali mutaciju u CLDN 16 kodirajućem paracelinu-1, prisutnu u sindromu FHNC. S obzirom da je paracelin-1 gotovo isključivo izražen u debelom dijelu uzlaznog kraka Henleove petlje, ovaj nalaz potvrđuje Rodriguez-Soriano-Val-ovu hipotezu koja pretpostavlja nepravilnu reapsorpciju magnezija i kalcija kao primarne poremećaje u FHNC-u.

Identificirana je i mutacija  $\gamma$ - podjedinice Na-K- ATP-aze kao uzročnika izolirane dominantne hipomagnezemije (64). Mutacija  $\gamma$ - podjedinice Na-K- ATP-aze dovodi do poremećaja kinetike aktivnosti enzima, smanjenja aktivnosti „ pumpe“, te sekundarnog smanjenja u transcelularnoj reapsorpciji magnezija. Mutacije u kalcij prijemčivom receptoru (CASR), bilo aktivirajuće ili inaktivirajuće, isto su tako često povezane sa poremećenom homeostazom magnezija. Aktivirajuća CASR mutacija dovodi do autosomno dominantnog hipoparatiroidizma (65), koja dovodi do hipokalcijemije i hiperkalciurije, ali često i hipomagnezemije. Suprotno tome oboljeli od heterozigotno inaktivirajuće mutacije CASR-a ispoljavaju hipokalciuričnu hiperkalciemiju, koja se opisuje kao familijarna hipokalciurična hiperkalciemija (66)! Oboljeli pokazuju i sklonost razvoja hipermagnezemije. Ukoliko se javi u homozigotnom obliku ova mutacija se ispoljava već u novorođenačkoj dobi.

Henroette i sur. (67) su pokazali povezanost između koncentracije magnezija u serumu i lokusa glavnog sustava tkivne snošljivosti u ljudi (HLA-B35).

Izraženi hormonalni odgovor koji nastaje pri promjeni plazmatske koncentracije magnezija je mnogo slabiji nego kod drugih iona ( kao što su kalcij i kalij) (68). Ipak brojni hormoni stimuliraju reapsorpciju magnezija u bubrezima, i to: steroidni hormoni, glukagon, kalcitonin, vazopresin, paratiroidni hormon (PTH), itd. (69,70,71). Stres izaziva djelomično sniženje koncentracije ukupnog magnezija u serumu, te povećanje njegove ekskrecije putem mokraće (72). PTH stimulira reapsorpciju magnezija u bubrezima, njegovu apsorpciju u probavnoj cijevi te njegovo pojačano otpuštanje iz kosti (73). Hipomagnezemija inhibira hipokalcijemijom izazvano otpuštanje PTH-a, a uz to izaziva i rezistenciju na djelovanje PTH. Za razliku od nalaza kod autoimunog hipoparatiroidizma, u hipomagnezemiji nalazimo snižene vrijednosti fosfata u serumu. Koncentracija PTH u serumu, po infundiranju magnezija se obično korigira unutar par minuta, a sama brzina korekcije koncentracije PTH upućuje na stimulirajući učinak magnezija u otpuštanju PTH (74). Inzulin inhibira ekskreciju magnezija bubrezima, dok epinefrin izaziva suprotan učinak, a oba hormona poboljšavaju prolaz magnezija kroz stanične membrane.

Tiroksin povećava izlučivanje magnezija mokraćom, dok glukagon ima tome suprotan učinak.

Visoka razina angiotenzina II, sa posljedičnim hiperaldosteronizmom, može biti odgovorna za sniženje koncentracije magnezija u plazmi. Primjena magnezija kod zdravih ispitanika stimulira otpuštanje renina, a suprimira produkciju aldosterona. Sam aldosteron izaziva povećanu ekskreciju magnezija urinom. Taurin je značajan metabolički faktor u regulaciji homeostaze magnezija. Štetni učinak pretjerane sekrecije epinefrina i inzulina, u stanjima nedostatka magnezija, se može antagonizirati povišenjem utoka taurina u stanice. Taurin, a možda i  $\gamma$ -L- glutamil taurin (vrsta paratireoidnog hormona), može poništiti ove dodatne učinke djelujući nespecifično (stabilizacijom membrana, vezanjem kalcija, efektom sniženja nivoa cGMP), ili specifičnim djelovanjem (učinkom „hormona koji čuva magnezij“). Vitamin D po svom je djelovanju sličan taurinu (75)! Opisani su i slučajevi, u prisustvu hipomagnezemije, rezistencije na primijenjeni vitamin D. Ipak naše znanje, danas, o učincima hormona na homeostazu magnezija je nepotpuno.

- **Učinak magnezija na u tijelu prisutne stanice i tkiva**

Kalcij i magnezij imaju suprotan učinak na mišićne stanice. Svojim učinkom kako na kalcijeve kanale, tako i pumpe, magnezij zapravo djeluje kao regulator njegova transmembranskog te intracelularnog protoka. Ulogom magnezija u transmembranskom gibanju kalcija, i aktivaciji adenilat ciklaze uključenoj u sintezu cikličkog AMP-a, mogao bi se djelomično objasniti taj učinak. U hipomagnezemiji dolazi do porasta vaskularnog tonusa nastalog redukcijom cikličkog AMP-a (76). U anestetiziranih pasa pojava smanjenja frekvencije rada srca, te sistoličkog i dijastoličkog tlaka, učinak je ovisan o dozi primijenjenog magnezija (77). Inhibicijom vezanja kalcija, na troponin C miocita, magnezij indirektno utječe na srčanu kontraktilnost. Sama hipomagnezemija uzrokuje brzo pasivno otpuštanje kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma, a što nastaje kao posljedica otvaranja kalcijevih kanala, dok visoka koncentracija magnezija zaustavlja ovaj proces (78).

U in vitro uvjetima na izoliranoj aorti odsustvo magnezija potenciralo je vazokonstriktivni učinak angiotenzina i acetilkolina, a hipermagnezemija je izazvala relaksaciju glatkog mišićja (79). Rasmusen i suradnici (80) su našli na zdravima ispitanicima, nakon infuzije magnezija, umjereno pozitivan inotropni učinak koji se može pripisati učinku magnezija na smanjenje vaskularne rezistencije, a koji se

manifestira smanjenjem sistemskog arterijskog te tlaka u arteriji pulmonalis. Pri tome se pretežito radi o vazodilatatornom učinku na arteriole.

Magnezij svojim pozitivno inotropnim te pozitivno kronotropnim učinkom kompenzirao je prethodno opisani učinak, čime je došlo do povišenja srčanog indeksa, dok je pulmonarna vaskularna rezistencija ostala nepromijenjena. Vigorito i suradnici (81) su našli kako infundiranjem magnezija dolazi do pada koronarne vaskularne rezistencije, sa porastom protoka kroz koronarne srčane žile.

Nedostatak magnezija isto tako može imati ulogu u patogenezi varijant (spastične ) angine pectoris (82), dok infuzijska nadoknada magnezija kod bolesnika koji imaju vazospatičnu anginu može dovesti do koronarne dilatacije, te supresije acetilkolinom izazvanog koronarnog spazma (83). Nadalje povećana ekscitabilnost, nastala ionskim promjenama provodnog dijela srčanog mišića, može dovesti do srčanih aritmija. U elektrokardiografskim studijama, vršenim na anestetiziranim psima, primijećena su produženja intervala P-R i R-R, kao i produženje vremena QRS kompleksa, koja koreliraju sa dozom primijenjenog magnezija, a bez promjena u QTc intervalu.

Poremećajem homeostaze magnezija dolazi do promjene u neuromuskularnoj transmisiji, prvenstveno presinaptičkim ali i postsinaptičkim učinkom. Magnezij kompetitivno inhibira ulazak kalcija u presinaptičke okrajine. Presinaptičko otpuštanje acetilkolina je smanjeno pri visokim koncentracijama magnezija, a što dovodi do narušavanja neuromuskularne transmisije. Osim toga magnezij smanjuje učinak acetilkolina na postsinaptičke receptore, te time povisuje prag podražaja aksona. Hipomagnezemija izaziva hiperekscitabilnost neuromuskularnog tkiva, dok hipermagnezemija izaziva neuromuskularnu slabost, a time dolazi do sniženja ili čak odsustva dubokih tetivnih refleksa.

Deficit magnezija često je udružen sa drugim štetnim čimbenicima, te može ubrzavati razvoj neurodegenerativne bolesti (84). Poznato je kako se u ljudi kod prisustva hipomagnezemije bilježi leukocitoza, koja se povezuje sa nastankom kardiovaskularnih bolesti.

Nasuprot tome povišene koncentracije magnezija u serumu izazivaju progresivnu inhibiciju otpuštanja kateholamina iz adrenergičnih nervnih okrajina, adrenalne medule, te adrenergičnih postganglijskih vlakana simpatikusa (85).

Magnezij je antagonist NMDA receptora. To svojstvo magnezija predstavlja znanstvenu bazu za studije adjuvantne primjene magnezija u perioperativnoj

analgeziji. Inhibicijom tih istih receptora, te povišenom produkcijom vazodilatirajućih prostaglandina, mogao bi se objasniti antikonvulzivni učinak magnezija. Teorijski mehanizam njegova bronhoalveolarnog učinka bio bi u inhibiciji kontrakcije glatkih mišića nastalom inhibicijom otpuštanja kako histamina iz mastocita, tako i acetilkolina iz kolinergičnih nervnih završetaka (86). Točno objašnjenje tokolitičkog efekta magnezijeva sulfata još nemamo (87), ali bi inhibicija mišićne kontrakcije blokiranjem kalcija moglo biti valjano. Nekoliko eksperimentalnih studija sugeriraju zaštitnu ulogu magnezija u prevenciji nastanka šećerne bolesti (88). Manjak magnezija u tijelu dovodi do smanjenja lučenja inzulina, a i smanjenja tkivne osjetljivosti na inzulin, te time može doprinositi i povišenju rizika od nagle smrti koji je prisutan kod oboljelih od šećerne bolesti.

- **Uloga magnezija u patobiologiji tumora**

Velika je pažnja posvećena ulozi magnezija u tumorskoj biologiji. Ovdje se utjecaj magnezija može promatrati na dva nivoa: njegov učinak u procesu karcinogeneze, te učinak kod već prisutne zloćudne novotvorine.

Na proces karcinogeneze magnezij bi mogao utjecati na dva načina:

- utječući na oksidativni stres i posljedičnu modifikaciju DNK, odnosno mutagenezu
- utječući na mehanizme popravka DNK, a koji su odgovorni za stabilnost genoma

U više studija je analizirana razina magnezija u vodi za piće, te njena korelacija sa stopom smrtnosti od različitih karcinoma. Dobiveni rezultati nisu homogeni, te pokazuju obrnutu korelaciju kod karcinoma dojke, prostate i jajnika, zaštitni trend kod karcinoma jednjaka, ali se nije našla korelacija kod drugih vrsta tumora (89). Prospektivna studija, vršena među muškarcima u SAD, nije uspjela dokazati povezanost između rizika od nastanka karcinoma mokraćnog mjehura i ukupnog kalorijskog unosa te unosa: kalija, natrija, kalcija, magnezija, fosfora, željeza ili u vodi topljivih vitamina (90). To se objašnjava činjenicom da je karcinogeneza multifaktorijalno ovisna o različitim nutritivnim čimbenicima, kao i o čimbenicima okoliša. S druge strane nedostatak magnezija se izgleda pokazao karcinogen za neke zloćudne krvotvorne bolesti.

Uloga magnezija u procesu stanične proliferacije poznata je već desetljećima. Rubin je postavio hipotezu „koordiniranog odgovora“ prema kojoj magnezij utječe na rast

eukariotskih stanica u „in vitro“ uvjetima, zahvaljujući svojoj regulatornoj ulozi u odnosu na proteine i DNK sintezu (91). I drugi istraživači su pronašli najviše vrijednosti intracelularnog magnezija u S fazi staničnog ciklusa, dakle za vrijeme sinteze proteina i DNK.

Za zaključiti je kako je sam magnezij važan u proliferaciji normalnih stanica, te kako nizak nivo ekstracelularnog magnezija značajno inhibira njihovu proliferaciju.

Sam deficit magnezija dovodi do oksidativnog oštećenja stanica srčanog mišića, kojega slijedi reparatorna fibrogenaza (92), a sam magnezij ima dvojni učinak na nukleinske kiseline- stabilizira strukturu nukleinskih kiselina te služi kao dodatni čimbenik enzima metabolizma nukleinskih kiselina, pomažući pri tome DNK replikaciju (u suradnji s  $Zn^{2+}$ ), popravak DNK, kao i ekspresiju gena (u suradnji sa  $Zn^{2+}$  i  $Ca^{2+}$ ).

Sposobnost reparacije DNK jest ključna u očuvanju stabilnosti genoma, time prevenirajući karcinogenezu. Nekoliko enzima iz ovih sustava koji repariraju genom ovise o magneziju: DNK-polimeraza, DNK-ligaza, DNK- endokuleaza, itd..

Poznato je da je topoizomeraza, enzim ključan za DNK replikaciju, ovisna o magneziju, a sama topoizomeraza predstavlja ciljni enzim nekih citostatika.

Ipak malo je studija koje proučavaju, u „in vivo“ uvjetima, utjecaj nedostatka magnezija na reparaciju DNK, te tumorogenezu.

Kako je poznato stanice tumora označavaju: brza proliferacija, imortalizacija, dediferencijacija te invazivnost. Sve te osobine tumora zahtijevaju visoki utrošak energije, a s obzirom da je magnezij uključen u većinu tih procesa, može se tumor smatrati „hvatištem“ magnezija. Čak u nekim slučajevima tumor akumulira magnezij na račun plazme ili zdravog tkiva (93). Ovo barem dijelom nastaje zbog oštećenja o „Natriju ovisnog izbacivanja magnezija“ (94), i zbog prekomjerne ekspresije proteina TRPM 7 kanala (95).

Kako je mutacija osnovi pokretač nastanka zloćudnog tumora važno je primijetiti da je magnezij uključen u kočenje enzima N-metilpurin DNK-glukozidaze. Navedeni enzim započinje popravak DNK ekscizijom baza, uklanjajući oštećenja nastala alkilacijom, deaminacijom te lipidnom peroksidacijom.

Tumorske stanice su pak s druge strane manje ovise u svom rastu o prisustvu ekstracelularnog magnezija, nego zdrave stanice (96). Nuklearnoj Ser/Thr fosfatazi PPM 1D (poznatoj i kao WIP1), a koja je prekomjerno izražena u različitim primarnim tumorima kod ljudi, potreban je magnezij za aktivnost. PPM 1D je uključen u u

regulaciju nekoliko esencijalnih signalnih puteva razvoja tumora (97). Posebno valja istaknuti da PPM 1D defosforilira, pa onda i inaktivira, p53 tumor supresorski gen, tako značajan supresor proliferacije. Isto tako dodatni je čimbenik nekoliko onkogeni kao što su Ras, Myc i HER-2/ neu, važnih u transformaciji stanice u „in vitro“, ali i u „in vivo“ uvjetima (98).

Znamo da snižena bioraspoloživost magnezija inhibira proliferaciju zdravih stanica, ali ne inhibira proliferaciju tumorskih stanica. Scenarij postaje značajno kompleksniji ako se uzme u obzir činjenica kako magnezij može utjecati na tumorogenezu, posljedičnu neoangiogenezu, te činjenica da dostupnost magnezija može utjecati na odgovor tumora na liječenje- npr. citostaticima (99).

Kako bi se proučavao utjecaj magnezija na rast tumora, u „in vivo“ uvjetima, miševima koji su bili na dijeti siromašnoj magnezijem su implantirane stanice različitih tumora ( Lewisova karcinoma pluća, 16/C adenokarcinoma dojke, C38 karcinoma debelog crijeva) (100). U komparaciji sa kontrolnom skupinom koja je bila imala dostatno magnezija, grupa ispitanika koja je imala manjak magnezija imala je 60%-tnu redukciju rasta tumora. Tumori koji su se razvili u miševa koji su imali manjak magnezija su bili značajno manje vaskularizirani, nego oni u kontrolnoj skupini (101). Međutim iako su primarni tumori bili manji, i slabije vaskularizirani, skupina miševa koja je bila na dijeti siromašnoj magnezijem je češće dobivala metastaze u plućima, nego miševi u kontrolnoj skupini (100).

Potrebno je razlučiti što hipomagnezemija čini izraženije; inhibiciju rasta primarnog tumora, ili ubrzavanje njegova metastaziranja. Smanjena bioraspoloživost magnezija inhibira rast primarnog sijela solidnog tumora, ali ne i rast leukemičnih stanica. Ovo može izgledati kao prednost, ali se pri tom očekuje i slabiji učinak antitumorskih lijekova.

U procesu metastaziranja magnezij ima dvojaku ulogu:

- hipomagnezemija stimulira prvi korak angiogeneze, povisujući NO, i posljedično tome produkciju VEGF-a.
- hipomagnezemija inhibira drugi korak angiogeneze tj. proliferaciju endotelnih stanica, njihovu migraciju i diferencijaciju.

Predstavljaju li ovi učinci direktnu posljedicu snižene raspoloživosti magnezija ili tek upalni odgovor kao posljedicu nedostatka magnezija, bit će potrebno odgovoriti nekim budućim istraživanjima. Većina antitumorskih lijekova je učinkovitija prema

stanicama koje se nalaze u proliferaciji, prema tome broj proliferirajućih stanica određuje učinkovitost kemoterapije.

Terapija magnezijem mogla bi utjecati na učinkovitost terapije utječući na broj stanica u proliferaciji, a uz to utječući i na interakciju citostatika sa tumorskim stanicama. S druge strane i sama kemoterapija može izazvati hipomagnezemiju, koja nosi svoje posljedice.

I konačno sam rastući tumor može utjecati na raspoloživost magnezija u plazmi i/ili krvnim stanicama, time stvarajući „začarani krug“.

U samom tijeku razvoja zloćudne bolesti bilježi se porast magnezija kako u tkivu tumora, tako i u eritrocitima. Određivanje koncentracije magnezija u eritrocitima ima svoju prognostičku vrijednost, jer porast koncentracije zapravo znači progresiju bolesti, dok vraćanje na normalne vrijednosti označava povlačenje tumorske bolesti (102).

Slika je izrazito složena, a naše znanje danas nedovoljno, da bi se mogla jasno utvrditi uloga magnezija u patobiologiji tumora (103).

- **Poremećaji homeostaze magnezija**

Poremećaji homeostaze magnezija mogu se očitovati ili u obliku nedostatka magnezija ili hipermagnezemije. S obzirom da vrijednosti magnezija u serumu ne koreliraju nužno sa vrijednostima u stanici, razlikujemo pojmovno dva tipa nedostataka magnezija, i to: hipomagnezemija za sniženje vrijednosti koncentracije magnezija u serumu, te unutarstanični deficit magnezija. Klinički simptomi nastali od poremećaja homeostaze magnezija su mnogo rjeđi, nego li su oni sami. U prospektivnoj studiji Whanga i sur. se pokazalo kako se poremećaj homeostaze magnezija nije klinički očitovao kod više od 86% bolesnika sa hipermagnezemijom, i u 90% bolesnika sa hipomagnezemijom (104). Hipermagnezemija označava povišenje, iznad gornje granice normale, koncentracije magnezija u serumu.

Sama hipomagnezemija je puno učestalija od hipermagnezemije!

- **HIPOMAGNEZEMIJA**

Deficit magnezija u tijelu je čest, te još češće uzrokovan s više čimbenika. Obično hipomagnezemija nije uočena iako je već prisutna, a njeno značenje se uvelike podcjenjuje, jer se sam magnezij prerijetko određuje (104). Prevalencija u

općoj populaciji se kreće u rasponu od 2,5%-15% (105). U studiji koja je obuhvatila 11.000 bijelaca u gradovima SAD-a, u dobi od 45-64 godine ( uzorak vjerojatnosti), našlo se da ih 2,5% ima razinu magnezija u serumu ispod 0,7 mmol/L. Ispitivanjem uzorka od 4000 Amerikanaca afričkog podrijetla, hipomagnezemija je bila prisutna kod 5% ispitanika. Češća je i značajnija u subpopulaciji koja boluje od drugih bolesti (106), a nađena je kod 10% bolesnika na gerijatrijskim odjelima (107).

Vrijednosti magnezija u serumu se prerijetko određuju. U Whangovoj prospektivnoj studiji nađena je hipomagnezemija kod 47% bolesnika, dok su liječnici tražili određivanje magnezija kod samo 10% ovih hipomagnezemičnih bolesnika (104). Obično je hipomagnezemija praćena i pravim deficitom magnezija u tijelu, ali deficit magnezija može postojati i kod normalnih vrijednosti magnezija u serumu. U stanjima deficijencije magnezija bubrezi mogu smanjiti izlučivanje magnezija na manje od 1mmol/dan, a da pri tome ne dođe do pada visine magnezija u serumu.

Granično izraženi nedostatak magnezija, u velikom dijelu pučanstva, je posljedica konzumacije magnezija manje od preporučene ( 4mg./kg./dan umjesto 6mg./kg./dan), tako da se u tim slučajevima preporuča procjena dnevnog unosa magnezija.

S obzirom da se zalihe magnezija ne mogu brzo mobilizirati iz kostiju, i drugih intracelularnih depoa prema ekstracelularnom prostoru, negativni balans magnezija vodi u hipomagnezemiju (108).

Jedan od poznatih čimbenika promjena koncentracija magnezija jesu i različiti operativni zahvati. Koncentracije u plazmi su snižene nakon abdominalnih (109), ili ortopedskih operacija (110). Nakon srčanih operacija snižena je srednja vrijednost magnezija u serumu (111), a učestalost pronalaska hipomagnezemija raste od 19,2% preoperativno do 71% neposredno nakon operacija, da bi ponovno pala na 65,6% 24 sata nakon zahvata (112).

Postoje izvješća o kretanju magnezija između intra i ekstracelularnoga prostora za vrijeme tjeleovježbe (113), a nekoliko studija ukazuje na nastajanje sniženja serumskih vrijednosti magnezija nakon napornih treninga. Posljedično tome može u „sezoni“ treninga nastupiti hipomagnezemija. Pretpostavka je kako promjene u homeostazi magnezija, koje mogu nastupiti tjeleovježbom, mogu doprinijeti promjenama imunog statusa organizma. Osim toga dokazano je kako su atletičari skloni promjenama statusa minerala, posebno hipomagnezemiji, jer vježba može prouzročiti značajan gubitak magnezija putem mokraće ili znoja (114).



Promjene u koncentracijama magnezija u krvi ovise i o hormonalnom statusu organizma. U grupi postmenopausalnih žena zapazila se značajna inverzna korelacija između visine estradiola i magnezija u serumu (115).

Nadalje i prisustvo bolesti poznato je može utjecati na koncentraciju magnezija u serumu. Hashimuzi i sur. (116) su retrospektivno analizirali vrijednosti magnezija u serumu kod 6252 bolesnika koji boluju od različitih bolesti. Kod 11,9% bolesnika nađene su snižene vrijednosti magnezija u serumu. U jednoj drugoj studiji, koju su provodili Elisaf i suradnici (117), najčešći uzrok duboke hipomagnezije kod 35 bolesnika bio je alkoholizam (12/35), a odmah potom primjena citostatika cisplatin (11/35).

Sama hipomagnezija je česta je kod akutno oboljelih osoba, a obično je udružena i sa drugim metaboličkim i elektrolitskim abnormalnostima. U ukupnom spektru različitih bolesti hipomagnezija je ipak najčešće bila prisutna kod oboljelih od zloćudnih tumora (36,7% od ukupnog broja), a sukladno naravi bolesti većina tih bolesnika je bila liječena kemoterapijom. S obzirom da su mnogi ovi bolesnici pothranjeni, vjerovalo se da bi se njima uspjelo pomoći brзом nutritivnom nadoknadom. Međutim mnogi od ovih bolesnika su podlegli pri takvom suportivnom liječenju, uslijed popuštanja srca ili malignih aritmija, a koji su nastali kao posljedica naglog pada serumskih elektrolita, posebno fosfata, kalija i magnezija (118). Nastanak hipomagnezije, kod bolesnika sa zloćudnim tumorima, može biti posljedica ne samo povećanih gubitaka magnezija putem probavnog (dijareja) ili mokraćnog trakta (diuretici i drugi lijekovi), već i malnutricije, te njegova smanjenog unosa peroralnim putem (106). Dijabetes melitus je povezan sa hipomagnezijom, niskim sadržajem magnezija u eritrocitima, te intra i ekstracelularnim gubitkom magnezija. Sama hipomagnezija pojavljuje se kod 25-47% dijabetičara (119). Visoka životna dob predstavlja čimbenik rizika za nastanak hipomagnezije, a sama se češće registrira u starijoj populaciji te kod novorođenčadi.

Hipomagnezija se često previđa, iako bi je vjerojatno trebalo sustavno ispitivati, i zbog svog prognostičkog značaja za bolesnika. Sama hipomagnezija podražava hipokalcijemiju te hipokalijemiju. Hipokalijemija je čest pratilac hipomagnezije, i javlja se kod 40-60% slučajeva (120), dok s druge strane u hipokalijemiji je često prisutan nedostatak magnezija.

Dodavanjem samog kalija često se ne uspijeva normalizirati razina kalija, a tek dodatkom i magnezija uspijeva se normalizirati i kalijemija. Ovo se može objasniti poznatom ulogom magnezija u transmembranskom transportu kalija (121).

U prospektivnoj studiji učinjenoj na hospitaliziranim bolesnicima, kako na odjelima tako i u jedinicama intenzivnih skrbi, dokazan je dvostruko veći mortalitet kod bolesnika koji su imali hipomagnezemiju pri dolasku u bolnicu, nego u onih koji su imali normalne vrijednosti magnezija u serumu pri dolasku u bolnicu, a svi su imali pri tom jednak broj bodova stupnjevan po APACHE 2 bodovnoj kategorizaciji (122). Ova studija je potvrđena i studijom koja je rađena na postoperativnim bolesnicima u jedinicama intenzivnih skrbi. Tu je nađena smrtnost od 41% u grupi ispitanika sa hipomagnezemijom, a 13% u grupi ispitanika koja nije imala hipomagnezemiju (123). Hipomagnezemije dijelimo na renalno te ekstrarenalno uzrokovane, a one se mogu i dodatno raščlaniti.

- **PODJELA UZROKA HIPOMAGNEZEMIJE**

- *Bubrežni*

Lijekovi ( Cisplatin, protutijela usmjerena na epidermalni čimbenik rasta (EGFR), diuretici, digoksin, ciklosporin, albuterol i drugi beta agonisti, aminoglikozidi, amfotericin B, diuretici Henleove petlje, osmotski diuretici, itd.)

Alkoholizam

Dijabetes

Hipoparatiroidizam

Hipertireoidizam

Hiperaldosteronizam

Sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona

Hipervitaminoza vitamina D

Ketoacidoza

Hiperkalcijemija/hipofosfatemija

Tubularni poremećaji - Gitelmanov sindrom ( primarni i sekundarni), Welt-ov sindrom, primarni gubitak magnezija, renalna tubularna acidoza

- *Gastrointestinalni*

Proljev

Dijetalni nedostatak ( uključujući proteinsko-kalorijsku malnutriciju, parenteralnu i enteralnu prehranu sa neadekvatnim unosom magnezija, alkoholizam, te trudnoću)

Familijarna malapsorpcija magnezija

Gastrointestinalne fistule

Abusus laksativa

Upalne bolesti crijeva

Malapsorpcija ( spru, steatoreja, kronični pankreatitis), nazogastrična sukcija

Kirurška resekcija

Povraćanje

- *Pomak tekućine iz ekstracelularnog u intracelularni prostor*

Korekcija acidoze

Masivne transfuzije krvi

Adrenalin

Inzulin/ Glukoza/ Sindrom naknadne dohrane

- *Drugi uzroci*

Ekscesivno znojenje

Velike opekotine

Hipoalbuminemija

Sindrom gladnih kostiju

- **UZROCI HIPOMAGNEZEMIJE**

- *Bubrežni*

Nedostatak magnezija bubrežnog podrijetla može biti genetski ili stečeno uvjetovan.

Nekoliko familijarnih kongenitalnih sindroma ( karakteriziranih karpopedalnim spazmima, mišićnim grčevima te toničko-kloničkim konvulzijama) povezano je s kongenitalnim gubitkom magnezija putem bubrega.

Među tim sindromima posebno se ističu Gitelmanov sindrom. Primarni defekt kod ovog sindroma jest mutacija u Na-Cl kotransporteru distalnog zavijenog kanalića nefrona (124). Karakteriziran je pretjeranim gubitkom kalija i magnezija putem mokraće- te posljedičnom hipokalijemijom, hipomagnezemijom, hipokalciurijom sa normokalcijemijom, alkalozom, povišenom reninskom aktivnošću plazme, povišenim

aldosteronom u serumu, normotenzijom te prostaglandinurijom. Opisan je i stečeni Gitelmanov sindrom kod oboljelih od primarnog Sjögrenovog sindromom (125).

Barterov sindrom je drugi iz grupe kongenitalnih sindroma. Radi se o nasljednoj autosomno-recesivnoj bolesti, gdje se poremećaj očituje na nivou debelog dijela uzlaznog kraka Henleove petlje. Bolesnici pri tome imaju osebujan izgled, nizak rast, a samo je u nekih bolesnika izražena značajna hipomagnezemija, hipokalijemija, hiperkalciurija, metabolička alkalozna, smanjena reapsorpcija klorida, te povišena razina renina u serumu. Hipomagnezemija može potpomagati pretjerani gubitak kalija. U nekim slučajevima Barterov sindrom je povezan sa hondrokalcinozom. Gitelmanov i Barterov sindrom su srodne, a opet različite bolesti.

Brojni su mogući stečeni uzroci nastanka povećanog gubitka magnezija putem bubrega.

Različiti citostatici mogu inhibirati reapsorpciju magnezija i izazvati njegovu povećanu ekskreciju ovim putem. Cisplatin je dobro poznat po svojoj nefrotoksičnosti. Može izazvati kako hipomagnezemiju, tako i pad glomerularne filtracije. Gubitak magnezija je učinak cisplatina koji je neovisan o njegovu utjecaju na glomerularnu filtraciju (126). Primjena tog lijeka može dovesti do azotemije i akutne tubularne nekroze, a čega je često posljedica i povećana ekskrecija magnezija. Patološke promjene u bubregu sastoje se od žarišta akutnih tubularnih nekroza, koje zahvaćaju prvenstveno distalne zavijene kanaliće te sabirne kanaliće, uz proširenje sabirnih kanalića. Primjena cisplatina je povezana sa gubitkom magnezija putem bubrega te posljedičnom hipomagnezemijom, u do 90% bolesnika oboljelih od karcinoma nakon 3 ciklusa kemoterapije, te kumulativnih doza cisplatine koje prelaze 300mg/m<sup>2</sup> (127). Samo oštećenje distalnog bubrežnog tubula, nastalo primjenom ovog lijeka, može trajati i godinama nakon prestanka liječenja.

Uz to sniženje serumskih vrijednosti magnezija dijelom može biti posljedica i hiperhidracije, koja se primjenjuje uz liječenje cisplatinom. Infuzije smanjuju reapsorpciju magnezija, a primjena manitola dodatno može povisiti ekskreciju magnezija na 40-50% količine koja je filtrirana. Sukladno tim spoznajama neki preporučuju određivanje magnezija u krvi prije započinjanja liječenja cisplatinom, te nakon posljednjeg ciklusa terapije.

Carboplatina, analog cisplatine, mnogo rjeđe izaziva hipomagnezemiju. Osim kod primjene derivata platine, hipomagnezemija se opisuje i kao posljedica primjene

drugih cistostatika. U kliničkoj praksi često se tegobe prisutne kod tih bolesnika pripisuju primijenjenoj kemoterapiji, a ne prisutnoj hipomagnezemiji.

U novijoj generaciji antitumorskih lijekova poznati uzročnici nastanka hipomagnezemije jesu antitijela prema receptoru epidermalnog čimbenika rasta (EGFR) - cetuksimab i panitumumab. Receptori epidermalnog čimbenika rasta su snažno izraženi u bubregu, posebno u ascendentnom kraku Henleove petlje, gdje se 70% filtriranog magnezija reapsorbira. Ne tako davno je Groenesteghe definirao epidermalni čimbenik rasta kao autokrino/parakrini magneziotropični hormon koji regulira reapsorpciju ( $Mg^{2+}$ ) regulacijom aktivnosti kanala TRPM6 koji je propustan za ( $Mg^{2+}$ ) ione. Čak se predmnijeva da bi interakcija između anti-EGFR antitijela i magnezija mogla biti djelomično odgovorna za učinak anti-EGFR antitijela, jer se zna da hipomagnezemija inhibira migraciju i proliferaciju endotelnih stanica, procese nužne u angiogenezi (128). Prvi opis nastanka hipomagnezemije, primjenom cetuksimaba, datira iz 2005.godine (129).

Cetuksimab jest rekombinantno kimerično antitijelo IgG klase, koje se veže na ekstracelularnu domenu EGFR-a, sa većim afinitetom nego što to čine endogeni ligandi.

Svojim vezanjem za receptor dovodi do smanjenja aktivnosti TRPM6 kanala, te pretjeranog gubitka magnezija mokraćom. Nakon toga slučaja opisani su i drugi slučajevi hipomagnezemije nastale nakon primjene cetuksimaba, te se posljedično pojavio snažniji interes u istraživanju uloge magnezija u biološkom učinku cetuksimaba, kako u retrospektivnim tako i prospektivnim studijama (130).

Postoje podaci koji pokazuju da kod bolesnika sa metastatskim kolorektalnim karcinomom liječenih cetuksimabom i irinotekanom, a koji su razvili simptomatsku hipomagnezemiju (~ 37% bolesnika), postoji duže vrijeme do progresije bolesti kao i duže ukupno preživljenje, u odnosu na one bolesnike koji su razvili skromniju hipomagnezemiju. Na temelju ovih podataka razvila se ideja da bi hipomagnezemija mogla poboljšavati efikasnost liječenja EGFR inhibitorima (131).

Opisana je i hipomagnezemija nastala kao posljedica obilne diureze nastale rješavanjem post-renalne tumorske opstrukcije (132).

Deficit magnezija je poznat u bolesnika koji su liječeni diureticima Henleove petlje.

Neželjene metaboličke posljedice (hipokalijemija i hipomagnezemija) pretpostavlja se dodatno povisuju rizik nastanka kardiovaskularnog morbiditeta, i mortaliteta, kroz porast rizika od malignih aritmija, te posljedičnog povećanja rizika pojave iznenadne

smrti (133). Hipomagnezemija je česta komplikacija u bolesnika, uključujući djecu, koji se liječe aminoglikozidnim antibioticima (134). Osim toga je zabilježena i kod primjene drugih lijekova: Ciklosporina, pentamidin izotionata, foscarneta, amsakrina, amfotericina B, kapreomicina, klofazimina itd.. Simptomatska hipomagnezemija je opisana i kod oboljelih od akutne leptospiroze, a njen nastanak se objašnjava oštećenjem bubrega nastalim u akutnoj leptospirozi (135).

Nedostatak tjelesnih zaliha u magneziju nastao kombinacijom gastrointestinalnih te renalnih uzroka često se viđa, kako u alkoholičara tako i u dijabetičara.

- *Gastrointestinalni*

Gastrointestinalni uzroci hipomagnezemije mogu se podijeliti na genetske i stečene. Kongenitalna oblik je opisan kod samo oko 30 bolesnika u svijetu, i obično se prezentira pojavom konvulzija i proljeva, kada dijete ima 6 mjeseci.

Stečene hipomagnezemije se javljaju kao posljedica neadekvatnog unosa magnezija za vrijeme gladovanja, hranjenja totalnom parenteralnom prehranom u koju nije uključen magnezij ili pak pretjeranim gubicima magnezija nedostatnom gastrointestinalnom apsorpcijom ( kronični proljevi, steatoreja, malapsorpcija, sindrom kratkog crijeva, Ogilvijev sindrom, crijevnim fistulama ili prolongiranom nazogastričnom sukcijom) (136). Hipomagnezemija može nastati i primjenom inhibitora protonske pumpe (137).

- *Pomak tekućine iz ekstracelularnog u intracelularni prostor i drugi uzroci*

Promjene u homeostazi kalcija, fosfora te magnezija mogu nastupiti kao odgovor na stres (138). Stres bilo fizički, emocionalni ili imuni, povisuje potrebe organizma za magnezijem, a deficit magnezija i stres se međusobno pojačavaju.

Poznati su i slučajevi naglo nastale hipomagnezemije, bez prethodnog deficita magnezija, nakon pothlađivanja organizma ili opekotina ( eksudativnim gubitkom magnezija preko kože) (139), odnosno nakon drugih akutnih bolesti ili trauma. Mogući uzrok nastanka hipomagnezemije je i sindrom „ gladnih kostiju“, koji može nastati nakon paratireoidektomije.

Provođenja kontinuirane ambulantne peritonealne dijalize ( kada dijalizat ima nizak sadržaj magnezija) jedan je od mogućih uzroka hipomagnezemije (140).

Hipomagnezemija se može javiti i kod anemičnih bolesnika, a posebno kod oboljelih od anemije srpastih stanica. Kod tih bolesnika, i inače, postoji nizak nivo magnezija u eritrocitima (141). Značajna hipomagnezemija se može javiti kod bolesnika koji su primili velike količine transfuzija, a sama hipomagnezemija nastaje kao posljedica citratne toksičnosti.

- *Drugi uzroci*

Među njima valja istaknuti: Ekscesivno znojenje, velike opekotine, hipoalbuminemiju, sindrom gladnih kostiju, itd..

- **HIPERMAGNEZEMIJA**

Hipermagnezemija, s obzirom da bubreg ima veliku sposobnost izlučivanja magnezija, obično nastaje pretjeranim unosom magnezija kod oboljelih od bubrežne insuficijencije (142).

U kirurškim jedinicama intenzivne skrbi nađena je hipermagnezemija poslije operacije kod 5,2% bolesnika, ukoliko se prag hipermagnezemije u serumu odredi na vrijednost od 1 mmol/L. Umjerena hipermagnezemija je česta kod bolesnika sa kroničnom bubrežnom insuficijencijom, kod rabdomiolize ( otpuštanjem magnezija iz dezintegriranih mišića) ili nakon ekscesivnog uzimanja antacida, odnosno laksativa, koji sadržavaju soli magnezija (143).

Opisana je i hipermagnezemija nastala kod utopljenika u Mrtvom moru, smještenom između Jordana i Izraela, koje poznato je sadržava visoku koncentraciju soli.

Klinički se hipermagnezemija predominantno manifestira neuromuskularnim i kardiovaskularnim simptomima, odnosno znacima.

Napadaji crvenila, mučnina i/ili povraćanje mogu biti rani znaci hipermagnezemije. Duboki tetivni refleksi mogu biti zatumljeni, ili potpuno ugasli, jednako kao i disanje, a poremećaji stanja svijesti mogu se kretati od pospanosti do duboke kome. Kardiovaskularne abnormalnosti se mogu manifestirati u vidu hipotenzije, poremećaja provođenja impulsa, bradikardije pa čak do zastoja rada srca. Valja primijetiti da težina kliničke slike nije uvijek u korelaciji sa stupnjem hipermagnezemije (144).

Samo liječenje hipermagnezemije uvijek se ponajprije zasniva na zaustavljanju daljnjeg unosa magnezija. U hitnim stanjima, kada su prisutne ugrožavajuće srčane ili neurološke komplikacije, infuzija kalcija trenutno antagonizira učinak magnezija (

2,5-5 mmol u polaganoj infuziji do nestanka poremećaja provođenja impulsa) (145). Za liječenje bolesnika sa hipermagnezomijom dijaliza uvijek ostaje otvorena terapijska mogućnost.

- **Stupnjevanje, klinički znaci i simptomi hipomagnezemije**

Hipomagnezemija nastala kao nuspojava liječenja kemo i/ili radioterapijom, uobičajava se stupnjevati prema platformi NCI-CTCAE v.3.

Prema istoj platformi kada vrijednosti magnezija u serumu bude ispod donje granice normale a iznad 0,5mmol/L, nastala nuspojava označava se kao nuspojava stupnja I; stupnjem II označavamo kada je vrijednost magnezija u serumu od 0,5-0,4mmol/L; stupnjem III kada je vrijednost od 0,4-0,3 mmol/L, a stupnjem IV kada je vrijednost magnezija u serumu manja od 0,3 mmol/L. Nuspojava stupnja V, prema istoj platformi, uvijek označava nastup smrtnog ishoda (3). Deficit magnezija može biti latentan ili klinički izražen, tj. sa pridruženim simptomima. Već su Rubeiz i sur. pokazali da prisustvo hipomagnezemije, kod akutno oboljelih osoba, identificira grupu bolesnika koji imaju povišenu stopu smrtnosti, neovisno o APACHE bodovnoj kategorizaciji (122). Stoga se danas savjetuje određivanje magnezija u serumu, unutar 24 sata po prijemu bolesnika u jedinicu intenzivnog liječenja.

Postojanje asimptomatskog i simptomatskog oblika hipomagnezemije, sugerira postojanje homeostatskog mehanizma magnezija koja je učinkovit u njegovom latentnom obliku, a nedostatan u klinički „izraženom“ obliku (146).

Od mogućih srčanih komplikacija hipomagnezemije opisani su: „Torsade de pointes“, različite druge aritmije, pojačana osjetljivost na digitalis, simptomatski prolaps mitralne valvule, srčani infarkt, promjene na elektrokardiogramu (prolongacija P-R/Q-T intervala, snižena voltaža P vala, prisustvo U vala, proširenje QRS kompleksa, te zaravnjenje T vala). Od mogućih nekardiovaskularnih komplikacija hipomagnezemije opisane su neuromuskularne (Trousseau-ov i Chvostekov znak, karpopedalni spazmi, tetanija, epi napadaji, mišićna slabost, nistagmus, fascikulacije), psihijatrijske manifestacije, gastrointestinalne (anoreksija, abdominalne boli) te biokemijske (hipokalijemija, hipokalcijemija, periferna neosjetljivost na PTH) (147,148).

Hipomagnezemija se povezuje i sa migrenoznim glavoboljama (149), sindromom kroničnog umora (150), smanjenom izdržljivošću sportaša (151), te mogućim poremećajima fetalnog razvoja (152). Opisani psihijatrijski poremećaji se kreću od apatije do psihoze (153).



Često se znaci i simptomi disbalansa magnezija zabunom pripisuju znacima disbalansa kalcija (154). Pojačana agregacija trombocita već je opisana kod ovog poremećaja (155), a hipomagnezemija je isto tako povezana sa povišenom stopom postoperativnih dizritmija, te morbiditeta i mortaliteta nakon različitih operacija (156,157,158). Iako uloga hipomagnezemije u arterijskoj hipertenziji još uvijek nije sa sigurnošću dokazana, ipak se savjetuje adekvatan unos magnezija u prehrani radi prevencije nastanka hipertenzije (159). Taj stav se temelji na poznatoj činjenici da osobe sa metaboličkim sindromom imaju manjak magnezija, uz prisustvo laboratorijskih znakova upale, te povišen arterijski krvni tlak (160).

- **Liječenje magnezijem**

Postoje dvije različite vrste liječenja magnezijem :

- Liječenje ( korekcija) hipomagnezemije
- Farmakološka terapija magnezijem
  
- Liječenje ( korekcija) hipomagnezemije

Možemo reći da je danas liječenje elektrolitskih poremećaja često empirijsko, bazirano na publiciranoj literaturi, mišljenju stručnjaka i njihovim preporukama, te odgovoru bolesnika na započeto liječenje, a bez pravih dokaza temeljenih na studijama (161). Liječenje hipomagnezemije uzrokovane anti EFGR antitijelima publicirao je Fakih (162).

Općenito se kod hipomagnezemije stupnja I ne preporuča parenteralna nadoknada magnezija, i ti bolesnici su tipično asimptomatski. Uobičajava se tada, i ukoliko je bolesnik asimptomatski, nadoknadu vršiti peroralnim putem.

Poznata je, osobito u gerijatrijskoj populaciji, potreba za fiziološkom nadoknadom magnezija peroralnim putem. Među mnogim oblicima oralnog magnezija koji su dostupni eksperti preporučuju upotrebu magnezij klorida, kako bi se izbjegla hipokloremička metabolička alkalozna, koja se može javiti pri primjeni magnezija u drugim oblicima. Primjena diuretika, kojima se dodatno gube kloridi, može tome doprinositi. Ipak valja istaknuti kako oralna nadoknada magnezija može biti neefikasna, te se često slabo podnosi zbog razvoja proljeva, a osobito kada se primjenjuje u dozi višoj od 50 mmol na dan. Uz to primijećeno je kako neki bolesnici, koji imaju značajan gubitak magnezija putem gastrointestinalnog trakta, ne uspijevaju korigirati vrijednosti magnezija u serumu jednom peroralnom formulacijom, dok ga

uspiju nadoknaditi drugom peroralnom formulacijom. Nejasno je kako pridruženi anioni utječu na apsorpciju magnezija (163).

Kod hipomagnezemije stupnja II, odnosno kada se razina magnezija u krvi nalazi između 0,5mmol/L i 0,4 mmol/L, preporuča se tjedno intravenozno nadoknaditi 4 grama magnezija. Bolesnici sa hipomagnezemijom stupnja III/IV često imaju simptome, a imaju i povišen rizik nastanka srčanih aritmija. Tim bolesnicima se mora vršiti parenteralna nadoknada magnezija (164).

Postoje dvije forme magnezija za parenteralnu aplikaciju: Magnezijev sulfat i magnezijev klorid. Uobičajava se primjenjivati magnezijev sulfat, iako je i klorid dostupan. Najčešće dostupne koncentracije jesu: 10%-tna, 20%-tna i 50%-tna. Što je primijenjena otopina magnezija koncentriranija, više je i hipertonična, te time više oštećuje krvne žile. Često se javlja potreba postavljanja centralnog venoznog katetera.

Jedinice magnezija koje primjenjujemo obično se izražavaju u miligramima (mg.), milimolima (mmol) ili miliekvivalentima (mEq.).

Pri tome 1 gram magnezij sulfata je ekvivalent 4 mmol, 8 mEq ili 98 miligrama elementarnog magnezija (165).

Deset mililitara 10%-tne otopine magnezijeva klorida daje 1 gram soli magnezija ( 118 miligrama Mg.= 9 mEq= 4,5 mmol), a 10 mL otopine 10% Mg. sulfata daje 1 gram soli magnezija ( = 98 mg. Mg.= 8,12 mEq= 4,06 mmol) ( 166).

U jednoj studiji intravenoznom primjenom 760 miligrama elementarnog magnezija ( ili 7,6 grama magnezijeva sulfata) kod hospitaliziranih bolesnika, tijekom sedam dana, smanjila se retencija magnezija sa 45% na 6% (167).

Poznavanje činjenice da magnezij polako prodire u tkiva, a brzo se eliminira putem bubrega, od esencijalnog je značenja u određivanju kako brzine tako i dužine primjene ordiniranog magnezija. Ne postoje studije koje bi odredile optimalan način korekcije hipomagnezemije. Konsenzusom eksperata sugerira se, kako bi se popunile tjelesne zalihe, primijeniti 8-12 grama magnezija u prva 24 sata, a potom 4-6 grama dnevno kroz 3-4 dana (168). Važno je naglasiti potrebu za konstantnim monitoriranjem srčanog ritma, praćenja dubokih tetivnih refleksa, te mjerenja ukupnog i/ili ioniziranog magnezija u serumu svakih 6 sati, tijekom venozne aplikacije magnezija.

Ukoliko se magnezij primijeni prebrzo mogu nastupiti napadaji crvenila tijela, bradikardije, srčane aritmije ili može nastupiti čak i zastoj rada srca (169). Indikacija

za prekid intravenozne aplikacija magnezija nastupa pri pojavi slijedećih nuspojava: bradikardije, hipotenzije, porasta serumske koncentracije magnezija iznad 2,5mmol/L ili nestanka dubokih tetivnih refleksa. Kod prisutne bubrežne insuficijencije postoji povišeni rizik nastanka toksičnosti apliciranog magnezija (170). Savjetuje se u toj situaciji primijeniti 50%, pa čak i manje, inače empirijom preporučenih doza, a kako bi se smanjio rizik nastanka hipermagnezemije. Magnezij se može aplicirati i intramuskularno, međutim takav način primjene je bolan. Kod bolesnika sa urednom bubrežnom funkcijom parenteralno liječenje solima magnezija je relativno sigurno!

- Farmakološka terapija magnezijem

Osim korekcije hipomagnezemije, danas se magnezij može primjenjivati u različitim kliničkim entitetima. Obično se tada ordiniraju više doze ( 1-2 grama MgSO<sub>4</sub> kroz 5-10 minuta, a potom u infuziji 0,5-1 gr./sat , uz redukciju doze na 0,25 gr./sat kod bubrežne insuficijencije).

- **PRIMJENA MAGNEZIJA U ANESTEZIJI I REANIMATOLOGIJI**

Učinak na utok kalcija, te nekompetitivna blokada NMDA receptorskih kanala, pozivala je na proučavanje uloge magnezija kao dodatnog lijeka u intra ili postoperativnoj analgeziji (171). Poznato je kako je stres intubacije pri općoj anesteziji povezan sa otpuštanjem kateholamina. Magnezij smanjuje njegovo otpuštanje, kako iz adrenalne medule tako i iz adrenergičnih živčanih završetaka. Uz navedeno našao se viši Karnofsky indeks pri otpustu iz bolnice kod onih bolesnika koji su preživjeli reanimacijski postupak, a koji su primili magnezij tijekom reanimacije. Viši postotak reanimiranih bolesnika, koji su tijekom reanimacije primili i magnezij, je bio sposoban za samostalni život. To bi sugeriralo njegov protektivan učinak na moždano tkivo (172).

- **PRIMJENA MAGNEZIJA U KARDIOLOGIJI**

Uloga magnezij je opsežno proučavana u kardiologiji. S obzirom da je srčani mišić izrazito metabolički aktivan, kod njega se naglašenije izražava nedostatak nekih iona, uključujući i magnezij. Publicirane su dvije meta analize, učinjene još prije uvođenja reperfuzijskog liječenja, koje su proučavale ulogu primjene magnezija u

redukciji mortaliteta, te aritmija, u akutnoj fazi miokardijalnog infarkta. U grupi bolesnika koja je liječena magnezijem našlo se 54%-tno smanjenje mortaliteta, te 49%-tno smanjenje pojavnosti malignih ventrikularnih aritmija (173). Nekoliko je mehanizama predloženo kako bi se objasnio ovaj učinak: koronarna i sistemska vazodilatacija, prevencija poremećaja srčanog ritma, smanjenje agregacije trombocita te poboljšanje metabolizma srčanog mišića.

Moramo zaključiti da je dvojbena eventwana primjena magnezija u oboljelih od akutnog srčanog infarkta. Postoje radovi o mogućem učinku magnezija u prevenciji koronarnog spazma u bolesnika sa „varijant“ anginom pectoris (174). S obzirom na svoj stabilizirajući učinak na membrane stanica magnezij se može upotrebljavati i u liječenju srčanih aritmija. Najčešća indikacija za primjenu magnezija jest aritmija tipa „Torsades de pointes“ (175), ali je magnezij isto tako indiciran i kod ventrikularnih aritmija prouzročenih toksičnošću digitalisa (176). Dokazano je kako se profilaktičkom primjenom magnezija mogu smanjiti napadaji atrijske fibrilacije, nakon učinjenih premosnica na srcu (177). Rezultati ovih studija sugeriraju kako magnezij posjeduje antiaritmijску aktivnost, koja je neovisna o korekciji elektrolitskog disbalansa (178).

- **PRIMJENA MAGNEZIJA U PORODILJSTVU**

Magnezijev sulfat se primjenjuje još od 1906 u liječenju kako preeklampsije ( multisistemska poremećaj karakteriziran hipertenzijom, edemima i proteinurijom), tako i eklampsije ( povezanost jednog ili više cerebralnih napadaja sa preeklampsijom). Mehanizam djelovanja bi mogao biti u tome što njegov inhibitorni učinak na NMDA receptore dovodi do porasta produkcije vazodilatatornih prostaglandina, time izazivajući i cerebralnu vazodilataciju (179).

Učinjenim studijama danas možemo preporučiti primjenu magnezija kao antikonvulziva, kod bolesnica koje boluju od preeklampsije, odnosno eklampsije.

- **PRIMJENA MAGNEZIJA U LIJEČENJU ASTME**

Prvi opis primjene magnezija u liječenju astme stariji je više od 50 godina (180). Magnezij posjeduje bronhodilatatorni učinak zahvaljujući svojem antagonističkom učinku prema kalciju, inhibirajući time kontrakciju glatkih mišića (181). Magnezij ne treba primjenjivati u umjerenoj astmi. Intravenozno primijenjen

magnezijev sulfat može biti koristan, kao dodatak standardnoj terapiji, pri liječenju refraktorne astme (182).

- **LIJEČENJE MAGNEZIJEM U OSTALIM INDIKACIJAMA**

Sugeriran je i učinak magnezija te kalcija, u prevenciji oksaliplatinom izazvane neurotoksičnosti (183), a pokrenute su i prospektivne studije kako bi se eventualno dokazao njihov neuroprotektivni učinak. Magnezij se pokazao korisnim u liječenju tetanusa, jer smanjuje mišićne spazme i simpatički hiperaktivitet, a bez izazivanja sedacije! Time dolazi do smanjenja potrebe za mehaničkom ventilacijom (184).

Magnezij ima jasnu ulogu u liječenju brojnih akutnih stanja, i to:

- prvoj liniji liječenja eklampsije i ventrikularnih tahikardija tipa „torsades de pointes“
- drugoj liniji liječenja u akutnom napadaju teške astme
- kod bolesnika sa globalnim popuštanjem srca uz prisustvo ventrikularnih aritmija
- kod teške intoksikacije digitalisom

Sukladno navedenom nužna je dostupnost magnezija, u parenteralnom obliku, u svim hitnim prijemnim službama bolnica (185).

- **Fiziologija probave**

Gastrointestinalni trakt označava cijev zajedničkog embrionalnog podrijetla, uključenu u razgradnju hrane, a kako bi se ista apsorbirala. Sama razgradnja hrane se sastoji se od 5 ključnih faza: usitnjavanja hrane, probave, apsorpcije, te eliminacije otpada. Normalna crijevna funkcija sastoji se u balansu između oralnog unosa hrane, sekrecije u gastrointestinalni trakt, reapsorpcije tekućine te metabolizma tvari. Pri tom glavna funkcija tankog crijeva se sastoji u probavi unesene hrane, produkti koje se apsorbiraju.

Mikroflora koja se nalazi u dudenumu i jejunumu je kvalitativno slična onoj koja se nalazi u želucu. Normalna peristaltika, te brza mobilnost sadržaja, predstavljaju glavne obrambene mehanizme od pretjeranog rasta bakterija u tankom crijevu. Već u ileumu se nalazi drukčija crijevna mikroflora! Tu se nalazi veći broj koliformnih

bakterija, među njima različite vrste Bakteroida, Bifidobakterija, Fuzobakterija i Klostridija, a gram negativne bakterije su češće nego gram pozitivne.

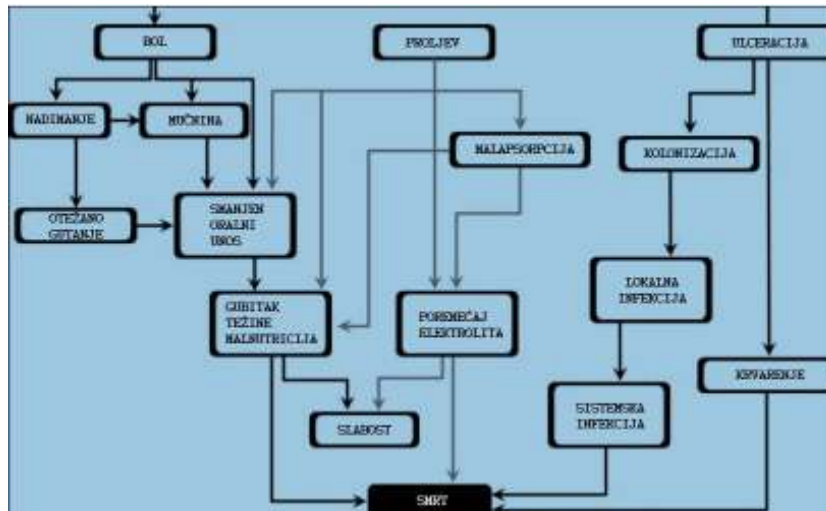
Najvažnija funkcija debelog crijeva se sastoji u reapsorpciji vode, te ekspulziji fecesa u završno crijevo. Iza ileocekalne valvule broj anaerobnih bakterija, prisutnih u crijevnoj mikroflori, značajno rasta. Tu se normalno nalazi više od 400 različitih vrsta bakterija, uz predominaciju anaeroba. Normalno crijevno pražnjenje se kreće u rasponu od tri puta dnevno, do jednom u tri dana.

- **Definicija, patogeneza te kliničke značajke upale sluznice probavnog sustava**

Kemoterapijom uzrokovana upala sluznice probavnog sustava je po definiciji upalno promijenjena sluznica oralnog i/ili gastrointestinalnog trakta, koja je posljedica njene primjene (186). Sam naziv upala sluznice probavnog sustava predstavlja jedinstveni termin koji uvažava sličnosti u sluznici cijele probavne cijevi, dopuštajući pri tom regionalne različitosti, koje zahtijevaju danas dodatnu podjelu s obzirom na patofiziološki mehanizam i kliničke osobine, na oralni i gastrointestinalni oblik (187). Ista predstavlja čestu, skupu, i neugodnu nuspojavu onkološkog liječenja, a po svojoj naravi je samoograničavajuća bolest. Kemoterapijom uzrokovana upala sluznice probavnog sustava može zahvatiti cijeli probavni sustav izazivajući bol i ulceracije u ustima, a kao izraz zahvaćenosti donjih dijelova probavne cijevi javljaju se nadimanje, povraćanje, proljev i/ili zatvor (188,189,190).

U načelu tri različita procesa karakteriziraju teže oblike upale sluznice probavnog sustava: promijenjena proliferacija matičnih epitelnih stanica, inflamacija te infekcija. Javlja se k tome i otok tkiva te hipovaskularizacija.

Slika 4. - MEĐUSOBNI ODNOS KLINIČKIH ZNAKOVA I SIMPTOMA KOD UPALE SLUZNICE  
PROBAVNOG SUSTAVA



Klasično se kemoterapijom uzrokovana upala sluznice probavnog sustava objašnjavala direktnim učinkom terapije na proliferaciju bazalnih epitelnih stanica, a i mislilo se kako je ograničena samo na usta. Danas je ta teza odbačena!

Sonis je 1998. godine predložio „četverostupanjski“ model razvoja upale sluznice probavnog sustava. Ovaj model je kasnije modificiran u tzv. „ peterostupanjski model“ (191). Prva faza u spomenutom modelu je nazvana faza inicijacije. Ova faza nastaje gotovo odmah po izlaganju citotoksičnim agensima. Dolazi do nastanka produkata reaktivne oksigenacije, a time i do oštećenja tkiva sluznice.

Ovu fazu slijedi faza preosjetljivosti, te prenošenja poruka. U ovoj fazi jest posebno važna aktivacija nuklearnog faktora kapa beta ( NF-  $\kappa$ B ). Ovaj faktor je odgovoran za podizanje „nivoa aktivnosti“ oko 200 gena, koji imaju utjecaj na integritet sluznica inducirajući klonalnu staničnu smrt, apoptozu te oštećenja sluzničnog tkiva, a samo oštećenje nije ograničeno isključivo na epitel. Aktivacijom NF-  $\kappa$ B dolazi do produkcije proinflamatornih citokina. Citokini su prema definiciji kemijski glasnici koje mogu lučiti različite stanice tijela, a nastanak kojih se može potaknuti. U ovoj fazi dolazi do produkcije faktora nekroze tumora ( TNF ), interleukina -1 $\beta$  ( IL-1 $\beta$  ), te interleukina 6 ( IL-6 ). Pojačano nastajanje svih ovih citokina je dokazano u upali sluznice probavnog sustava, kako u sluzničnom tkivu tako i u perifernoj krvi. U trećoj fazi, fazi pojačanja signala, dolazi do daljnjeg pojačanog nastajanja upalnih citokina, mehanizmom pozitivne povratne sprege. Isto tako dolazi do aktivacije i drugih proupalnih citokina, kao što je ciklooksigenaza2 ( COX-2 ), a koja slijedom dovodi do aktivacije matriks-metaloproteinaze, koja potom dovodi do daljnjeg oštećenja tkiva (192). Ulcerativna faza nastaje kada dolazi do prekida kontinuiteta epitela sluznica, uz popratnu bakterijsku kolonizaciju. Upala sluznice probavnog sustava nije klinički upadljiva, sve

do pojave ove faze bolesti. Sama bolest je po svojoj naravi samoograničavajuće prirode, tako da po prekidu liječenja dolazi spontano do faze zalječenja bolesti.

Faza zalječenja s patobiološkog stajališta najslabije je razjašnjena. Oštećenja sluznice počinju zacjeljivati već za nekoliko dana, a sam proces obično završava nakon 10-14 dana. Nastaje potpuni klinički oporavak sluznice. Potrebno je istaći kako iako relativno brzo po prestanku terapije nastupa zacjeljenje, ultrastrukturni i histološki izgled sluznice dugo je promijenjen. Shodno tome sposobnost sluznice u odupiranju budućim noksama može biti smanjena. Spoznaja o ulozi u patogenezi upale sluznice probavnog sustava, kako neepitelnih stanica tako i ekstracelularnog matriksa podsluzničkog sloja, upućuju na to kako ovdje prisutni mehanizmi oštećenja nisu tako jednostavni (193).

U eksperimentima na laboratorijskim miševima utvrdilo se kako se tipična histološka slika upale sluznice crijevnog dijela probavnog sustava sastoji od značajne destrukcije kripte, infiltracije sluznice limfoidnim stanicama, teškoj viloznoj atrofiji, te značajnom zadebljanju sloja „vanjske mišićnice“. Pri tom je nastalo oštećenje jejunuma bilo značajnije od oštećenja ileuma. Našla se vrlo dobra korelacija između rezultata sukroza izdisajnog testa te stupnja histološkog oštećenja sluznice tankog crijeva, a koje je mjereno semikvantitativnim metodama. Sam prekid onkološke terapije omogućava zacjeljenje nastalih oštećenja, ali i regeneraciju tumora, rezultirajući time slabijom kontrolom bolesti (194).

Faktori rizika za nastanak upale sluznice probavnog sustava nisu do sada sustavno istraživani, ali dosadašnje spoznaje govore da različiti čimbenici određuju proširenost i težinu nastale upale sluznice probavnog sustava, kao što su: vrsta lijeka, doza, način i učestalost primjene lijeka, eventualna paralelna primjena i radioterapije, te individualne osobine bolesnika.

Valja istaknuti kako dosadašnji podaci ipak nisu posve jasni postoji li povezanost kojega od čimbenika kao što su: dob, spol, uhranjenost, sastav mikroflore usne šupljine, sposobnost izlučivanja sline, stanje zdravlja i higijene usne šupljine te sklonosti nastanku upale sluznice usne šupljine. Primijećeno je kako mlađi bolesnici imaju relativno veći rizik nastanka kemoterapijom uzrokovane upale sluznice usne šupljine, što je možda posljedica brže proliferacije epitela kod mlađih osoba. Primjenom citostatika 5FU-a žene češće razviju upalu sluznice probavnog sustava, negoli muškarci (195).



McCullum-ova studija (196) je pokazala statistički značajno nižu pojavnost kemoterapijom uzrokovane upale sluznice probavnog sustava kod afroamerikanaca oboljelih od karcinoma debelog crijeva, u odnosu na bijelce, a koji su primali zaštitno liječenje kemoterapijom.

Kod oboljeli od kronične mijeloične leukemije, a koji su liječeni alogeničnom transplantacijom koštane srži uz kondicionirajući terapijski režim, utvrđena je prisutnost i drugih čimbenika rizika za razvoj težih oblika upale sluznice usne šupljine, i to: ukupni tjelesni indeks  $\geq 25$ , ne uzimanje multivitamina prije transplantacije, te prisustvo genotipa metilenetetrahidrofolat reduktaze 677TT (197). Ipak, u multivarijantnim analizama, jedini jasno povezani čimbenik rizika za razvoj upale sluznice usne šupljine je bila primjena kondicionirajućih režima pri postupcima transplanatacije matičnih stanica hematopoeze.

Toksičnost antineoplastične terapije među individuuama varira, a što se može objasniti prisustvom genetskog polimorfizma u ključnim putevima. Izoenzimi glutation-S-transferaze (GST) detoksiciraju reaktivno oksigenirane vrste nastale kemo/radioterapijom. U jednom novijem radu našla se povezanost delecijskog polimorfizma između 2 GST gena (GSTM 1 i GSTT 1) i prisustva ukupne toksičnosti te pojave upale sluznice probavnog sustava, pri liječenju bolesnika autolognom transplantacijom koštane srži. Međutim pri liječenju bolesnika alogeničnom transplantacijom koštane srži nije se našla korelacija nastale toksičnosti, pa i upale sluznice probavnog sustava, te spomenutih izoenzima (198).

U sluznici je, u odnosu na kožu, manje prisutna infiltracija upalnim stanicama te je prisutna i brža proliferacija fibroblasta, stimuliranih citokinima odnosno faktorima rasta (199,200).

Kemoterapija ( uostalom kao i radioterapija) oštećuju DNK stanica svojim, kako direktnim učinkom preko slobodnih radikala tako i indirektnim učinkom, ali i ne samo DNK.

Upala sluznice probavnog sustava se javlja u približno 10% bolesnika u adjuvantnoj kemoterapiji, a u više od 40% bolesnika u primarnoj kemoterapiji solidnih tumora (201).

Različiti antineoplastični lijekovi mogu dovesti do nastanka upale sluznice probavnog sustava (202).

Irinotekan, inhibitor topoizomeraze-1, poznati je uzročnik upale sluznice probavnog sustava, posebno tankog crijeva. Primjena ovog lijeka može dovesti do dva tipa

proljeva; ranog kolinergičnog te kasnog proljeva. Uz irinotekan najviše su proučavani metotreksat ( antagonost folata koji inhibira enzim dihidrofolat reduktazu - koja je neophodna u sintezi timidilata), te 5FU-a koji je analog pirimidina ( inhibira DNK sintezu blokirajući enzim timidilat sintetazu). Citostatici koji su više usmjereni na fazu ciklusa DNK, kao što su bleomicin, 5-fluorouracil i metotreksat, više su stomatotoksični nego oni čije djelovanje nije ovisno o fazi ciklusa.

Eltinga i suradnici su našli upalu sluznice usne šupljine kod 22% bolesnika, gastrointestinalni oblik upale sluznice šupljine kod 7%, a kombinirani ( ili upalu sluznice cijelog probavnog sustava ) kod 8% bolesnika, po ciklusu primijenjene mijelosupresivne kemoterapije.

Nešto višu pojavnost upale sluznice usne šupljine nalazi se kod primjene agresivnog TAC ( taksoter, adriamicin, ciklofosamid) protokola u adjuvantnom liječenju karcinoma dojke. Bolja klinička učinkovitost tog protokola se, na žalost, odražava i u većoj učestalosti pojave upale sluznice probavnog sustava. U studiji na preko 1400 ispitanika pri primjeni tog protokola upala sluznice slabijeg intenziteta usne šupljine se javila u 60% ispitanika, dok su se teži oblici javili u 5% ispitanika. Gastrointestinalni oblik upale sluznice probavnog sustava, blažeg stupnja, se javio u 31% ispitanika, a teži oblici u više od 4% ispitanika (203).

Teži oblici upale sluznice usne šupljine ( stupanj III i IV) općenito se javljaju ipak rjeđe. Incidencija težih oblika znatno varira ovisno o primijenjenom kemoterapijskom protokolu. U gotovo svih bolesnika koji se podvrgavaju postupku transplantacije matičnih stanica, ili koštane srži, javlja se upala sluznice probavnog sustava (204,205,206). Ovdje izuzetak predstavlja liječenje nižim dozama citostatika ( ili nemijeloablativnom alogeničnom transplantacijom koštane srži), gdje je pojavnost upale sluznice probavnog sustava rjeđa.

Pojava upala sluznice probavnog sustava, stupnja III-IV, se javlja u više od 60% bolesnika koji su podvrgnuti postupku transplantacije koštane srži, a negdje u 30-50% slučajeva, ako se ne primjenjuje postupak potpune tjelesne iradijacije.

Među bolesnicima koji su primili mijelosupresivnu dozu citostatika, a razvili su upalu sluznice usne šupljine stupnja III ili IV, u njih otprilike 70% javila se potreba za potporom putem „cijevi za hranjenje“, a kako bi se održala adekvatna uhranjenost.

Otprilike 60% njih je razvilo vrućicu, a u 62% njih je bila potrebna hospitalizacija.

Među odraslim bolesnicima kojima su transplantirane hematopoetske matične stanice 87% ih je trebalo potporu putem „cijevi za hranjenje“. Pojavom upale sluznice

probavnog sustava našao se porast, na više od dvostruko, dužine boravka u bolnici u odnosu na bolesnike koji je nisu razvili ( 7,7 u odnosu na 3,9 dana;  $p < 0,0001$ ) (207). Dok je pojavu upale sluznice usne šupljine lako utvrditi prisustvom eritema ili ulceracije, teže je utvrditi nastanak upale sluznice probavnog sustava u donjim dijelovima probavnog sustava, a i samo vrijeme eventualnog nastanka nuspojave je različito. Tako ulceracije u tankom crijevu, praćene bolovima, nastaju tipično treći dan po primjeni kemoterapije, dok u ustima ne nastaju prije sedmog dana nakon primjene kemoterapije.

Snažna bol je najteži simptom upale sluznice usne šupljine, dok je po život opasniji gastrointestinalni oblik upale. Izgleda da veće oštećenje, kod upale sluznice probavnog sustava, pogađa sluznicu usne šupljine i tankog crijeva negoli debelog crijeva ( 208).

Kemoterapijom izazvana upala sluznice probavnog sustava oštećuje apsorptivan kapacitet tankog i debelog crijeva, a što dovodi do povećane količine otopina u lumenu. Upravo ovim poremećajem se služimo pri neinvazivnom testu, testu permeabilnosti šećera, radi utvrđivanja nastanka navedene upale. Ovim testom mjerimo izlučivanje pojedenog šećera koji se ne metabolizira mokraćom, te je to način na koji utvrđujemo funkcionalnu sposobnost tankog crijeva. Ipak samo prikupljanje mokraće kod ovih bolesnika je teško, a i sama nužnost točnosti izvedbe visokotlačne tekućinske kromatografije, stvorili su potrebu za razvojem jednostavnijeg testa!

Razvijeni su i izdisajni testovi, koji su po svojoj naravi jednostavniji za izvođenje od testova koji se rade u krvi ili mokraći. Možemo se pri tome poslužiti mjerenjem izdisajnog  $^{13}\text{CO}_2$ , koji nastaje iz  $^{13}\text{C}$ -om označenih nosača ( npr. sukroza, laktoza). Danas se pretežito služimo sukrozom kojega enzim sukraza, koji se nalazi na četkastoj površini stanica epitela tankog crijeva, razlaže na glukozu i fruktozu.

Upalom nastalo oštećenje sluznice tankog crijeva dovodi do sniženja izdisajnog  $^{13}\text{CO}_2$ , kao posljedice sniženja aktivnosti hidrolizirajućih enzima tankog crijeva ( u ovom slučaju sukraze odnosno laktaze). Osim toga nastankom upale sluznice probavnog sustava dolazi i do osmotskog gibanja vode u lumen, a što sve u ukupnosti rezultira nastankom proljeva. Razvoj intestinalne inflamacije je povezan s poremećajima gastrointestinalnog motiliteta, ne samo na mjestu inflamacije negoli i na udaljenim, upalno nepromijenjenim mjestima (209). To je potvrđeno i u radu

Riezza i sur. (210) gdje je dokazano nastajanje promjena u elektrogastrogramu, pri postojanju kemoterapijom izazvanih gastrointestinalnih simptoma.

Različiti mikroorganizmi: bakterije ( gram-pozitivne, gram-negativne i anaerobne), različiti virusi i gljivice, mogu komplicirati upalu sluznice probavnog sustava infekcijom. Ovim nastupa pojačanje upalnog odgovora, a čime se daljnje pospješuje nastanak vriedova, te dolazi do pojačanja boli.

Slika 5. - SLIKE RAZLIČITIH INFEKTIVNIH UPALA SLUZNICE USNE ŠUPLJINE



Slika a) – Bakterijska infekcija  
vrsta – E. coli



Slika b) – Bakterijska infekcija  
rod- Pseudomonas



Slika c) – Gljivična infekcija  
vrsta – Canidida albicans



Slika d) – Virusna infekcija  
vrsta – Herpes simpleks

Većina infekcija u usnoj šupljini je uzrokovana gljivicama ( vrste candida albicans), a drugi najčešći uzročnik jesu virusi vrste herpes simpleks, posebice u transplantiranih bolesnika.

Od upale sluznice probavnog sustava treba razlikovati sindrom dispepsije, kserostomiju te infektivne proljeve.

Sindrom dispepsije uzrokovan antineoplastičnom terapijom predstavlja jedan od najčešćih uzroka morbiditeta čiji patofiziološki mehanizmi još nisu potpuno razjašnjeni. Javljaju se tegobe u vidu brze zasićenosti hranom, anoreksije, mučnine i povraćanja, a povezuju se s otežanim pražnjenjem želudca.

Kserostomija označava pojavu suhoće usta. Iako se češće javlja nakon primjene radioterapije, promjena funkcije žlijezda slinovnica može nastati i nakon primijene kemoterapije. Obično se prezentira pojavom suhoće sluznica te gustom slinom, koja može remetiti funkciju govora i/ili gutanja. Tipično je reverzibilna pojava, koja prestaje nakon primjene kemoterapije. Iako kserostomija može biti popraćena i drugim komplikacijama kemoterapije, kao što je upala sluznice probavnog sustava, obično ne predstavlja značajniji problem i liječi se simptomatski.

U imunokompromitiranih bolesnika uvijek treba isključiti infektivni proljev, kojega mogu prouzročiti mikroorganizmi kao što su: Šigela, Ešerihija koli, Klostridijum difficile, ali i drugi.

- **Stupnjevanje nastalih nuspojava te liječenje upale sluznice probavnog sustava**

Stupnjevanje težine upale sluznice probavnog sustava često vršimo, jednako kao i hipomagnezije, prema platformi NCI-CTCAE v.3.. Nastalu nuspojavu, tipa upale sluznice probavnog sustava, možemo utvrditi bilo kliničkim pregledom, ili prema prisustvu određenih simptoma.

Kliničkim pregledom obično se inspicira sluznica usne šupljine. Možemo utvrditi promjene na sluznici u nizu od crvenila ( stupanj I); vrijedova ili pseudomembrana ( stupanj II); konfluentnih vrijedova ili pseudomembrana ( stupanj III), pa do nekroze tkiva sa po život opasnim posljedicama ( stupanj IV) (3).

Ocjenjujući prisustvo određenih simptoma, nuspojave tipa upale sluznice probavnog sustava, možemo podijeliti u tegobe od strane gornjeg te donjeg dijela gastrointestinalnog sustava.

Ako ocjenjujemo nastalu upalu sluznice probavnog sustava, prema intenzitetu prisutnih simptoma, možemo izvršiti podjelu prema spomenutoj platformi na 4 stupnja: 1.stupanj označava prisustvo minimalnih simptoma, 2.stupanj označava prisustvo simptoma, ali takvih koji ne ometaju svakodnevni život. Stupanj 3 predstavlja prisustvo simptoma koji značajno ometaju svakodnevni život ( nemogućnost uzimanja hrane ili tekućine putem ustiju, a od simptoma donjeg gastrointestinalnog sustava to je prisustvo inkontinencije stolice). Stupanj 4 predstavlja prisustvo po život opasnih nuspojava istog tipa.

Važno je naglasiti kako upala sluznice probavnog sustava postaje klinički značajno manifestna tek pojavom vrijedova, a indirektan pokazatelj izraženosti upale sluznice usne šupljine predstavlja i dugotrajnost potrebe za liječenjem parenteralnim opioidima.

Pojavom upale sluznice probavnog sustava značajno se povisuju ukupni troškovi liječenja. Javlja se potreba za posebnom, čak i parenteralnom prehranom. Uobičajava se primijeniti „neutropenična“ dijeta, bilo da se radi o izostavku hrane s visokim rizikom ( dijeta s malim brojem bakterija iz roda Listerija) ili primjenom „sterilne“ hrane ( dijeta s malim brojem bakterija). Podatak da je probavna cijev u fokusu kako nutricije onkoloških bolesnika, tako i oboljelih od upale sluznice probavnog sustava, upućuje nas na zaključak povezanosti nutricije i upale sluznice probavnog sustava. Sve do nedavno liječenje upale sluznice probavnog sustava se svodilo na kontrolu boli, održavanje higijene usne šupljine ( unatoč nedostatku studija među kliničarima je široko prihvaćena praksa održavanja higijene usne šupljine kako bi se očuvalo „oralno zdravlje“, odnosno smanjio rizik nastanka komplikacija u vidu karijesa ili gingivitisa), hidraciju, te primjenu loperamida u svrhu kontrole proljeva.

Savjetuje se primjena oktreotida, kod bolesnika koji su podvrgnuti postupku transplantacije koštane srži, te pritom razviju proljev koji ne reagira na loperamid.

Pri pojavi upale sluznice probavnog sustava treba računati na prolaznu intoleranciju laktoze, te mogućnost prisustva patogenih bakterija u krvi. Uobičajava se, ukoliko je nastala upala sluznice probavnog sustava jako izražena, bolesnike hraniti totalnom parenteralnom prehranom. Na žalost randomizirane studije nisu dale jasni dokaz o korisnosti ovakvog načina postupanja. Danas se uz navedene mjere, u prevenciji upale sluznice usne šupljine, preporuča primjena krioterapije usne šupljine u trajanju 30 minuta prije terapije; bolusima 5-FU-a, edatreksatom te visokim dozama melfalana.

Kod brze ( bolusne) primjene 5-FU-a upala sluznice usne šupljine jest najznačajnija toksičnost, koja je ovisna o dozi lijeka, a taj problem je mnogo manje izražen kada se 5-FU primjenjuje u kontinuiranoj infuziji. S obzirom da 5-FU ima kratki poluvijek u plazmi pretpostavka je kako krioterapija primijenjena u usta dovodi do vazokonstrikcije, time smanjenja izlaganja sluznice ustiju lijeku, a time i do sniženja pojavnosti i/ili težine upale sluznice usne šupljine. Barem su tri studije potvrdile pozitivan učinak krioterapije usne šupljine kod bolusne primjene 5-FU-a. Danas se primjenjuje krioterapija u trajanju 30 minuta, jer se ispitivajući 60 minutno trajanje liječenja nije našla dodatna korisnost za bolesnike.

Nije poznato postoji li korist od primjene istog terapijskog postupka prilikom kontinuirane primjene 5-FU-a. Visoke doze melfalana primjenjuju se, gotovo isključivo, u okviru postupka transplantacije koštane srži. Primjena čimbenika koji stimuliraju rast granulocitnih kolonija pri liječenju TAC ( taksoter+ adriamicin+ ciklofosamid) kemoterapijskim protokolom, kod žena oboljelih od karcinoma dojke, dovela je do značajnog sniženja toksičnosti, uključujući upalu sluznice usne šupljine. Barem dvije kontrolirane studije sugeriraju pozitivan učinak prethodnog tretiranja sluznice usne šupljine He-Ne laserom, u vidu smanjenja težine nastale upale sluznice usne šupljine, uzrokovane mijeloablativnom kemoterapijom.

Danas težimo novijoj ( usmjerenijoj) terapiji u prevenciji, odnosno liječenju, upale sluznice usne šupljine! Palifermin ( KGF) / rekombinantni ljudski keratinocitni čimbenik rasta-1, čimbenik rasta fibroblasta 7/ je noviji lijek, registriran od FDA u prevenciji nastanka upale sluznice usne šupljine kod bolesnika koji su podvrgnuti postupku autologne transplantacije koštane srži. To je 28-kDa heparin vezivajući član obitelji čimbenika rasta fibroblasta, kojega mogu sintetizirati samo mezenhimalne stanice, posebno fibroblasti. Funkcija mu se sastoji u stimulaciji proliferacije i diferencijacije epitelnih stanica, time igrajući ključnu ulogu u održavanju epitelne barijere. Veže se specifično na receptore tirozin kinaze, koji su izraženi isključivo na epitelijalnim stanicama, time dovodeći do nekoliko različitih učinaka; trofičkog/regenerativnog učinka na oralnu i intestinalnu mukozu, citoprotektivnog učinka na stanice kripti, proliferacije stanica koje produciraju sluz te porasta produkcije zaštitnih intestinalnih proteina.

Jedan od učinaka palifermina jest i disregulacija profila citokina, a među ostalim i pad aktivnosti TNF-a. Palifermin je registriran od FDA na temelju dvostruko slijepe placebo kontrolirane studije, faze III. Navedena studija je pokazala da se liječenje

paliferminom dobro podnosi, te da je učinkovit u sprječavanju nastanka i smanjenju trajanja upale sluznice usne šupljine visokog stupnja, među 212 bolesnika koji su bili podvrgnuti liječenju metodom transplantacije autolognih matičnih stanica i mijeloablativnoj kemoterapiji, a nakon ozračivanja cijelog tijela. Ispitanici u navedenoj studiji koji su primali palifermin javljali su i manje izraženu suhoću usta i grla, manje su upotrebljavali opioidne analgetike, primali su manju količinu ukupne parenteralne nutricije, te su imali kraći ukupni boravak u bolnici. Uz gore navedeno zabilježeno je i smanjene broja epizoda febrilne neutropenije i bakterijemije, a što upućuje na protektivni učinak palifermina u smislu očuvanja integriteta sluznica.

Na temelju studije preporuča se primjena palifermina u dozi 60 yg/ kg/ dan 3 dana prije kondicionirajućeg liječenja, kao i 3 dana poslije transplantacije autolognih matičnih stanica (211).

Malo podataka postoji o učinku palifermina pri primjeni drugih vrsta citostatika i/ili protokola liječenja.

Neki autori zagovaraju primjenu palifermina u dozi 40yg/ kg/ dan u prevenciji oralnog mukozitisa kod bolesnika koji primaju terapiju bolusom 5Fu-a i leukovorina. Nedavno je publicirana studija koja je pokazala da palifermin smanjuje pojavnost i težinu upale sluznice usne šupljine oboljelih od karcinoma glave i vrata, a nastale kao posljedica postoperativnog liječenja konkomitantnom kemoradioterapijom (212). Postoji i rad koji upućuje na pozitivan učinak palifermina u prevenciji nastanka upale sluznice usne šupljine kod bolesnika liječenih od sarkoma.

Ipak danas se općenito drži, sukladno posljednjim smjernicama ASCO-a, da još ne postoje dovoljni dokazi za primjenu palifermina pri liječenju oboljelih od solidnih tumora.

S obzirom na visoku cijenu palifermina nije ga opravdano davati bolesnicima koji imaju nizak rizik od razvoja mukozitisa. Međutim ako kliničari budu u mogućnost mogli predvidjeti koji će bolesnici, od onih koji primaju mijelosupresivnu kemoterapiju, razviti upalu sluznice probavnog sustava tada bi se i ovi skupi lijekovi mogli primjenjivati s povoljnijim omjerom cijena/učinak.

Hoće li palifermin promovirati rast epitelijalnih tumora, a što na dosadašnjim iskustvima nije primijećeno, ipak ostaje za sada otvoreno pitanje.

Nakon palifermina, koji je prvi registrirani lijek u tom području, noviji ispitivani lijek iz te skupine jest velafermin (faktor rasta fibroblasta 20)!



Velafermin je već pokazao pozitivan učinak u ispitivanoj skupini životinja, a primijenjen prije kemoterapije Irinotekanom u dozi 16mg/kg., a u komparaciji sa skupinom životinja koja je primila isključivo kemoterapiju Irinotekanom. Zabilježen je pad učestalosti, težine te trajanja gastrointestinalnog oblika upale sluznice probavnog sustava (213).

Kliničke studije sa različitim drugim trofičkim čimbenicima kao što su: teduglutid, inzulin-sličan čimbenik rasta 1 te nekim drugim čimbenicima se očekuju.

Ne preporuča se primjena ranitidina kao niti omeprazola, u smislu prevencije epigastrične boli, a koja može uslijediti nakon primjene kemoterapije. Jednako tako se ne preporuča niti sustavna primjena glutamina u prevenciji kemoterapijom izazvane upale sluznice probavnog sustava. Samo je Saforis ( formulacija oralnog glutamina koja se znatno bolje apsorbira od standardne) pokazao u jednoj studiji značajnu redukciju pojavnosti upale sluznice usne šupljine, kod žena koje su oboljele od karcinoma dojke, a liječene su adjuvantnom kemoterapijom (214). Ipak FDA je tražila dodatne dokaze ( studije) prije registracije navedenog lijeka u toj indikaciji.

Kada se upala sluznice probavnog sustava već razvije, danas se liječenje nastale upale svodi na suportivno-simptomatske mjere te liječenje mogućih komplikacija.

Česta superficijalna orofaringealna kandidijaza se obično liječi topičkom primjenom klotrimazola ili nistatina. Za bolesnike koji su HSV-1 seropozitivni, a imaju umjereni do teški oblik upale sluznice usne šupljine, može se započeti empirijskim liječenjem antivirusnim lijekovima! Obično se primjene aciklovir ili valaciklovir, dok rezultati kultura ne pristignu (215). Danas se preporuča i profilaktička primjena antivirusnih lijekova za HSV-1 pozitivne bolesnike, kojima se planira indukcijska kemoterapija radi liječenja akutne leukemije, odnosno primjena visokodoziranih kemoterapijskih protokola koje slijedi transplantacija koštane srži.

Danas kada se druge nuspojave liječenja zloćudnih bolesti, kao što su mučnina i neutropenija, relativno dobro kontroliraju upala sluznice probavnog sustava jest važan faktor koji zna sputavati optimalno liječenje onkoloških bolesnika (216).

Srećom od 2006. godine termin upala sluznice probavnog sustava (*engl. mucositis*) može se pronaći u MeSH-u.

Granulocitopenija ( neutropenija) stupnja I jest pojava kada je broj granulocita u krvi ispod donje granice normale, a iznad  $1,5 \times 10^9/L$ ; stupnjem II označavamo kada je vrijednost granulocita u krvi od  $1-1,5 \times 10^9/L$ ; stupnjem III kada je vrijednost

granulocita  $0,5-1 \times 10^9/L$  , a stupnjem IV kada je vrijednost granulocita u krvi manja od  $0,5 \times 10^9/L$ . Prema istoj platformi kada vrijednosti kalcija u serumu bude ispod donje granice normale a iznad  $2 \text{ mmol/L}$  nastala nuspojava označava se kao nuspojava stupnja I; stupnjem II označavamo kada je vrijednost kalcija u serumu od  $2-1,75 \text{ mmol/L}$ ; stupnjem III vrijednost od  $1,75-1,5 \text{ mmol/L}$ , a stupnjem IV kada je vrijednost kalcija u serumu manja od  $1,5 \text{ mmol/L}$ .

Iz navedenog je jasno da je za onkologa izazovno odrediti adekvatnu terapijsku dozu lijeka, koja ima maksimalan učinak na tumor, dok minimalno oštećuje druga tkiva organizma.

Svrha disertacije bila je utvrditi eventualnu povezanost upale sluznice probavnog sustava, izazvane primjenom kemoterapije, i drugih kliničko-laboratorijskih abnormalnosti. Sama kemoterapijom izazvana upala sluznice probavnog sustava je postala zanimljiva, kako klinički tako i znanstveno.

- **HIPOTEZE**

- U bolesnika sa zloćudnim tumorom liječenih kemoterapijom, u kojih je kemoterapija dovela do upale sluznice cijelog probavnog sustava stupnja III/IV, uz nazočnu granulocitopeniju postoji i snižena koncentracija ukupnog magnezija u serumu.
- U bolesnika sa zloćudnim tumorom liječenih kemoterapijom u kojih je kemoterapija dovela do upale sluznice cijelog probavnog sustava stupnja III/IV, snižene koncentracije ukupnog magnezija i kalcija u serumu su u izravnoj korelaciji.

- **CILJEVI RADA**

*Primarni ciljevi istraživanja:*

- Odrediti koncentraciju ukupnog magnezija u serumu, kod prvog dolaska bolesnika liječniku sa kliničkim simptomima kemoterapijom uzrokovane upale sluznice cijelog probavnog sustava, stupnja III/IV.
- Odrediti eventualnu korelaciju sniženja koncentracije ukupnog magnezija u serumu te granulocitopenije, pri prezentaciji iste grupe bolesnika liječniku.
- Odrediti eventualno prisustvo kliničkih simptoma hipomagnezije, kod zabilježenih niskih koncentracija ukupnog magnezija u serumu, u iste grupe bolesnika.

*Sekundarni ciljevi istraživanja:*

- Odrediti u bolesnika sa niskom koncentracijom ukupnog magnezija u serumu eventualno prisustvo odstupanja od normale u elektrokardiogramu ( EKG-u).
- Odrediti ukupni kalcij u serumu bolesnika sa niskom koncentracijom ukupnog magnezija u serumu.

- 

- **ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA**

#### **4.1. Plan istraživanja**

U ovo ispitivanje su se uključili bolesnici sa upalom sluznice cijelog probavnog sustava izazvane kemoterapijom, pri prvoj prezentaciji liječniku. Sama studija provodila se multicentrično, i to u: Općoj bolnici Šibenik, Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice te Kliničkom bolničkom centru Zagreb. S obzirom da autor disertacije radi u OB Šibenik, ista bolnica je bila koordinator istraživanja.

Navedeno ispitivanje se provodilo u periodu od rujna 2010. do studenog 2012. godine.

Ispitanici su se podijelili na dvije skupine:

- Ispitivanu skupinu I koja se sastojala od 113 ispitanika sa simptomima kemoterapijom izazvane upale sluznice cijelog probavnog sustava stupnja III/IV
- Kontrolnu skupinu II sa 113 ispitanika koji su imali simptome kemoterapijom izazvane upale sluznice cijelog probavnog sustava stupnja I/II.

Ispitivanje je započinjalo kliničkim pregledom koje se provelo u za to predviđenoj ambulanti bolnica uključenih u istraživanje. Pri pregledu uzeli su se anamnestički podaci, te su se odredili vitalni znaci na ispitaniku: krvni tlak, puls, broj respiracija po minuti i tjelesna temperatura. Potom se pristupalo snimanju elektrokardiograma (EKG-a ), te vađenju krvi iz periferne vene.

## **4.2. Ispitanici**

Istraživanje je provedeno na sveukupno 226 bolesnika koji su zadovoljavali kriterije uključivanja:

Uključujući kriteriji ( svi su morali biti zadovoljeni za uključenje bolesnika u istraživanje)

- Prisustvo kemoterapijom uzrokovane upale sluznice cijelog probavnog sustava, kod bolesnika koji su primili kemoterapiju unutar 3 tjedna
- Ranije citološki/histološki ustanovljena solidna zloćudna bolest
- Starosna dob iznad 18 godina
- Potpisan informirani pristanak

U istraživanje nisu bili uključeni bolesnici u kojih je postojala:

- Sumnja ili spoznaja da se radi o infektivnom uzroku prisutnih tegoba
- Anamneza značajne mentalne bolesti

Svi bolesnici, koji su se prezentirali i zadovoljavali kriterije studije, uključeni su u istraživanje. Među bolesnicima nije vršena diskriminacija prema vrsti kemoterapijskog protokola kojim su liječeni, kao niti prema liniji citostatskog liječenja! Odobrenja etičkih povjerenstava triju spomenutih bolnica prethodila su provođenju istraživanja!

U studijski upitnik bilježili su se za svakog ispitanika slijedeći parametri:

- Inicijali bolesnika
- Dob
- Spol
- Stupanj upale sluznice cijelog probavnog sustava
- Prisustvo postkemoterapijske mučnine i/ili povraćanja ( uz intenzitet istih)
- Prisustvo slabosti i/ili neuroloških ispada
- Magnezij u serumu ( mmol/L)
- Kalcij u serumu ( mmol/L)
- Kalij u serumu ( mmol/L)
- Natrij u serumu ( mmol/L)
- Kloridi u serumu (mmol/L)
- Glukoza u serumu ( mmol/L)
- Urea u serumu ( mmol/L)
- Kreatinin u serumu (  $\mu$ mol/L)
- KKS
- DKS
- CRP u serumu (mg/L)
- KG
- Rh
- Vrijednost RR (kPa)
- T mjerena aksilarno ( $^{\circ}$ C)
- Broj respiracija u minuti
- EKG- elektrokardiogram

### **4.3. Metode istraživanja**

Uzeti su podaci o vrsti tegoba koje dovode bolesnika k liječniku, tipu tumora zbog kojega bolesnik prima kemoterapiju, kemoterapijskom protokolu kojim se bolesnik sada liječi, datumu primjene zadnjeg ciklusa kemoterapije, te eventualnim ranijim linijama liječenja zloćudnog tumora. Uz navedeno uzimali su se i podaci o eventualnom prisustvu drugih bolesti, odnosno uzimanju drugih lijekova! Utvrđivalo se i eventualno prisustvo alergije na lijekove.

Nakon dobivanja anamnestičkih podataka pristupalo se pregledu bolesnika, koji se vršio na uobičajeni način; inspekcijom, palpacijom, perkusijom te auskultacijom! Izmjerio se krvni tlak i puls bolesnika, a potom i tjelesna temperatura. Eventualno prisustvo kliničkih simptoma kod bolesnika određivalo se na temelju prisustva, odnosno odsustva, slabosti i/ili neuroloških ispada.

Dijagnoza kemoterapijom uzrokovane upale sluznice probavnog sustava postavljena je na temelju anamnestičkih podataka, odnosno pregleda sluznice usne šupljine bolesnika. Intenzitet upale sluznice cijelog probavnog sustava se klasificirao na temelju mogućnosti, odnosno nemogućnosti, uzimanja hrane ili tekućine putem ustiju, a od simptoma donjeg gastrointestinalnog sustava, na temelju prisustva kontinencije odnosno inkontinencije stolice.

Slika 6. – SLIKA KEMOTERAPIJOM UZROKOVANE UPALE SLUZNICE  
USNE ŠUPLJINE



Klinički simptomi hipomagnezije definirani su postojanjem slabosti i/ili neuroloških ispada, uz sniženu koncentraciju ukupnog magnezija u serumu. Eventualno prisustvo slabosti se odredilo na temelju anamnestičkog podatka o njenom prisustvu ili odsustvu!

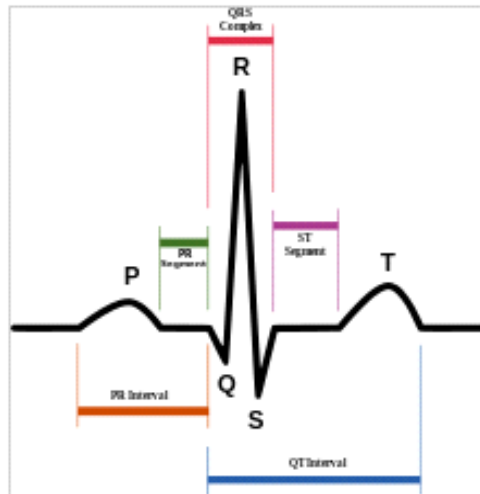
Neurološki ispad definiran je novonastalim žarišnim neurološkim deficitom odnosno lateralizacijom u neurološkom statusu ili poremećajem stanja svijesti.

Elektrokardiogram se snimao na aparatima General Electric MAC 500, standardnim načinom.

U EKG-u su se analizirali srčani ritam, njegova učestalost, trajanje intervala PR kao i QTc-a, širina QRS kompleksa, eventualno prisustvo depresije ili elevacije ST-segmenata, eventualna abnormalnost T valova, eventualno prisustvo U valova, kao i eventualno prisustvo znakova hipertrofije lijeve klijetke. Bilježila se prisutnost pravilnog srčanog ritma ( sinus ritma), vrijeme trajanja PQ intervala, trajanje QRS kompleksa, te izračunavao s obzirom na srčanu frekvenciju korigirani QT interval (QTc).

Prisustvo normalnog ( sinus) srčanog ritma označava prisustvo P vala u elektrokardiogramu. Odsustvo pravilnog srčanog ritma ( u vidu fibrilacije ili undulacije atrijske, atrijske tahikardije ili asistolije atrijske ) bilježilo se u ispitivanju skupno.

Slika 7. – ELEKTRIČNI POTENCIJAL SRČANOG CIKLUSA



PQ interval, koji inače označava električnu depolarizaciju atrija se mjerio u sekundama. Referentne vrijednosti kreću se u rasponu od 0,12 do 0,20 sekundi. QRS kompleksa predstavlja električnu depolarizaciju srčanih klijetki.

Iako postoje različite jednadžbe, u kliničkom radu uobičajava se primijeniti Bazettova formula, nazvana po fiziologu Bazettu, a kojom dobijemo frekvencijom korigirani QT interval prema formuli:

$$QT_B = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

Prema srčanoj frekvenciji korigirani QT interval (QTc) se definira ukoliko njegovo trajanje iznosi duže od 450 milisekundi za muškarce, te 460 milisekundi za žene (242). U disertaciji se bilježila relativna vrijednost izmjerenog QT intervala, u postocima, u odnosu na očekivanu koja je označena sa 100%.

Tražene vrijednosti iz krvi su dobivene analizom venske krvi. Kompletna krvna slika, kao i diferencijalna, su se određivale automatiziranom metodom brojanja krvnih stanica u aparatima Siemens Advia 2120. Pri tom je analitički uzorak predstavljala venska krv uzeta sa antikoagulansom K<sub>2</sub>, K<sub>3</sub> ili Na<sub>2</sub> EDTA.

Tražene biokemijske vrijednosti iz seruma su dobivene nakon što je vršena priprema seruma, ili heparinizirane plazme, vrtnjom u centrifugi tijekom 15 minuta na 4000 okretaja po minuti. Analiza se vršila u aparatima Siemens Advia 1200.

Koncentracija ukupnog magnezija u serumu se određivala fotometrijskom metodom modificirane reakcije ksilidil ili metiltimol plavila. Metoda se bazira na činjenici da



magnezijevi ioni u alkalnom mediju spomenutih plavila tvore u vodi topljivi crveni spoj. Pri tom se pratio porast apsorpcije koji je proporcionalan koncentraciji magnezija u ispitivanom uzorku.

Koncentracija ukupnog kalcija u serumu se isto tako određivala fotometrijskom metodom, metodom koja se bazira na činjenici što kalcijevi ioni formiraju u alkalnom mediju ljubičasto obojeni kompleks s okrezolftaleinom.

Koncentracije iona natrija, kalija i kloridi u serumu su određivane metodom indirektna potenciometrije koja koristi ion selektivnu elektrodu. Uzorak se miješa s puferom, koji je osiguravao konstantan pH, te konstantnu ionsku jakost. Kako se puferirani uzorak kretao kroz ion selektivnu elektrodu, nastajale su promjene u električnom potencijalu. Ove promjene električnog potencijala mjerene su u odnosu na potencijal referentne elektrode kako bi se dobile točne analogne vrijednosti uzorka.

Koncentracija glukoze u serumu je dobivena enzimskom metodom. Načelo metode se sastoji u tome što ATP fosforilizira glukozu u prisutnosti heksokinaze. G6P se zatim oksidira u prisustvu G6P-DH uz istodobnu redukciju NAD u NADH. Porast apsorpcije mjeren pri 340nm, NADH-om uzrokovan, proporcionalan je koncentraciji glukoze u uzorku.

Koncentracija ureje u serumu je određivana enzimatskom metodom s ureazom i GLHD. Urea se u prisustvu vode i ureaze hidrolizira na amonijak i ugljični dioksid. Amonijak reagira s 2-oksoglutaratom u prisutnosti glutamat dehidrogenaze i NADH. Oksidacija NADH u NAD mjeri se na 340 nm kao stupanj inverzne reakcije.

Koncentracija kreatinina u serumu određivao se kinetičkom metodom na bazi Jaffeove reakcije s alkalnim pikratom. Kreatinin u alkalnom mediju s pikrinskom kiselinom formira obojeni kompleks. Brzina stvaranja tog kompleksa mjeri se na 505 nm i proporcionalna je koncentraciji kreatinina u ispitivanom uzorku.

Koncentracija CRP-a u serumu ispitivao se metodom lateks poboljšane imunoturbidimetrije. Princip reakcije se temelji na činjenici što dolazi do pojave aglutinacije i porasta замуćenja ( turbiditeta) seruma ili plazme koja sadrži CRP, a kada se miješa sa lateks reagensom. Pri tom se mjerenje vrši na 571nm..

Opći princip određivanja eritrocitnih krvnih grupa se sastoji u primjeni testnih seruma, u kojima se nalaze monoklonalna ili poliklonalna ljudska antitijela klase IgM i /ili IgG, koja uzrokuju vidljivu aglutinaciju eritrocita. Određivanja se provode primjenom anti - A, -B i anti -AB testnih seruma. Osim dokazivanja antigena na eritrocitima potrebno je

ispitati i eventualno prisustvo anti -A i/ili anti -B antitijela u serumu, a što se postiže uporabom eritrocita A1, A2, B i 0 fenotipa.

ABO krvne grupe mogu se određivati: na pločici, u epruveti, mikrometodama i karticama. U ovom ispitivanju krvne grupe ABO sistema, kao i rezus faktor, određivali se se mikrometodom uz manuelno vizualno očitavanje koje je provedeno od strane dvije osobe. Prethodno je učinjeno centrifugiranje uzorka u epruvetama volumena 75 ml. kroz 2 minute, na 3000 okretaja po minuti. Imunohematološko ispitivanje seruma je bilo potrebno izvršiti unutar 48 sati kako se serum, u kojem se traže antitijela, ne bi dekomplementirao. Nakon završenog ispitivanja uzorak se čuvao još 8 dana na +4° C, a zatim se uništavao!

#### **4.4. STATISTIČKA ANALIZA**

Statistička obrada podataka uključivala je deskriptivnu statistiku ( prosječne vrijednosti, minimalne i maksimalne vrijednosti, te standardnu devijaciju za numerička svojstva ispitanika; tablice frekvencija, odnosno kontingencijske tablice s apsolutnim i relativnim frekvencijama za nenumerička svojstva) i izračunavanje koeficijenta korelacije za numerička svojstva. Od statističkih testova primijenjen je hi-kvadrat test za testiranje povezanosti nenumeričkih svojstava ispitanika i Studentov t-test za testiranje statističke značajnosti koeficijenta korelacije.

#### **• REZULTATI**

U istraživanje je sveukupno uključeno 226 bolesnika, 95 (42%) muškaraca i 131 (58%) žena. Prosječna životna dob bolesnika uključenih u istraživanje bila je 63.8 godine. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine po 113 ispitanika. Skupina I predstavlja 113 ispitanika koji su razvili kemoterapijom izazvanu upalu sluznicu probavnog sustava stupnja III/IV, a kontrolnu skupinu ( skupinu II) predstavlja 113 ispitanika koji su razvili kemoterapijom izazvanu upalu sluznice probavnog sustava stupnja I/II.

Tablice 1. Deskriptivna statistika za obilježja svih ispitanika (skupina I i II)

<b>Stupanj upale sluznice - I/II/III/IV</b>			
<b>Dob</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Srednja vrijednost</b>
	40	79	64
<b>Spol</b>	<b>M</b>	<b>Ž</b>	<b>Ukupno</b>
	95	131	226
	42,04%	57,96%	100%
<b>Slabost/Neurološki simptomi</b>	<b>DA</b>	<b>NE</b>	<b>Ukupno</b>
	105	121	226
	46.46%	53.54%	100%

<b>STUPANJ I/II/III/IV</b>					
<b>Varijable</b>	<b>N</b>	<b>Min.</b>	<b>Srednja vrijednost</b>	<b>Maks.</b>	<b>Standardna devijacija</b>
<b>EKG-PQ</b>	213	0,12	0,15	0,22	0,03
<b>EKG-QTc</b>	226	90	106	132	9
<b>EKG-QRS</b>	226	0,08	0,09	0,14	0,02
<b>Mg</b>	226	0,40	0,74	1,04	0,16
<b>Ca</b>	226	1,63	2,19	3,23	0,19
<b>Trc</b>	226	10	247	1064	142
<b>Hb</b>	226	63	108	164	20
<b>Gr</b>	226	0,00	4,03	25,10	3,86
<b>L</b>	226	0,30	6,74	27,40	5,43

Na ispitivanom uzorku, analizirajući svih 226 ispitanika uključenih u istraživanje, utvrdili smo kako je minimalna životna dob ispitanika bila 40 godina, a maksimalna 79 godina života. Srednja vrijednost iznosila je 64 godine života.

Analizirajući elektrokardiogram ispitanika došli smo do slijedećih rezultata: iz analiziranog uzorka od ukupno 226 ispitanika 13 ih nije imalo normalni (sinusni) srčani ritam, dok je u preostalim 213 ispitanika, koji imaju normalni srčani ritam, analiziran PQ interval.

Kod ispitanika, koji su imali normalni srčani ritam, vrijeme trajanja PQ intervala kretalo se u rasponu od 0,12-0,22 sekunde, uz srednje vrijeme od 0,15 sekundi.

Korigirano vrijeme QT intervala (QTc), izraženo u postocima, kretalo se u rasponu od 90-132%, sa srednjom vrijednošću od 106 %.

Trajanje QRS kompleksa kretalo se u rasponu od 0,08 sekundi do 0,14 sekundi.

Koncentracija ukupnog magnezija u serumu ispitanika kretala se u rasponu 0,4 mmol/L do 1,04 mmol/L, uz srednju vrijednost od 0,74 mmol/L. Koncentracija ukupnog kalcija u serumu ispitanika kretala se u rasponu od 1,63 mmol/L do 3,23 mmol/L, uz srednju vrijednost od 2,19 mmol/L.

Analizirajući vrijednost trombocita u krvi našli smo kako su se kretali u vrijednosti od 10 do 1064 x10<sup>9</sup>/L, uz srednju vrijednost od 247 x10<sup>9</sup>/L. Vrijednost hemoglobina u krvi kretala se u rasponu od 63 do 164 g/L, sa srednjom vrijednošću od 108 g/L.

Analizirajući vrijednost granulocita u krvi našli smo kako se njihov broj kretao od 0,0 do 25,1 x10<sup>9</sup>/L. Sukladno tome i vrijednost leukocita u krvi se kretala od 0,3- 27,4 x10<sup>9</sup>/L. Srednja vrijednost granulocita je iznosila 4,03 x10<sup>9</sup>/L, a leukocita 6,74 x10<sup>9</sup>/L.

Na ispitivanom uzorku od 226 ispitanika nađeno je kako su u 105 ispitanika (46%) bili prisutni i pridruženi klinički simptomi ( slabost i/ili neurološki ispad).

Tablice2. Deskriptivna statistika za obilježja ispitanika skupine I

<b>Stupanj upale sluznice - III/IV</b>			
<b>Dob</b>	<b>Min</b>	<b>Maks.</b>	<b>Srednja vrijednost</b>
	45	75	63
<b>Spol</b>	<b>M</b>	<b>Ž</b>	<b>Ukupno</b>
	43	70	113
	38,05%	61,95%	100%
<b>Slabost/Neurološki simptomi</b>	<b>DA</b>	<b>NE</b>	<b>Ukupno</b>
	84	29	113
	74,34%	25,66	100%

<b>Stupanj III/IV</b>					
<b>Varijable</b>	<b>N</b>	<b>Min.</b>	<b>Srednja vrijednost</b>	<b>Maks.</b>	<b>Standardna devijacija</b>
<b>EKG-PQ</b>	104	0,12	0,14	0,20	0,03
<b>EKG-QTc</b>	113	90	107	132	9
<b>EKG-QRS</b>	113	0,08	0,09	0,14	0,02
<b>Mg</b>	113	0,45	0,76	1,04	0,16
<b>Ca</b>	112	1,63	2,12	2,51	0,21
<b>Trc</b>	113	55	236	1064	149
<b>Hb</b>	113	70	103	156	19

<b>Gr</b>	113	0,00	3,71	24,50	4,05
<b>L</b>	113	0,30	6,35	26,30	6,17

Od 113 ispitanika skupine I, koji imaju upalu sluznice probavnog sustava stupnja III/IV, 43 (38%) čine muškarci, a 70 (62%) žene, prosječne dobi 63 godine. Minimalna životna dob je bila 45 godina, a maksimalna 75 godina života. Srednja vrijednost iznosila je 63 godine života.

Analizirajući elektrokardiogram ispitanika došli smo do slijedećih rezultata: u analiziranoj skupini ukupno 9 ispitanika nije imalo normalni (sinusni) srčani ritam, dok je u preostalih 104 ispitanika, koji su imali normalni srčani ritam, analiziran PQ interval. Kod ispitanika koji su imali normalni srčani ritam raspon trajanja PQ intervala kretao se od 0,12-0,20 sekunde, uz srednje vrijeme trajanje od 0,14 sekundi.

Korigirano vrijeme QT intervala (QTc), a izražen u postocima, kretao se u rasponu od 90-132%, sa srednjom vrijednošću od 107%.

Trajanje QRS kompleksa se kretalo u rasponu od 0,08 sekundi do 0,14 sekundi.

Koncentracija ukupnog magnezija u serumu ispitanika kretala se u rasponu 0,45 mmol/L do 1,04 mmol/L, uz srednju vrijednost od 0,76 mmol/L. Koncentracija ukupnog kalcija u serumu ispitanika kretala se u rasponu od 1,63 mmol/L do 2,51 mmol/L, uz srednju vrijednost od 2,12 mmol/L.

Analizirajući vrijednost trombocita u krvi našli smo kako su se kretali u vrijednosti od 55 do 1064 x10<sup>9</sup>/L, uz srednju vrijednost od 236 x10<sup>9</sup>/L. Vrijednost hemoglobina u krvi kretala se u rasponu od 70 do 156 g/L, sa srednjom vrijednošću od 103 g/L.

Analizirajući vrijednost granulocita u krvi našli smo kako se njihov broj kretao od 0,0 do 24,5 x10<sup>9</sup>/L. Sukladno tome i vrijednost leukocita u krvi se kretala od 0,3- 26,3 x10<sup>9</sup>/L. Srednja vrijednost granulocita je iznosila 3,71 x10<sup>9</sup>/L, a leukocita 6,35 x10<sup>9</sup>/L.

Na ispitivanom uzorku od 113 ispitanika nađeno je kako su u 84 ispitanika (74%) bili prisutni i pridruženi klinički simptomi ( slabost i/ili neurološki ispadi).

Tablice 3. Deskriptivna statistika za obilježja ispitanika skupine II

<b>Stupanj upale sluznice - I/II</b>			
<b>Dob</b>	<b>Min</b>	<b>Maks</b>	<b>Srednja vrijednost</b>
	40	79	65
<b>Spol</b>	<b>M</b>	<b>Ž</b>	<b>Ukupno</b>
	52	61	113
	46,02	53,98	100%

	DA	NE	Ukupno
Slabost/Neurološki simptomi	21	92	113
	18,58	81,42	100%

Stupanj I/II					
Varijable	N	Min.	Srednja vrijednost	Maks.	Standardna devijacija
EKG-PQ	109	0,12	0,15	0,22	0,02
EKG-QTc	113	90	105	130	8
EKG-QRS	113	0,08	0,09	0,14	0,02
Mg	113	0,40	0,72	1,02	0,16
Ca	113	1,91	2,25	3,23	0,16
Trc	113	10	259	1056	135
Hb	113	63	112	164	19
Gr	113	0,00	4,36	25,10	3,65
L	113	0,40	7,12	27,40	4,58

Na ispitivanom uzorku skupine II ispitanika (113 ispitanika) utvrdili smo kako je minimalna životna dob bila 40 godina, a maksimalna 79 godina života. Srednja vrijednost iznosila je 65 godine života. Analizirajući elektrokardiogram ispitanika došli smo do slijedećih rezultata: u analiziranoj skupini ukupno 4 ispitanika nije imalo normalni (sinusni) srčani ritam, dok je u preostalim 109 ispitanika, koji imaju normalni srčani ritam, analiziran PQ interval. Kod ispitanika koji su imali normalni srčani ritam raspon trajanja PQ intervala kretao se od 0,12-0,22 sekunde, uz srednje vrijeme trajanje od 0,15 sekundi.

Korigirano vrijeme QT intervala (QTc), a izražen u postocima, kretao se u rasponu od 90-130%, sa srednjom vrijednošću od 105 %.

Trajanje QRS kompleksa se kretalo u rasponu od 0,08 sekundi do 0,14 sekundi.

Koncentracija ukupnog magnezija u serumu ispitanika kretala se u rasponu 0,40 mmol/L do 1,02 mmol/L, uz srednju vrijednost od 0,72 mmol/L. Koncentracija ukupnog kalcija u serumu ispitanika kretala se u rasponu od 1,91 mmol/L do 3,23 mmol/L, uz srednju vrijednost od 2,25 mmol/L.

Analizirajući vrijednost trombocita u krvi našli smo kako su se kretali u vrijednosti od 10 do 1056  $\times 10^9/L$ , uz srednju vrijednost od 259  $\times 10^9/L$ . Vrijednost hemoglobina u krvi kretala se u rasponu od 63 do 164 g/L, sa srednjom vrijednošću od 112 g/L.

Analizirajući vrijednost granulocita u krvi našli smo kako se njihov broj kretao od 0,0 do 25,10  $\times 10^9/L$ . Sukladno tome i vrijednost leukocita u krvi se kretala od 0,4- 27,4  $\times 10^9/L$ . Srednja vrijednost granulocita je iznosila 4,36  $\times 10^9/L$ , a leukocita 7,12  $\times 10^9/L$ .

Na ispitivanom uzorku od 113 ispitanika nađeno je kako su u 21 ispitanika (18,58%) bili prisutni i pridruženi klinički simptomi ( slabost i/ili neurološki ispad).

**1) Koncentracija ukupnog magnezija u serumu, kod prvog prezentiranja bolesnika liječniku sa kliničkim simptomima kemoterapijom uzrokovane upale sluznice cijelog probavnog sustava, stupnja III/IV!**

Tablica 4.-Distribucija ispitanika skupine I prema koncentraciji ukupnog magnezija u serumu

Mg.razred	Učestalost	Kumulativni postotak	Kumulativna učestalost	Postotak
1	9	7,96%	9	7,96%
2	19	16,81%	28	24,78%
3	85	75,22%	113	100,00%

Kazalo tablice 4.

1- Razred ( koncentracija Mg u serumu - manja od 0,5 mmol/L)

2- Razred ( koncentracija Mg. u serumu - u rasponu od 0,5 do manje od 0,65 mmol/L)

3- Razred ( koncentracija Mg. u serumu – 0,65 mmol/L i više ( u granici normale))

Dokazano je kako je bilo ukupno 9 ispitanika, iz skupine I ispitanika, kod kojih je zabilježena koncentracija ukupnog magnezija u serumu bila manja od 0,5 mmol/L, odnosno njih 19 kod kojih je zabilježena koncentracija ukupnog magnezija u serumu bila od 0,5 do manje od 0,65 mmol/L.

Snižena koncentracija ukupnog magnezija u serumu je nađena kod ukupno 28 ispitanika skupine I.

Tablica 5. Distribucija ispitanika skupine I prema vrijednostima granulocita

Gr.grupa	Učestalost	Kumulativni postotak	Kumulativna učestalost	Postotak
1	20	17,70%	20	17,70%
2	13	11,50%	33	29,20%
3	23	20,35%	56	49,56%
4	28	24,78%	84	74,34%
5	29	25,66%	113	100,00%

Kazalo tablice 5.

Gr. grupa 1- Vrijednost Gr. u krvi manja od  $0,5 \times 10^9/L$ .

Gr. grupa 2- Vrijednost Gr. u krvi  $0,5-1 \times 10^9/L$ .

Gr. grupa 3 - Vrijednost Gr. u krvi  $1-2,06 \times 10^9/L$ .

Gr. grupa 4 - Vrijednost Gr. u krvi  $2,06-6,49 \times 10^9/L$ .

Gr. grupa 5 – Vrijednost Gr. u krvi viša od  $6,49 \times 10^9/L$ .

Pokazano je kako je kod ukupno 56 (49,56%) ispitanika, iz skupine I, zabilježena granulocitopenija. U prvoj grupi ispitanika, kod kojih je broj granulocita u krvi manji ili jednak  $0,5 \times 10^9/L$ , nalazi se 20 (17,7%) ispitanika. U drugoj grupi ispitanika, kod kojih se broj granulocita u krvi kreće u rasponu od  $0,5- 1 \times 10^9/L$ , nalazi se 13 (11,5%) ispitanika. U trećoj grupi ispitanika, kod kojih se broj granulocita u krvi kreće u rasponu  $1- 2,06 \times 10^9/L$ , nalazi se 23 (20,35%) ispitanika.

**2) Korelacija niske koncentracije ukupnog magnezija u serumu te granulocitopenije, pri prvom prezentiranju bolesnika liječniku sa kliničkim simptomima kemoterapijom uzrokovane upale sluznice cijelog probavnog sustava, stupnja III/IV!**

Tablica 6. Odnos koncentracije ukupnog magnezija u serumu i granulocitopenije kod ispitanika skupine I

<b>Granulocitopenija</b>			
<b>Magnezemija</b>	<b>Da</b>	<b>Ne</b>	<b>Ukupno</b>
<b>Hipomagnezemija</b>	<b>22</b>	<b>6</b>	<b>28</b>
%	19,47	5,31	24,78
% (redak)	78,57	21,43	
% (stupac)	39,29	10,53	
<b>Normomagnezemija</b>	<b>34</b>	<b>51</b>	<b>85</b>
%	30,09	45,13	75,22
% (redak)	40,00	60,00	
% (stupac)	60,71	89,47	
<b>Ukupno</b>	<b>56</b>	<b>57</b>	<b>113</b>
%	49,56	50,44	100,00

Dokazano je kako je od 28 ispitanika sa sniženom koncentracijom ukupnog magnezija u serumu njih 22 (78,57%) imalo i granulocitopeniju, što čini 19,47% ukupnog broja ispitanika skupine I. Među ispitanicima sa sniženom koncentracijom ukupnog magnezija u serumu u njih 6 (21,43%) nije zabilježena granulocitopenija, što predstavlja 5,31% ukupnog broja ispitanika skupine I.



U skupini I ispitanika, od 85 ispitanika koji su imali koncentraciju ukupnog magnezija u serumu unutar referentnih vrijednosti granica normale njih 34 (40%) imalo je i granulocitopeniju, što čini 30,09% ispitanika. Među ispitanicima sa koncentracijom ukupnog magnezija u serumu unutar referentnih vrijednosti granica normale u njih 51 (60%) ispitanika nije zabilježena granulocitopenija, što predstavlja 45,13% ukupnog broja ispitanika skupine I.

Povezanost snižene koncentracije ukupnog magnezija u serumu i granulocitopenije, kod ispitanika skupine I, je statistički značajna (hi-kvadrat=12.535, p=0.0004).

**3) Prisustvo kliničkih simptoma hipomagnezije, kod zabilježenih niskih koncentracija ukupnog magnezija u serumu, pri prvom prezentiranju bolesnika liječniku sa kliničkim simptomima kemoterapijom uzrokovane upale sluznice cijelog probavnog sustava, stupnja III/IV!**

Tablica 7. Odnos koncentracije ukupnog magnezija u serumu i kliničkih simptoma u ispitanika skupine I

<b>Klinički simptomi</b>			
<b>Magnezemija</b>	<b>Da</b>	<b>Ne</b>	<b>Ukupno</b>
<b>Hipomagnezemija</b>	<b>23</b>	<b>5</b>	<b>28</b>
%	20,35	4,42	24,78
% (redak)	82,14	17,86	
% (stupac)	27,38	17,24	
<b>Normomagnezemija</b>	<b>61</b>	<b>24</b>	<b>85</b>
%	53,98	21,24	75,22
% (redak)	71,76	28,24	
% (stupac)	72,62	82,76	
<b>Ukupno</b>	<b>84</b>	<b>29</b>	<b>113</b>
%	74,34	25,66	100,00

Pokazano je kako od 28 ispitanika sa niskom koncentracijom ukupnog magnezija u serumu, skupine I ispitanika, u njih 23 (82,14%) su bili prisutni i pridruženi klinički simptomi ( slabost i/ili neurološki deficit). Kod 5 (17,86%) ispitanika iste tegobe nisu zabilježene.

Kod 85 bolesnika sa koncentracijom ukupnog magnezija u serumu unutar referentnih vrijednosti normale, iste skupine ispitanika, njih 61 (71,76%) je imalo klinički izraženu slabost i/ili neurološki deficit. Iste tegobe nisu zabilježene kod 24 (28,24%) ispitanika.

Iako u skupini I ispitanika kod prisutne snižene koncentracije ukupnog magnezija u serumu preko 82% ispitanika je imalo pridružene kliničke simptome, ipak hi-kvadrat test pokazuje da to nije statistički značajno više nego kod ispitanika s koncentracijom ukupnog magnezija u serumu unutar referentnih vrijednosti granica normale ( hi-kvadrat= 1.189, p= 0.276).

**4) Prisustvo odstupanja od normale u elektrokardiogramu kod bolesnika sa sniženom ukupnom koncentracijom magnezija u serumu!**

Analizirajući elektrokardiogram u 226 ispitanika skupina I i II, kod kojih je prisutna snižena koncentracija ukupnog magnezija u serumu (ukupno 58 ispitanika), došli smo do sljedećih rezultata:

Tablice 8. Odnos koncentracije ukupnog magnezija u serumu i normalnog srčanog ritma te PQ intervala

<b>Hipomagnezemija - PQ</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Postotak (%)</b>
<b>Normalni PQ interval</b>	57	98,28
<b>Abnormalan srčani ritam</b>	1	1,72
<b>Ukupno</b>	58	

Dokazano je kako je kod ispitanika sa sniženom koncentracijom ukupnog magnezija u serumu, analizirajući skupine I i II ispitanika, u njih 57 (98,28%) bio prisutan normalni ( sinusni) srčani ritam. PQ interval je bio kod svih njih unutar referentnih granica normale. Kod jednog ispitanika (1,72%) nije bio prisutan normalan ( sinusni) srčani ritam!

<b>Normomagnezemija - PQ</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Postotak (%)</b>
<b>Normalni PQ interval</b>	156	92,86
<b>Abnormalan srčani ritam</b>	12	7,14
<b>Ukupno</b>	168	

Pokazano je kako je kod ispitanika sa koncentracijom ukupnog magnezija u serumu unutar referentnih vrijednosti granica normale, analizirajući skupine I i II ispitanika, u njih 156 (92,86%) bio prisutan normalni ( sinusni) srčani ritam. PQ interval je bio kod svih njih unutar referentnih granica normale. Kod dvanaest ispitanika (7,14%) nije bio prisutan normalan ( sinusni) srčani ritam!

Tablice 9. Odnos koncentracije ukupnog magnezija u serumu i varijacije dužine trajanja PQ intervala

<b>Hipomagnezemija - PQ</b>	<b>Vrijeme trajanja PQ intervala (0,12-0,20 sec)</b>
<b>Min.</b>	0,12
<b>Srednja vrijednost</b>	0,14
<b>Maks.</b>	0,20
<b>Standardna devijacija</b>	0,03

<b>Normomagnezemija - PQ</b>	<b>Vrijeme trajanja PQ intervala (0,12-0,20 sec)</b>
<b>Min.</b>	0,12
<b>Srednja vrijednost</b>	0,15
<b>Maks.</b>	0,20
<b>Standardna devijacija</b>	0,02

Među ispitanicima skupina I i II varijacije dužine trajanja PQ intervala kretale su se od 0,12 – 0,20 sekundi, kako kod onih sa sniženom koncentracijom ukupnog magnezija u serumu, tako i kod onih kod kojih je vrijednost koncentracije ukupnog magnezija u serumu bila unutar referentnih vrijednosti granica normale.

Tablice 10. Odnos koncentracije ukupnog magnezija u serumu i dužine trajanja QRS kompleksa

<b>Hipomagnezemija - QRS</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Postotak (%)</b>
<b>Normalano trajanje QRS kompleksa (0,08-0,10 sec.)</b>	51	87,93
<b>Produženo vrijeme trajanja QRS kompleksa- (&gt;0,10 sec.)</b>	7	12,07
<b>Ukupno</b>	58	

Pokazano je kako je među ispitanicima skupina I i II, te prisutne snižene koncentracije ukupnog magnezija u serumu, vrijeme trajanja QRS kompleksa bilo unutar referentnih granica normale u 51 (87,93%) ispitanika, dok je kod 7 ispitanika (12,07%) bilo produženo!

<b>Normomagnezemija - QRS</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Postotak (%)</b>
<b>Normalano trajanje QRS kompleksa (0,08-0,10 sec.)</b>	144	85,71
<b>Produženo vrijeme trajanja QRS kompleksa- (&gt;0,10 sec.)</b>	24	14,29
<b>Ukupno</b>	168	

Utvrđeno je kako je među ispitanicima skupina I i II, kod kojih je vrijednost koncentracije ukupnog magnezija u serumu bila unutar referentnih vrijednosti granica normale, vrijeme trajanja QRS kompleksa bilo unutar granica normale u 144 (85,71%) ispitanika, dok je kod 24 ispitanika (14,29%) bilo produženo.

Tablice 11. Odnos koncentracije ukupnog magnezija u serumu i varijacije dužine trajanja QRS kompleksa

<b>Hipomagnezemija - QRS</b>	<b>Svi</b>	<b>Normalan QRS kompleks (0,08-0,10 sec)</b>	<b>Abnormalni QRS kompleks</b>
<b>Min.</b>	0,08	0,08	0,12
<b>Srednja vrijednost</b>	0,09	0,08	0,13
<b>Maks.</b>	0,14	0,10	0,14
<b>Standardna devijacija</b>	0,02	0,01	0,01

<b>Normomagnezemija - QRS</b>	<b>Svi</b>	<b>Normalan QRS kompleks (0,08-0,10 sec)</b>	<b>Abnormalni QRS kompleks</b>
<b>Min.</b>	0,08	0,08	0,12
<b>Srednja vrijednost</b>	0,09	0,08	0,13
<b>Maks.</b>	0,14	0,10	0,14
<b>Standardna devijacija</b>	0,02	0,01	0,01

Među ispitanicima skupina I i II prisutne su bile varijacije dužine trajanja QRS kompleksa od 0,08 – 0,14 sekundi, kako kod bolesnika sa sniženom koncentracijom ukupnog magnezija u serumu, tako i kod onih kod kojih je vrijednost koncentracije ukupnog magnezija u serumu bila unutar referentnih vrijednosti granica normale.

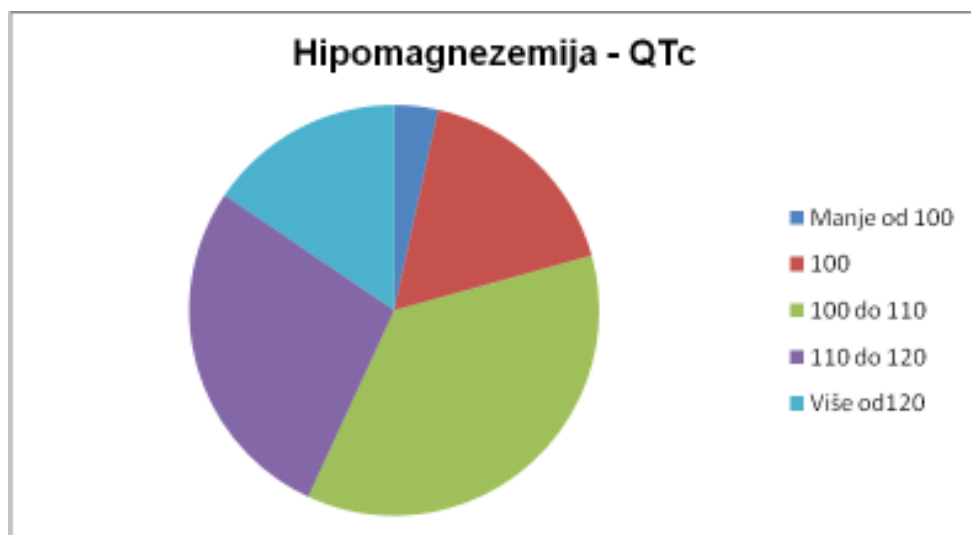
Tablica 12. Odnos snižene koncentracije ukupnog magnezija u serumu i učestalosti različitih QTc intervala

<b>Hipomagnezemija - QTc</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Postotak (%)</b>
<b>Manje od 100%</b>	2	3,45
<b>100%</b>	10	17,24
<b>100% do 110%</b>	21	36,21
<b>110% do 120%</b>	16	27,59
<b>Više od 120%</b>	9	15,52
<b>Ukupno</b>	58	

Kazalo tablice 12. - Vrijeme trajanja korigiranog QT (QTc) intervala prikazano je u postocima!

U skupinama I i II ispitanika, kod bolesnika sa sniženom koncentracijom ukupnog magnezija u serumu, vrijeme trajanja korigiranog QT( QTc) intervala kretalo se u rasponu manjem od 100% u 2 (3,45%) bolesnika, dok je 10 (17,24%) bolesnika imalo očekivanih 100%. Kod 21 (36,21%) bolesnika vrijeme trajanja korigiranog QT( QTc) intervala je bilo u rasponu 100-110%, kod 16 (27,59%) u rasponu 110%-120%, te kod 9 bolesnika (15,52%) se bilježio QTc od preko 120%.

Graf 1. Odnos snižene koncentracije ukupnog magnezija u serumu i učestalosti različitih QTc intervala u elektrokardiogramu



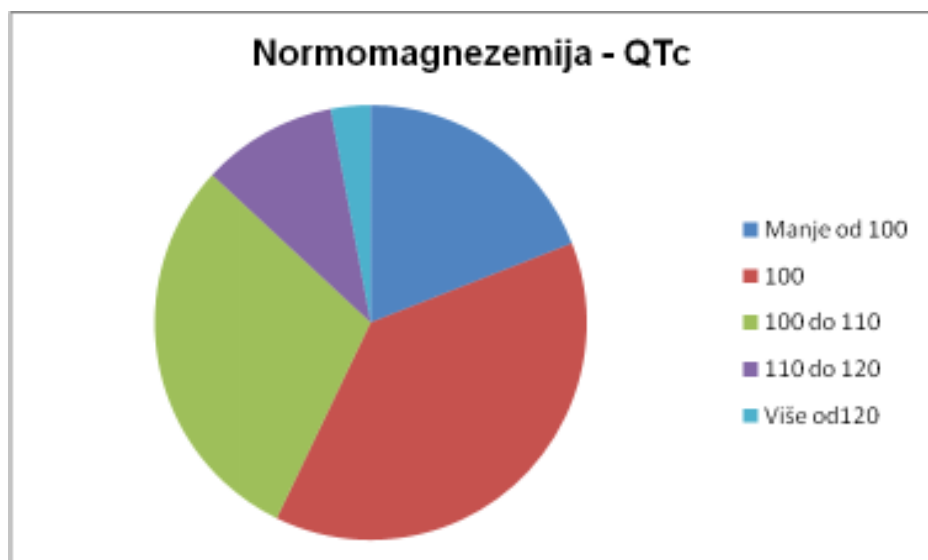
Tablica 13. Odnos koncentracije ukupnog magnezija u serumu koja je unutar referentnih granica normale i učestalosti različitih QTc intervala

Normomagnezemija - QTc	Učestalost	Postotak (%)
Manje od 100%	32	19,05
100%	64	38,10
100% do 110%	50	29,76
110% do 120%	17	10,12
Više od 120%	5	2,98
<b>Ukupno</b>	<b>168</b>	

Kazalo tablice 13. - Vrijeme trajanja korigiranog QT ( QTc) intervala prikazano je u postocima!

Među ispitanicima skupina I i II, sa koncentracijom ukupnog magnezija u serumu unutar referentnih vrijednosti granica normale, vrijeme trajanja korigiranog QT (QTc) intervala kretalo u rasponu manjem od 100% u 32 (19,05%) bolesnika, 64 (38,10%) bolesnika je imalo očekivanih 100%. Kod 50 (29,76%) bolesnika je bilo u rasponu 100-110%, kod 17 (10,12%) u rasponu 110%-120%, te kod 5 bolesnika (2,98%) se bilježio QTc od preko 120%.

Graf 2. Odnos koncentracije ukupnog magnezija u serumu koja je unutar referentnih granica normale i učestalosti različitih QTc intervala u elektrokardiogramu



**5) Koncentracija ukupnog kalcija u serumu bolesnika sa sniženom koncentracijom ukupnog magnezija u serumu!**

Tablice14. Odnos koncentracija ukupnog magnezija i kalcija u serumu ispitanika skupina I i II

<b>Hipomagnezemija - Ca</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Postotak (%)</b>
<b>Normalan kalcij (2,14-2,53 mmol/L)</b>	29	50
<b>Manji od normale</b>	29	50
<b>Viši od normale</b>	0	0
<b>Ukupno</b>	58	

Vidljivo je kako među 58/226 ispitanika skupina I i II, koji su imali sniženu koncentraciju ukupnog magnezija u serumu, vrijednost koncentracije ukupnog kalcija u serumu je bila unutar referentnih vrijednosti granica normale u 29 (50%) ispitanika. Jednako tako i kod 29 (50%), tih istih ispitanika, vrijednost koncentracije ukupnog kalcija u serumu je bila niža od referentnih vrijednosti granica normale.

<b>Normomagnezemija - Ca</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Postotak (%)</b>
<b>Normalan kalcij (2,14-2,53 mmol/L)</b>	110	65,48
<b>Manji od normale</b>	55	32,74
<b>Viši od normale</b>	3	1,79
<b>Ukupno</b>	168	

Vidljivo je kako je među 168/226 ispitanika skupina I i II, koji su imali koncentraciju ukupnog magnezija u serumu unutar referentnih vrijednosti granica normale, vrijednost koncentracije ukupnog kalcija u serumu bila unutar referentnih vrijednosti granica normale u 110 (65,48%) ispitanika. Kod 55 (32,74%), tih istih ispitanika, je vrijednost koncentracije ukupnog kalcija u serumu bila ispod donjih, a kod 3 (1,79%) ispitanika iznad gornjih referentnih vrijednosti granica normale.

Tablice 15. Odnos koncentracija ukupnog magnezija i kalcija u serumu ispitanika skupina I i II

<b>Hipomagnezemija – Ca</b>	<b>Svi</b>	<b>Manji od normale</b>	<b>Normalan kalcij (2,14-2,53 mmol/L)</b>
<b>Min.</b>	1,68	1,68	2,16
<b>Srednja vrijednost</b>	2,09	1,92	2,27
<b>Maks.</b>	2,49	2,10	2,49
<b>Standardna devijacija</b>	0,21	0,12	0,09

Vidljivo je kako su bile prisutne varijacije vrijednosti koncentracija ukupnog kalcija u serumu od 1,68 – 2,49 mmol/L, kod prisutne snižene koncentracije ukupnog magnezija u serumu, ispitanika skupina I i II.

<b>Normomagnezemija – Ca</b>	<b>Svi</b>	<b>Manji od normale</b>	<b>Normalan kalcij (2,14-2,53 mmol/L)</b>	<b>Veći od normale</b>
<b>Min.</b>	1,63	1,63	2,15	2,55
<b>Srednja vrijednost</b>	2,22	2,03	2,29	2,79
<b>Maks.</b>	3,23	2,13	2,51	3,23
<b>Standardna devijacija</b>	0,18	0,09	0,10	0,38

Vidljivo je kako su bile prisutne varijacije vrijednosti koncentracija ukupnog kalcija u serumu od 1,63 – 3,23 mmol/L, kod prisutnih koncentracija ukupnog magnezija u serumu unutar referentnih vrijednosti granica normale, ispitanika skupina I i II.

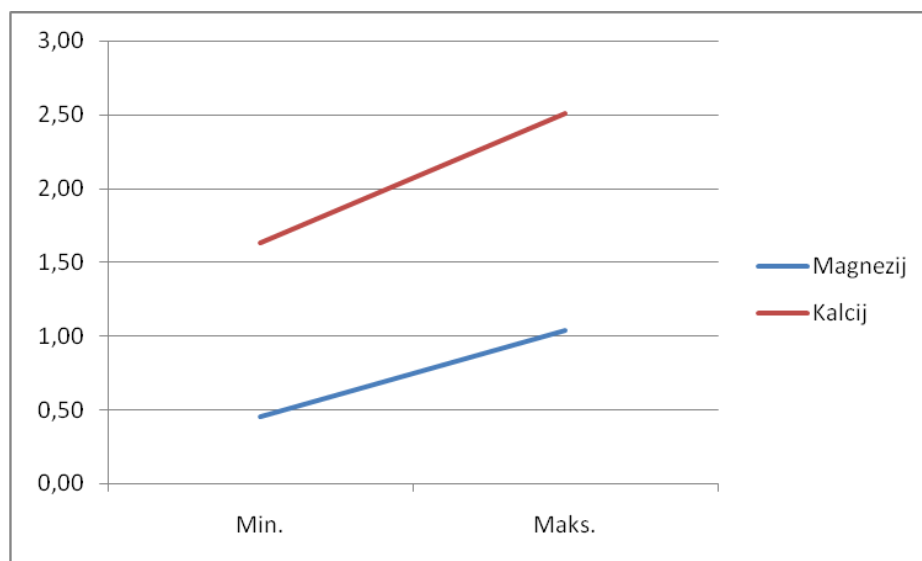
Tablica 16. Analiza raspona koncentracija ukupnog magnezija i kalcija, u serumu ispitanika Skupine I.

	<b>Magnezij</b>	<b>Kalcij</b>
<b>Min.</b>	0,45	1,63
<b>Maks.</b>	1,04	2,51
<b>Medijan</b>	0,77	2,10
<b>Standardna devijacija</b>	0,16	0,21

Vidljivo je kako je u ispitanika skupine I minimalna koncentracija zabilježenog ukupnog magnezija u serumu iznosila 0,45 mmol/L, maksimalna 1,04 mmol/L, uz srednju vrijednost od 0,77 mmol/L. Minimalna koncentracija ukupnog kalcija u serumu je iznosila 1,63 mmol/L, maksimalna 2,51 mmol/L, uz srednju vrijednost od 2,10 mmol/L.



Graf 3. Odnos koncentracija ukupnog magnezija i kalcija, u serumu ispitanika Skupine I.



Koeficijent korelacije ( $R=0,60$ ) pokazuje statistički značajnu povezanost između vrijednosti koncentracija ukupnog magnezija i kalcija ( $p<0,001$ ), u serumu ispitanika skupine I.

- **RASPRAVA**

Antineoplastični lijekovi nose najveći rizik, među svim vrstama lijekova, od mogućeg razvoja nuspojava prilikom njihove primjene. Upala sluznice probavnog sustava javlja se u oko 10 % bolesnika koji primaju adjuvantnu (zaštitnu) kemoterapiju, u preko 40% bolesnika koji primaju primarnu kemoterapiju i kod gotovo svih bolesnika pri transplantaciji koštane srži, nakon primjene visokih doza citostatika. O važnosti upale sluznice probavnog sustava, kao nuspojave liječenja, govori i podatak da se u oko 35% bolesnika koji dobiju upalu sluznice probavnog sustava, stupnja III-IV, slijedeći ciklus kemoterapije odgađa. Ako se pojavi upala sluznice probavnog sustava navedenog stupnja kod samo 5-15% bolesnika, radi se o klinički značajnoj nuspojavi liječenja, koja povlači svoje posljedice (217). Doze citostatika se reduciraju u približno 60% bolesnika (raspon 15-100%), a liječenje istim protokolom se prekida u prosječno 30% bolesnika (raspon 8-100%). Ipak i kod primjene kemoterapijskih protokola koji imaju nisku pojavnost nastanka upale sluznice probavnog sustava (od 10-15%), a s obzirom na broj bolesnika koji ih prima, razvoj upale sluznice probavnog sustava predstavlja značajan klinički problem. Treba napomenuti kako i pojava blage upale sluznice probavnog sustava smanjuje kvalitetu bolesnikova života. Nastanak upale sluznice probavnog sustava stupnja III/IV povisuju troškove liječenja. Groener i sur. (218) su izvijestili da je nastanak iste bio odgovoran za 3% ukupne cijene liječenja bolesnika liječenih raltitredom, te 21% cijene liječenja bolesnika liječenih 5FU-om i leukovorinom. Poznato je kako se kod većine protokola, koji se baziraju na antraciklinima, pojava upale sluznice usne šupljine stupnja III-IV javlja u rasponu od 1-10%. To uključuje standardne adjuvantne protokole u liječenju karcinoma dojke (5-FU+ doksorubicin+ciklofosfamid, doksorubicin+ciklofosfamid ili 5-FU+ epirubicin+ ciklofosfamid), kao i protokole kojima se služimo u liječenju ne-Hodkinovih limfoma npr. CHOP (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizolon). Primjena protokola baziranih na 5-FU-u izaziva upalu sluznice usne šupljine stupnja III-IV kod više od 15% bolesnika, dok primjena irinotekana izaziva gastrointestinalni oblik upale sluznice probavnog sustava tih stupnjeva u sličnim postocima.

Kako upala sluznice probavnog sustava predstavlja tek jednu od mogućih nuspojava liječenja kemoterapijom, u ovoj studiji je istraživana njena eventualna povezanost sa drugim praćenim parametrima ( koncentracijama ukupnog magnezija i kalcija u serumu, granulocitopenijom, prisutnošću slabosti/neurološkog deficita, te promjenama u EKG-u). Podjela ispitanika, s obzirom na izraženost nuspojava liječenja, se vršila prema platformi NCI-CTCAE v.3. (3)!

Do sada publicirana istraživanja u bolesnika s upalom sluznice probavnog sustava nastale primjenom liječenja kemoterapijom, a s obzirom na primarne i sekundarne ciljeve istraživanja te postavljene hipoteze su oskudna, a rezultati nepotpuni.

Danas se u standardnoj kliničkoj praksi određuje ukupni magnezij u serumu. Za razliku od zdravih ispitanika gdje postoji jasna korelacija između unosa magnezija, vrijednosti magnezija u serumu i znakova sustavne upale, takvi podaci nam nedostaju za bolesnike oboljele od karcinoma (219). Pojava hipomagnezemije kod životno ugroženih bolesnika, koji se liječe u jedinicama intenzivne skrbi, je već opisana (220). U jednom drugom radu Toto je našao hipomagnezemiju kod 20-65% životno ugroženih bolesnika (221). Kako poremećena funkcija probavnog sustava jest poznati mogući uzrok hipomagnezemije, ne treba čuditi njena eventualna pojavnost pri upali sluznice probavnog sustava izazvane kemoterapijom. Hipomagnezemija može biti i posljedica primjene citostatika cisplatine, koji je može izazivati svojom nefrotoksičnošću, i u odsustvu upale sluznice probavnog sustava. Kada je hipomagnezemija posljedica primjene cisplatine, ona je obično kada se pojavi postojana (222) sa izraženim daljnjim produblјivanjem pri sljedećim primjenama cisplatine (223). Prema literaturi incidencija hipomagnezemije, nakon primjene citostatika cisplatine a neovisno o eventualnom razvoju upale sluznice probavnog sustava, varira od 29-100% (224). Hipomagnezemija je obično asptomatska. To potvrđuje i rad Evansa i suradnika koji su objavili kako je većina bolesnika sa hipomagnezemijom nastalom primjene cisplatine klinički asptomatska (225) iako ponekad može biti teška i simptomatska.

U studiji faze II Konner i sur. (226) našli su hipomagnezemiju, stupnja III/IV, u 12,5% oboljelih od uznapredovalog karcinoma jajnika liječenih u prvoj liniji liječenja cetuksimabom+paklitakselom+karboplatinom. Transplantacija alogeničnih hematopoetskih matičnih stanica jedan je od mogućih uzročnika hipomagnezemije.

Nađena je stupnja I-II u 83% tako liječenih bolesnika, a stupnja III-IV u 16,7% tih bolesnika (227).

Nekorigirana hipomagnezemija može voditi u refraktornu hipokalijemiju pa rezultat može izostati ako se vrši nadoknada samog kalija, a bez nadoknade i magnezija (228).

Kod 9 (7,96%) ispitanika skupine I je zabilježena koncentracija magnezija u serumu niža od 0,5mmol/L ( nuspojava stupnja II) , a kod njih 19 (16,81%) niža od 0,65 mmol/L ( nuspojava stupnja I). Kod ukupno 28 (24,77%) ispitanika skupine I je zabilježeno sniženje koncentracija ukupnog magnezija u serumu ispod donje granice normale!

Liječenje upale sluznice probavnog sustava jedan je od najvećih izazova tijekom aplazije koštane srži, nastale nakon primjene citostatika, a rizik sepse je proporcionalan dubini sluzničnog oštećenja te dubini izazvane supresije koštane srži (229). Prema apliciranom kemoterapijskom protokolu, a s obzirom na rizik izazivanja febrilne granulocitopenije, protokoli se uobičajaju dijeliti na one visokog rizika (>20%); umjerenog rizika (10-20%) te niskog rizika (<10%) izazivanja febrilne granulocitopenije (230). U disertaciji ispitanici skupine I prema broju granulocita ( neutrofila ) u krvi podijeljeni su u 5 grupa. U prvoj grupi nalaze se osobe kod kojih je broj granulocita u krvi bio manji ili jednak  $0,5 \times 10^9/L$ , što odgovara agranulocitozi. U drugoj grupi nalaze se osobe kojima se broj granulocita u krvi kretao u rasponu od  $0,5-1 \times 10^9/L$ , a u trećoj kojima se broj granulocita u krvi kretao u rasponu  $1- 2,06 \times 10^9/L$ . Kako smo u analizama uzeli kao granulocitopeniju smanjenje broja granulocita u krvi ispod donje granice normale, tako su prve tri navedene grupe među ispitanicima obuhvaćale one koji su imali granulocitopeniju. U četvrtu grupu ispitanika su svrstani oni koji su imali broj granulocita u krvi unutar referentnih granica normale ( $2,06- 6,49 \times 10^9/L$ ). Konačno u petu grupu ispitanika svrstani su oni kod kojih se broj granulocita u krvi nalazio iznad gornje granice normale, tj. iznad  $6,49 \times 10^9/L$ . Kako postoje različite definicije granulocitopenije, tako se očekuje kako bi rezultati drugih studija trebali biti primjereni postavljenoj definiciji granulocitopenije. Danas jest kako profilaktička, tako i terapijska primjena G-CSF-a standardna klinička praksa.

Kada je hipomagnezemija simptomatska teško je definirati samu simptomatologiju hipomagnezemije, tim više što je često udružena sa drugim metaboličkim poremećajima. Simptomi izazvani hipomagnezemijom opisani su već kod blagih hipomagnezemija, ali općenito uzevši simptomi su izraženiji kada vrijednost koncentracije ukupnog magnezija u serumu padne ispod 0,5 mmol/L. Simptomi hipomagnezemije se mogu uvrstiti u jednu od četiri kategorije: neuromuskularni poremećaji, psihijatrijski poremećaji, poremećaji u homeostazi kalija i kalcija, te učincima hipomagnezemije na srce. Druga studija, koja je rađena na zdravim dragovoljcima, potvrdila je rezultate ranije navedenog istraživanja. Sam autor je, izazvavši depleciju magnezija kod mladih zdravih ispitanika, zapazio nastanak sljedećih kliničkih odnosno laboratorijskih poremećaja: anoreksije, opće slabosti, pozitivnog Trousseauov-a i Chvostekov-a znaka, hipokalijemiju te hipokalcijemiju. Prisustvo sekundarnih elektrolitskih poremećaja ključno je za eventualnu pojavu kliničkih simptoma hipomagnezemije, kao što je odnos magnezija i kalcija (231). U ovom istraživanju eventualno prisustvo kliničkih simptoma hipomagnezemije određivalo se na temelju prisustva odnosno odsustva slabosti i/ili neuroloških deficita! Ova metodologija, pri procjeni prisustva kliničkih simptoma kod ispitanika, je primijenjena kako bi se dobiveni rezultati istraživanja mogli standardizirati. Podaci o prisustvu slabosti dobiveni su anamnezom, a eventualno prisustvo neuroloških ispada pregledom ispitanika. Dobivenim podacima vidljivo je kako je u skupini I ispitanika, kod prisutne hipomagnezemije ( $Mg < 0,65 \text{ mmol/L}$ ), preko 82% ispitanika imalo prisutne kliničke simptome. Kod ispitanika sa normalnim vrijednostima magnezija u serumu njih 71,76% je imalo klinički izraženu slabost i/ili neurološki deficit. Tako visoki postotak ispitanika s prisutnim kliničkim simptomima, a i u odsustvu hipomagnezemije, za tumačiti je kao posljedicu aktivacije patofizioloških mehanizama i popratnim drugim poremećajima koji nastaju u kemoterapijom uzrokovanoj upali sluznice probavnog sustava, stupnja III/IV. Rezultati dobiveni u ovoj studiji, gdje se nije utvrdila statistički značajna povezanost između hipo odnosno normomagnezemije te eventualnog prisustva kliničkih simptoma, sukladni su studiji Whanga i sur. (104), koji su našli kako se hipomagnezemija nije klinički očitovala u 90% bolesnika. Za istaknuti je kako je u studiji najniža zabilježena koncentracija magnezija u serumu bila 0,4 mmol/L ( nuspojava stupnja II), a poznato je iz literature kako bolesnici sa hipomagnezemijom stupnja III/IV često imaju simptome (164).

Elektrokardiografijom se bilježila električna aktivnost srca! Bilježila se prisutnost pravilnog srčanog ritma ( sinus ritma) ili njegovo odsustvo ( u vidu fibrilacije atriya, undulacije atriya, paroksizmalne atrijske tahikardije ili atrijske asistolije)! Dok depolarizaciji atriya na elektrokardiogramu odgovara P-val, depolarizaciji miokarda odgovara QRS kompleks. Svako produljenje trajanja QRS kompleksa preko 0,10 sekundi znači odstupanje od normale. Repolarizacija klijetki se očituje na elektrokardiogramu kao T-val i ST-segment. QT interval označava električno kako depolarizaciju, tako i repolarizaciju, srčanih klijetki. QTc interval se bilježio u postocima, u odnosu na očekivanih 100%. Već ranije su opisane moguće srčane komplikacije hipomagnezemije u vidu: „Torsade de pointes“, različitih drugih aritmija, pojačane osjetljivosti na digitalis, simptomatskog prolapsa mitralne valvule, srčanog infarkta, promjena na elektrokardiogramu u vidu ( produženja P-R/Q-T intervala, sniženja voltaže P vala, prisustva U vala, proširenja QRS kompleksa, te zaravnjenja T vala). Vrijeme atrioventrikularnog provođenja električnog impulsa, ( PQ interval), je bio kod svih ispitanika u ovoj studiji koji su imali normalni ( sinusni) srčani ritam, unutar granica normale. Tek kod jednog ispitanika kod kojega je bila prisutna hipomagnezemija je bio odsutan normalan ( sinusni) srčani ritam. Vrijeme trajanja QRS kompleksa je bilo unutar granica normale u 51 (87,93%) ispitanika, dok je kod sedam ispitanika (12,07%) vrijeme trajanja QRS kompleksa bilo produženo! Vrijeme trajanja korigiranog QT( QTc) intervala, kod ispitanika sa hipomagnezemijom, kretalo se u rasponu manjem od 100% u 2 (3,45%) ispitanika, 10 (17,24%) ispitanika je imalo očekivanih 100%, kod 21 (36,21%) je bilo u rasponu 100-110%, kod 16 (27,59%) u rasponu 110%-120%, te kod 9 ispitanika (15,52%) se bilježio QTc od preko 120%. Ovim istraživanjem nismo mogli potvrditi kod bolesnika sa prisutnom hipomagnezemijom produženje PQ intervala, tek kod jednog ispitanika je bio odsutan normalan ( sinusni) srčani ritam, a kod dva bolesnika je QTc bio manji od predviđenih 100%. U dijela bolesnika postojalo je produženje kako QRS kompleksa, tako i QTc intervala. Dobiveni rezultati zahtijevaju dodatna klinička istraživanja, tim više što u ovom istraživanju nisu uzeti u obzir drugi dodatni čimbenici ( npr. hipokalcijemija, lijekove koje bolesnik prima, itd.).

Hipomagnezemija se taksativno navodi kao jedan od uzroka hipokalcijemije (232). Serumaska koncentracija kalcija regulirana je paratireoidnim hormonom, vitaminom D te kalcitoninom (233)! Poznato je kako je hormonalni odgovor, koji nastaje pri

promjeni plazmatske koncentracije magnezija, mnogo slabiji nego pri promjeni koncentracije kalcija. Hipomagnezija vodi u hipokalcijemiju preko nekoliko mehanizama: smanjenom osjetljivošću krajnjih organa na PTH, smanjenom koštanom reapsorpcijom, kao i poremećenom sekrecijom PTH. Hipomagnezija inducira nastanak funkcionalnog hipoparatiroidizma, nejasnim patofiziološkim mehanizmom (234). Sam magnezij posjeduje anatagonistički efekt prema kalciju (235), te predstavlja ključni čimbenik u modulaciji bilo koje aktivnosti koja nastaje aktivnošću kalcija u stanicama, npr. mišićne kontrakcije ili otpuštanja inzulina. U studiji Daugaarda i sur. (236) 90% bolesnika koji su primali Cisplatin u dozi 40mg/m<sup>2</sup> dnevno tijekom 5 dana su razvili hipokalcijemiju, koja je značajno korelirala s hipomagnezijom. Wang (237) je našao korelaciju, u hospitaliziranih bolesnika, hipomagnezije sa hipokalijemijom te hipofosfatemijom, a u manjoj mjeri sa hiponatrijemijom te hipokalcijemijom, u više od 40% bolesnika. Sama povezanost vrijednosti ukupnih koncentracija magnezija i kalcija u serumu poznata je i u nasljednim sindromima, kao što je sindrom hipomagnezije i sekundarne hipokalcijemije (HSH) koji je prouzročen mutacijom gena TRPM6. U seriji bolesnika koji su bili na nutritivnoj potpori, našla se korigirana vrijednost kalcija u plazmi < 2,25 mmol/L u 51,5% bolesnika sa vrijednošću magnezija u plazmi < 0,625 mmol/L (238). Kao što je i hipokalijemija, tako je u hipomagneziji i hipokalcijemija često refraktorna na nadoknadno liječenje, sve dok se ne korigira nedostatak magnezija (239). U disertaciji nije zabilježena pojava hiperkalcijemije u serumu ispitanika sa hipomagnezijom. Vrijednost koncentracije ukupnog kalcija u serumu bila je unutar granica normale u 50% svih naših ispitanika ( skupine I i II) sa hipomagnezijom, a jednako tako u 50% naših ispitanika koji su imali hipomagneziju vrijednost koncentracije ukupnog kalcija u serumu je bila ispod donjih vrijednosti granica normale. Roitg i suradnici (240) zaključuju kako na hipomagneziju treba standardno pomišljati, kod bolesnika sa hipokalcijemijom.

Više citostatika se povezuje sa mogućim nastankom hipokalcijemije ( cisplatin, adriamicin, citarabin, ciklofosfamid, dakarbazin, vinka alkaloidi) jednim od gore navedenih mehanizama. Dok tetanički napadaji izazivaju prolazni porast vrijednosti koncentracije magnezija i/ili kalcija u plazmi, simptomatska hipokalcijemija gotovo je uvijek povezana sa vrijednostima magnezija u serumu koje su niže od 0,5 mmol/L.

U skupini ispitanika koji boluju od kemoterapijom izazvane upale sluznice, stupnja III/IV, hipomagnezemija je nađena u dijela ispitanika. U navedenoj skupini ispitanika statistički značajno je dokazana povezanost hipomagnezemije i granulocitopenije, te povezanost između vrijednosti koncentracija ukupnog magnezija i kalcija u serumu bolesnika. Nije se utvrdila značajna razlika u prisustvu slabosti i/ili neuroloških deficita među ispitanicima koji su imali hipomagnezemiju, te onih kod kojih je vrijednost koncentracije magnezija u serumu bila unutar granica normale, u prisustvu kemoterapijom izazvane upale sluznice cijelog probavnog sustava stupnja III/IV.

Pregledom rezultata dobivenih u istraživanju, dobili smo novi "pogled" na liječenje nuspojava izazvanih primjenom kemoterapije. Kako samo liječenje nuspojava nije tako „privlačno“ kao liječenje tumora, poboljšanje tog liječenja pomoglo bi tisućama ljudi godišnje, koji se liječe od različitih zloćudnih tumora. Bit će potrebna daljnja klinička istraživanja kako bi se smanjila učestalost te poboljšalo samo liječenje, nuspojava izazvanih primjenom antineoplastičnih lijekova. Na taj način optimaliziralo bi se i cjelokupno onkološko liječenje!

## • **ZAKLJUČAK**

Temeljem ove studije može se zaključiti sljedeće:

- U ispitanika s kemoterapijom uzrokovanom upalom sluznice cijelog probavnog sustava, stupnja III/ IV, postoje:
  - U dijela (28/113), odnosno 25% tih ispitanika, postoji snižena koncentracija ukupnog magnezija u serumu. U dijela (9/113), odnosno 7,96% tih ispitanika, koncentracija ukupnog magnezija u serumu jest takvog stupnja koji zahtijeva parenteralnu nadoknadu magnezija.
  - Postoji statistički značajna korelacija između snižene koncentracije ukupnog magnezija u serumu i granulocitopenije.
  - Nije utvrđena razlika u prisustvu slabosti i/ili neuroloških deficita između onih ispitanika koji imaju sniženu koncentraciju ukupnog magnezija u



serumu, i onih kod kojih je koncentracija magnezija u serumu bila unutar granica normale.

- Postoji pozitivna statistički značajna korelacija između koncentracija ukupnog magnezija i kalcija u serumu.
- Kod polovine ispitanika sa sniženom koncentracijom ukupnog magnezija u serumu, ne uzimajući u obzir stupanj upale sluznice probavnog sustava, prisutna je i snižena koncentracija ukupnog kalcija u serumu.
- Dio ispitanika sa sniženom koncentracijom ukupnog magnezija u serumu, ne uzimajući u obzir stupanj upale sluznice probavnog sustava, ima odstupanja od normale u EKG-u. Potrebna su daljnja klinička istraživanja kako bi se nađene elektrokardiografske promjene dodatno pojasnile!

- **SAŽETAK**

### **Ciljevi i svrha rada**

Ova je prospektivna studija imala primarne i sekundarne ciljeve istraživanja. Primarni ciljevi istraživanja bili su odrediti, pri prvom prezentiranju ispitanika sa kliničkim

simptomima kemoterapijom uzrokovane upale sluznice cijelog probavnog sustava stupnja III/IV: visinu ukupnog magnezija u serumu; zatim odrediti korelaciju eventualne hipomagnezemije te granulocitopenije; te odrediti eventualno prisustvo kliničkih simptoma hipomagnezemije kod zabilježenih niskih vrijednosti magnezija u serumu! Sekundarni ciljevi istraživanja sastojali su se u određivanju, kod svih bolesnika sa upalom sluznice probavnog sustava neovisno o stupnju upale te prisutnom hipomagnezemijom, eventualnog prisustva odstupanja od normale u elektrokardiogramu, te određivanju ukupnog kalcija u serumu. Svrha disertacije jest u tom kako bi se utvrdila učestalost i eventualna korelacija hipomagnezemije te ostalih praćenih parametara.

### **Ispitanici i metode**

U ovo ispitivanje se uključilo 226 punoljetna bolesnika sa kliničkim simptomima kemoterapijom uzrokovane upale sluznice cijelog probavnog sustava. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine sa po 113 ispitanika. U prvoj skupini su bili oni koji su imali upalu sluznice cijelog probavnog sustava stupnja III/IV, a u drugoj oni koji su imali upalu stupnja I/II. Eventualno prisustvo kliničkih simptoma hipomagnezemije se određivalo na temelju prisustva, odnosno odsustva, slabosti i/ili neuroloških ispada. Elektrokardiogram se snimao na aparatima General Electric MAC 500, a vrijednosti magnezija u serumu su se određivale na analizatorima ADVIA 1200- Siemens, metodom modificirane reakcije ksilidil plavila.

### **Rezultati**

Dio bolesnika, 28/113 (24,77%), sa kemoterapijom izazvanom upalom sluznice stupnja III/IV, imalo je i hipomagnezemiju. U istih ispitanika povezanost hipomagnezemije i granulocitopenije je bila statistički značajna ( hi-kvadrat=12.535,  $p=0.0004$ ). Nije bilo statistički značajne razlike u prisustvu kliničkih simptoma među ispitanicima koji su imali hipomagnezemiju te onih kod kojih je vrijednost magnezija u serumu bila unutar granica normale ( hi-kvadrat= 1.189,  $p=0.276$ ). Kod tih bolesnika utvrdila se statistički značajna povezanost između vrijednosti ukupnog magnezija i kalcija u serumu(  $r=0,60$ ;  $p<0,001$ ). U dijela

ispitanika sa hipomagnezemijom, neovisno o stupnju upale sluznice probavnog sustava, našla su se odstupanja od normale u elektrokardiogramu, ali su potrebne veće kliničke studije kako bi se potvrdili ovi rezultati istraživanja.

## **Zaključak**

Među bolesnicima sa kemoterapijom izazvanom upalom sluznice cijelog probavnog sustava, stupnja III/IV, 24,77% ih je imalo i hipomagnezemiju. Postoji povezanost hipomagnezemije i granulocitopenije te vrijednosti koncentracija ukupnog magnezija i kalcija u serumu. Nije utvrđena razlika u prisustvu slabosti i/ili neuroloških deficita, između onih koji imaju hipomagnezemiju i onih kod kojih je vrijednost koncentracije magnezija u serumu bila unutar granica normale, kod istih bolesnika.

### **• SUMMARY**

#### **Aim and purpose of the study**

Primary objectives of the study were to establish, in the group of patients with chemotherapy induced alimentary tract mucositis gr.III/IV: the level of total serum magnesium, possible correlation between total serum magnesium level and granulocytopenia, and possible clinical signs of hypomagnesemia in the presence of low serum magnesium level! Secondary objectives of the study were to establish in the group of patients with hypomagnesemia, in all patient with chemotherapy induced mucositis regardless of grade, possible electrocardiographic abnormalities as well as total serum calcium levels! The purpose of the study was to determine the incidence of hypomagnesemia, as well as possible correlation with other parameters which were followed.

#### **Examinees and Methods**

Two hundred and twenty six patients with chemotherapy induced alimentary tract mucositis, aged 18 years and more, were included in this prospective study. They were divided in two subgroups. In the first group were those who had alimentary tract mucositis grade III/IV, and in the second those who had mucositis grade I/II. Possible clinical symptoms, or signs, of hypomagnesemia were estimated due to the presence, or absence, of weakness and/or neurological deficits. Electrocardiograms were made with machine General Electric MAC 500, and serum magnesium levels were determined with analyzers ADVIA 1200- Siemens, with modified xylidyl blue method.

## **Results**

Twenty- eight among hundred and thirteen patients (24,77%) which had chemotherapy induced alimentary mucositis, grade III/IV, also had hypomagnesemia. In that group of patients correlation between hypomagnesemia and granulocytopenia was statistically significant (  $\chi^2=12.535$ ,  $p=0.0004$ ). There were no statistically significant differences regarding clinical symptoms, or signs, between patients with or without hypomagnesemia (  $\chi^2= 1.189$ ,  $p= 0.276$ ). Statistically significant correlation was determined between total serum magnesium and calcium concentration levels(  $r=0,60$ ;  $p<0,001$ ). In one part of patients with hypomagnesemia, regardless of severity of alimentary tract mucositis, abnormalities in electrocardiograms were found, but larger clinical trials should be done to confirm it.

## **Conclusion**

Among patients with chemotherapy induced grade III/IV alimentary tract mucositis, 24,77% also had hypomagnesemia. The correlation between hypomagnesemia and granulocytopenia, as well as total serum magnesium and calcium concentration levels, were confirmed in that group of patients. There were no difference in the same group of patients, regarding presence of weakness and/or neurological deficits, between patients with hypomagnesemia and those who had serum magnesium concentration level within normal range.

## **Title:**

**Changes in serum concentration of magnesium in patients with chemotherapy induced alimentary tract mucositis. Filip Grubišić-Čabo, 2013.**

- **LITERATURA:**

- Saris NE L, Mervaala E, Karppanen H, et al. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. Clinica Chimica Acta 2000; 294:1–26.
- Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. Br J Anaesth 1999;83:302–20.

- Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS March 31, 2003 ([http:// ctep.cancer.gov](http://ctep.cancer.gov)), Publish Date: August 9,2006.
- Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS, et al. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62:1663-82.
- Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patients. *Semin Onco* 2000;27:322-34.
- Upadhyay A., Jaber BL, Madias NE: Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 2006;119:30-35.
- Palevsky PM, Bhagrath R, Greenberg A: Hyponatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med* 1996;124:197-203.
- Williams ME. Hyperkalemia. *Crit Care Clin* 1991;7:155-174.
- Adams PC, Woodhouse KW, Adela M, et al. Exaggerated hypokalemia in acute myeloid leukaemia. *Br Med J* 1981;282:1034-1035.
- Peppers MP, Geheb M, Desai T. Hypophosphatemia and hyperphosphatemia. *Crit Care Clin* 1991;7:201-214.
- Bushinsky DA, Monk RD. Calcium. *Lancet* 1998;352:306-311.
- Davis KD, Attie MF. Management of severe hypercalcemia. *Crit Care Clin* 1991;7:1751-1790.
- Mundy GR, Guise TA. Hypercalcemia of malignancy. *Am J Med* 2005;352:373-379.
- MarrierJR. Magnesium content of the food supply in the modern day world. *Magnesium* 1986;5:1-8.
- Moe S.M. Disorders involving Calcium, Phosphorus and Magnesium. *Prim Care* 2008;35:215-232.
- Wolf FI, Trapani V. Cell ( patho)physiology of magnesium. *Clin Sci* 2008;114:27-35.
- Izzedine H, Bahleda R, Khayat D, et.al. Electrolyte disorders related to EGFR-targeting drugs. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2010;73:213-219.
- Castiglioni S, Maier JAM. Magnesium and cancer: a dangerous liason. *Magnesium Research* 2011;24:92-100.

- Dube L, Granry JC. The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review. *Can J Anaesth* 2003;50:732-746.
- Grubbs R, Maguire ME. *Magnesium* 1987;6:113-127.
- Berridge MJ, Irving RF. Inositol phosphates and cell signaling. *Nature* 1989;341:197-204.
- Volpe P, Vezu L. Intracellular magnesium and inositol 1,4,5- triphosphate receptor; molecular mechanisms of interaction, physiology and pharmacology. *Magnes Res* 1993;6:267-274.
- Romani AM, Scarpa A. regulation of cellular magnesium. *Front Biosci* 2000;5:720-734.
- Durlach J. Magnesium and extinction of dinosaurs. Was magnesium deficit a major cause?. *Magnes Res* 1991;12:131-7.
- Dacey MJ. Hypomagnesemic disorders. *Crit Care Clin* 2001;17:155-173.
- Heaton FW. The kidney and magnesium homeostasis. *Ann N Y Acad Sci* 1969;162:775-785.
- MacIntyre I, Robinson CJ. Magnesium and the gut: experimental and clinical observations. *Ann N Y Acad Sci* 1969;162:865-873.
- Flegar-Meštrić Z., Preden-Kereković V., Vrhovski-Hebrang D. i dr. Referentne vrijednosti biokemijskih i hematoloških sastojaka krvi i seruma zdravih osoba u dobi od 8 do 70 godina. *Biochemia Medica* 2000;10:1-9.
- Boulanger BR, Milzman DP, Rodriguez A. Obesity. *Crit Care Clin* 1994;10:613-622.
- Speich M, Bousquet B and Nicolas G. Reference values for ionized, complexed and protein-bound plasma magnesium in men and woman. *Clin Chem* 1981;27:246-248.
- Walser M. Magnesium metabolism. *Rev Physiol Biochem Exp Pharmacol* 1967;59:185-341.
- Kroll MH and Elin RJ. Relationship between magnesium and protein concentrations in serum. *Clin Chem* 1985;31:244-246.
- Quamme GA. Renal magnesium handling: New insights in understanding old problems. *Kidney Int* 1997;52:1180-1195.
- Grubbs RD and Maguire ME. Magnesium as a Regulatory cation: Criteria and Evaluation. *Magnesium* 1987;6:113-127.

- Elin RJ. Overview of problems in the assessment of magnesium status In: Altura BM, Durlach J and Seeling M ( eds). Magnesium in cellular processes and medicine 67-76. Karger, Basel,1987.
- Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. Br J Anaesth 1999;83:302–320.
- Meyer H, Scholz H, Busse FW. Investigations on the magnesium metabolism of the brain in hypomagnesaemic sheep. In: magnesium in health and Disease Proceedings of the 2nd international symposium on magnesium 1980,pp. 801-6. Lancaster; MTP Press Ltd.
- Elin RJ. Assessment of magnesium status for diagnosis et therapy. Magnesium Research 2010;23:194-198.
- Carney SL, Wong NLM, Quamme GA, et al. Effect of magnesium deficiency on renal magnesium and calcium transport in the rat. J Clin Invest 1980;65:180-188.
- Zuccala G, Pahor M, Lattanzio F, et al. Detection of arrhythmogenic cellular magnesium depletion in hip surgery patients. Br J Anaesth 1997;79:776-781.
- Fiser RT, Torres AJ, Butch AW, et al. Ionized magnesium concentrations in critically ill children. Crit Care Med 1998;26:2048-2052.
- Duley L, Johanson R. Magnesium sulphate for pre-eclampsia and eclampsia: the evidence so far. Br J Obstet Gynaecol 1994;101:565-567.
- Elin RJ. Assessment of magnesium status. Clin Chem 1987;33: 1965-670.
- Swain R, Kaplan-Machlis B. Magnesium for the next millennium. South Med J 1999;92:1040-1047.
- Wolf FI, Maier JAM, Nasulewicz A, et al. A. Magnesium and neoplasia: From carcinogenesis to tumor growth and progression or treatment. Archives of Biochemistry and Biophysics 2007;458:24-32.
- Willis M, Sunderman F, Savory J. Methods for the estimation of serum magnesium in clinical laboratories, Magnesium 1986;5:317-327.
- Delhumeau A, Granry JC, Monrigal J-P, et al. Therapeutic use of magnesium in anaesthesia and intensive care (French). Ann Fr Anesth Réanim 1995;14:406– 416.
- Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. Br J Anaesth 1999;83:302–320.



- Reinhart RA. Magnesium metabolism: A review with special references to the relationship between intracellular content and serum levels. *Arch Intern Med* 1988;148:2415-2420.
- Zaloga G, Wilkens R, Tourville J, et al: A simple method for determining physiologically active calcium and magnesium concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 1987;15:813-815.
- Durlach J, Bara M, Guiet Bara A. Magnesium level in drinking water and cardiovascular risk factor: a hypothesis. *Magnesium* 1985;4:5-15.
- MarrierJR. Magnesium content of the food supply in the modern day world. *Magnesium* 1986;5:1-8.
- Altura BM. Importance of Mg in physiology and medicine and the need for ion selective electrodes. *Scand J Clin Lab Invest* 1994;217:5-9.
- Graham LA, Caesar JJ, Burgen ASV. Gastrointestinal Adsorption and Excretion of Mg<sup>28</sup> in Man. *Metabolism Clinical and Experimental* 1960;9:646-659.
- Kerstan D, Quamme G. Physiology and pathophysiology of intestinal adsorption of magnesium. In: calcium in Internal Medicine, edited by Massry SG, Morii H, and Nishizawa Y. London: Springer-Verlag,2002,p.171-183.
- Santoni G, Farfariello V. TRP Channels and cancer: New Targets for Diagnosis and Chemotherapy. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2011 Feb 24 [ Epub ahead of print].
- Penner R, Fleig A. The Mg<sup>2+</sup> and Mg(2+)-nucleotide-regulated channel-kinase TRPM7. *Handb Exp Pharmacol* 2007;179:313–328.
- Topala CN, Groenestege WT, Thebault S, et al. Molecular determinants of permeation through the cation channel TRPM6. *Cell Calcium* 2007;41:513–523.
- Walder R.Y., Landau D, Meyer P, et al. *Nat Genet* 2002;31:171-174.
- Dacey MJ. Hypomagnesemic disorders. *Crit Care Clin* 2001;17:155-173.
- De Rouffignac C, Quamme G. Renal magnesium handling and its hormonal control. *Physiol Rev* 1994;74:305-322.
- Sutton RA, Domrongkitchaiporn S. Abnormal renal magnesium handling. *Miner Electrolyte Metab* 1993;19:232-240.

- Simon DB, Lu Y, Choate KA, et al. P. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg<sup>2+</sup> resorption. *Science* 1999;285:103–106.
- 64) Meij IC, Koenderink JB, van Bokhoven H, et al. Dominant isolated renal magnesium loss is caused by misrouting of the Na,K-ATPase-subunit. *Nat Genet* 2000;26:265–266.
- Pollak MR, Brown EM, Estep HL, et al. Autosomal dominant hypocalcaemia caused by a Ca( 2+)- sensing receptor gene mutation. *Nat Genet* 1994;8:303–307.
- Pollak MR, Brown EM, Chou YH, et al. Mutations in the human Ca (2+)-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 1993;75:1297–1303.
- Henroette JG, Pla M, Dausset J. HLA- and H-2-associated variations of intra-and extracellular magnesium content. *Proc Natl Acad Sci* 1990;87:1894-1898.
- Kelepouris E, Agus ZS. Hypomagnesemia: renal magnesium handling. *Semin Nephrol* 1998;18:58-73.
- Wittner M and Di Stefano A. Effects of antidiuretic hormone, parathyroid hormone and glucagone on the cortical and medullary thick ascending limb of Henle's loop of the mouse nephron. *Pflügers Arch* 1990;415:707-712.
- Elalouf JM, Roinel N and De Rouffignac C. Stimulation by human calcitonin of electrolyte transport in distal tubules of rat kidney. *Pflügers Arch* 1983;399:11-18.
- Quamme GA, Carney SL, Wong NLM, et al. Effect of parathyroid hormone on renal calcium and magnesium reabsorption in magnesium deficient rats. *Pflügers Arch* 1980;386:59-65.
- Durlach J, Pages N, Bac P, et al. Chronopathological forms of magnesium depletion with hypofunction or with hyperfunction of the biological clock. *Magnes Res* 2002;15:263-268.
- Zofkova I, Kancheva RL. The relationship between magnesium and calciotropic hormones. *Magnes Res* 1995;8:77-84.
- Anast CS, Winnacker JL, Forte LR, et al. Impaired release of parathyroid hormone in magnesium deficiency. *J Clin Endocrinol Metabol* 1976;42:707-717.

- Hardwick JT, Jones MR, Brautbar N, et al. Magnesium absorption: mechanism and influence of vitamin D, calcium and phosphate. *J Nutr* 1991;121:13-23.
- Altura BM, Turlapaty PDMV. Withdrawal of magnesium enhances coronary arterial spasms produced by vasoactive agents. *Br J Pharmacol* 1982;77: 649–659.
- Akazawa S, Shimizu R, Nakaigawa Y, et al. Effects of magnesium sulphate on atrioventricular conduction times and surface electrocardiogram in dogs anaesthetized with sevoflurane. *Br J Anaesth* 1997;78:75–80.
- Krendel DA. Hypermagnesemia and neuromuscular transmission. *Semin Neurol* 1990;10:42–45.
- Altura BM, Altura BT. Influence of magnesium on drug-induced contractions and ion content of rabbit aorta. *Am J Physiol* 1971;220: 938–944.
- Rasmussen HS, Videbaek R, Melchior T, et al. Myocardial contractility and performance capacity after magnesium infusions in young healthy persons: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Clin Cardiol* 1988;11:541–545.
- Vigorito C, Giordano A, Ferraro P, et al. Hemodynamic effects of magnesium sulfate on the normal human heart. *Am J Cardiol* 1991;67:1435–1437.
- Goto K, Yasue H, Okumura K, et al. Magnesium deficiency detected by intravenous loading test in variant angina pectoris. *Am J Cardiol* 1990;65:709–712.
- Teragawa H, Kato M, Yamagata T, et al. The preventive effect of magnesium on coronary spasm in patients with vasospastic angina. *Chest* 2000;118:1690–1695.
- Durlach J, Bara M, Guiet Bara A. Magnesium level in drinking water and cardiovascular risk factor: a hypothesis. *Magnesium* 1985;4:5-15.
- Mordes JP, Wacker WE. Excess magnesium. *Pharmacol Rev* 1977; 29:273–300.
- Frakes MA, Richardson LE. Magnesium sulfate therapy in certain emergency conditions. *Am J Emerg Med* 1997;15:182–187.

- Terrone DA, Rinehart BK, Kimmel ES, et al. A prospective, randomized, controlled trial of high and low maintenance doses of magnesium sulfate for acute tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1477–1482.
- Lopez-Ridaura R, Willett WC, Rimm EB, et al. Magnesium Intake and Risk of Type 2 Diabetes in Men and Woman. *Diabetes Care* 2004;27:134-140.
- Chiu HF, Chang CC, Yang CY. *Magnes Res* 2004;17:28-34.
- Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, et al. E. *Am J Epidemiol* 2000;152:1145-1153.
- Rubin H. *Bioessays* 2005;27:311-320.
- Kumar BP, Shivakumar K, Kartha CC. *Int J Biochem Cell Biol* 1997;29:129-134.
- Feillet-Coudray C, Nasulewicz A, Jaffrelo L, et al. *Magnes Res* 2005;18:103-108.
- Wolf FI, Maier JA, Nasulewicz A et al. Magnesium and neoplasia: from carcinogenesis to tumor growth and progression or treatment. *Arch Biochem Biophys* 2007;458:24-32.
- Guilbert A, Gautier M, Dhennin-Duthille I et al. Evidence that TRPM 7 is required for breast cancer cell proliferation. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009;297:493-502.
- Wolf FI, Trapani V. Cell ( Patho)physiology of Magnesium. *Clin Sci* 2008;114:27-35.
- Le Guezennec X, Bulavin DV. WIP1 phosphatase at the crossroads of cancer and aging. *Trends in Biochemical Sciences* 2010;35:109-114.
- Bernards R. Wip-ing out cancer. *Nat genet* 2004;36:319-20.
- Lajer H, Guagaard G, *Cancer Treat Rev* 1999;25:47-58.
- Nasulewicz A, Wietrzyk J, Wolf FI, et al. Magnesium deficiency inhibits primary tumor growth but favors metastasis in mice. *Biochim Biophys Acta* 2004;1739:26-32.
- Maier JAM, Nasulewicz- Goldman A, Simonacci M, et al. Insights into the mechanisms involved in magnesium-dependent inhibition of primary tumor growth. *Nutr Cancer* 2007;59:192-198.
- Pasternak K, Przysziak W. Magnesium in stomach cancer. *Magnesium Res* 1999;12:139-143.

- Wolf FI, Maier JAM, Nasulewicz A, et al. A. Magnesium and neoplasia: From carcinogenesis to tumor growth and progression or treatment. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2007;458:24-32.
- Whang R, Ryder KW. Frequency of Hypomagnesemia and Hypermagnesemia. *JAMA* 1990;263:3063-3064.
- Saif MW. Management of hypomagnesemia in cancer patients receiving chemotherapy. *J Support Oncol* 2008;6:243-248.
- Carriere I, Delcourt C, Lacroux A, et al. Nutrient intake in an elderly population in southern France ( POLANUT): deficiency in some vitamins, minerals and omega-3 PUFA. *Int J Vitam Nutr Res* 2007; 77:57-65.
- Martin BJ, Black J, McLelland AS. Hypomagnesemia in elderly hospital admissions: A study of clinical significance. *Quarterly Journal of Medicine* 1991;78:177-184.
- Kelepouris E, Agus ZS. Hypomagnesemia: renal magnesium handling. *Semin Nephrol* 1998;18:58–73.
- Ko SH, Lim HR, Kim DC, et al. Magnesium sulfate does not reduce postoperative analgesic requirements. *Anesthesiology* 2001; 95:640–646.
- Koinig H, Wallner T, Marhofer P, et al. Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. *Anesth Analg* 1998;87:206–210.
- Speziale G, Ruvolo G, Fattouch K, et al. Arrhythmia prophylaxis after coronary artery bypass grafting: regimens of magnesium sulfate administration. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000;48:22–26.
- Aglio LS, Stanford GG, Maddi R, et al. Hypomagnesemia is common following cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991;5:201–208.
- Cordova A. Changes on plasmatic and erythrocytic magnesium levels after high intensity exercises in men. *Physiol Behav* 1992;52: 819-821.
- Cordova A, Navas FJ, Gomez-Carraminana M, et al. Evaluation of magnesium intake in elite sportsmen. *Magnes Bull* 1994;16:59-63.
- Muneyvirici-Delale O, Nacharaju VL, Dalloul M, et al. Serum ionized magnesium and calcium in woman after menopause: inverse relation of estrogen with ionized magnesium. *Fertil Steril* 1999;71:869-872.
- Hashizume N and Mori M. An Analysis of Hypermagnesemia and Hypomagnesemia. *Jpn J Med* 1990;29:368-372.

- Elisaf M, Milionis H and Siamopoulos KC. Hypomagnesemia, Hypokaliemia and Hypocalcemia: Clinical and Laboratory Characteristics. *Miner Electrolyte Metab* 1997;23:105-112.
- Marinella MA. Refeeding syndrome: An important aspect of supportive oncology. *J Support Oncol* 2009;7:11-16.
- Lima ML, Cruz T, Pousada JC, et al. The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes, *Diabetes Care* 1998;21:682-686.
- Agus ZS. Hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1616-1622.
- Whang R, Whang DD, Ryan MP. Refractory potassium repletion. A consequence of magnesium deficiency. *Arch Intern Med* 1992;152: 40–45.
- Rubeiz GJ, Thill-Baharozian M, Hardie D, et al. Association of hypomagnesemia and mortality in acutely ill medical patients. *Crit Care Med* 1993;21:203–209.
- 123) Chernow B, Bamberger S, Stoiko M, et al. Hypomagnesemia in patients in postoperative intensive care. *Chest* 1989;95:391–397.
- Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 1996;12: 24–30.
- Kim YK, Song HC, Kim WY, et al. Acquired Gitelman syndrome in a patient with primary Sjögren syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52:1163-1167.
- Lam M, Adelstein DJ. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients treated with cisplatin. *Am J Kidney Dis* 1986;8:164.
- Goren MP. Cisplatin nephrotoxicity affects magnesium and calcium metabolism. *Med Pediatr Oncol* 2003;41:186-189.
- Vincenzi B, Schiavon G, Silletta M et al. The biological properties of cetuximab. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2008;68:93-106.
- Schrag D, Chung KY, Flombaum C, et al. Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1221-1224.
- Tejpar S, Piessevaux H, Claes K, et al. Magnesium wasting associated with epidermal-growth-factor- receptor- targeting antibodies in colorectal cancer; a prospective study. *Lancet Oncol* 2007;8:387-394.
- Vincenzi B., Santini D, Galluzzo S, et al. Early Magnesium Reduction in Advanced Colorectal Cancer patients Treated with Cetuximab Plus

Irinotecan as Predictive Factor of Efficacy and Outcome. *Clin Cancer Res* 2008;14:4219-4224.

- Davis BB, Preuss HG, Murdaugh Jr HV. Hypomagnesemia following the diuresis of post-renal obstruction and renal transplant. *Nephron* 1975;14:275-280.
- Hollifield JW. Electrolyte disarray and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1989;63:21-26.
- Tsau YK, Tsai WY, Lu FL, et al. Symptomatic hypomagnesemia in children. *Chung Hua Min Kuo Hsiao Erh Ko I Hsueh Hui Tsa Chih* 1998;39:393-397.
- Spinchler A, Athanzio DA, Furtado J, et al. Case report: Severe, symptomatic hypomagnesemia in acute leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 2008;79:915-917.
- Al Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA. Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. *Am J Kidney Dis* 1994;24:737-752.
- Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA et al. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis* 2010;56:112-116.
- Weise K, Zaritsky A. Endocrine manifestations of critical illness in the child. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:119-130.
- Berger MM, Rothen C, Cavadini C, et al. Exudative mineral losses after serious burns; a clue to the alterations of magnesium and phosphate metabolism. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1473-1481.
- Ejaz AA, McShane AP, Gandhi VC, et al. Hypomagnesemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients dialyzed with a low-magnesium peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int* 1995;15:61-64.
- Olukoga AO, Adewoye HO, Erasmus RT, et al. Urinary magnesium excretion in steady-state sickle cell anaemia. *Acta Hematol* 1993;90:136-138.
- Musso CG. Magnesium metabolism in health and disease. *Int Urol Nephrol* 2009;41:357-362.
- Fung MC, Weintraub M, Bowen DL. Hypermagnesemia. Elderly over-the-counter drug users at risk. *Arch Fam Med* 1995;4:718-723.

- Morisaki H, Yamamoto S, Morita Y, et al. Hypermagnesemia-induced cardiopulmonary arrest before induction of anesthesia for emergency cesarean section. *J Clin Anesth* 2000;12:224–226.
- Krendel DA. Hypermagnesemia and neuromuscular transmission. *Semin Neurol* 1990;10:42–45.
- Durlach J, Durlach V. Speculations on hormonal controls of magnesium homeostasis: a hypothesis. *Magnesium* 1984;3:109-131.
- Lajer H and Daugaart G. Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treatment Reviews* 1999;25:47-58.
- Crook MA, Hally V, Panteli JV. The Importance of the Refeeding Syndrome. *Nutrition* 2001;17:632-637.
- Mauskop A, Altura BM: Role of magnesium in the pathogenesis and treatments of migraines. *Clin Neurosci* 1998;5:24-27.
- Cox IM, Campbell MJ, Dowson D. Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1991;337:757-760.
- Dreosti IE. Magnesium status and health. *Nutr Rev* 1995;53:23-27.
- Durlach J. Importance and Clinical Forms of Chronic Primary Magnesium Deficiency in Human Beings. In: *Advances in Magnesium Research: Nutrition and Health 2001*, eds Y Rayssiguier A Muzur, J Durlach, pp. 13-20. London: John Libbey, Company LTD.
- Kirov GK, Birch NJ, Steadman P, et al. Plasma magnesium levels in a population of psychiatric patients: correlation with symptoms. *Neuropsychobiology* 1994;30:73-78.
- Keller KB, Lemberg L. The importance of magnesium in cardiovascular disease. *Am J Crit Care* 1993;2:348-350.
- Shechter M et al. Oral magnesium supplementation inhibits platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999;84:152-156.
- Shakerinia T, Ali IM, Sullivan JA. Magnesium in cardioplegia: is it necessary? *Can J Surg* 1996;39:397-400.
- Siddiqui MN, Zafar H, Alvi R, et al. Hypomagnesemia in postoperative patients: an important contributing factor in postoperative mortality. *Int J Clin Pract* 1998;52:265-267.



- Maslow AD et al. Postoperative atrial tachyrrhythmias in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery without cardiopulmonary bypass: a role for intraoperative magnesium supplementation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14:524-530.
- Sontia B, Touyz RM. Role of magnesium in hypertension. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2007;458:33-39.
- Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Arch Biochem Biophys* 2007;458:40-47.
- Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS, et al. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:1663-1682.
- Fakih M. Management of anti-EGFR- targeting monoclonal antibody-induced hypomagnesemia. *Oncology ( Williston Park)* 2008;22:74-6.
- Ross JR, Dargan PI, Jones AL, et al. A. A case of hypomagnesemia due to malabsorbtion, unresponsive to oral administration of magnesium glycerolphosphate, but responsive to oral magnesium oxide supplementation. *Gut* 2011;48:857-858.
- Rivlin RS. Magnesium deficiency and alcohol intake: mechanism, clinical significance and possible relation to cancer development ( a review). *J Am Coll Nutr* 1994;13:416-423.
- Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 1999;83:302–320.
- Zaloga GP, Chernow B. Divalent ions: calcium, magnesium, and phosphorus. In: Chernow B (Ed.). *The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient*, 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins Inc.; 1994:777–804.
- Gullestad L, Oystein DL, Birkeland K, et al. Oral versus intravenous magnesium supplementation in patients with magnesium deficiency. *Magnesium and Trace Elements* 1991;10:11-16.
- Topf JM, Murray P. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Reviews in Endocrine& Metabolic disorders* 2003;4:195-206.

- Morisaki H, Yamamoto S, Morita Y, et al. Hypermagnesemia-induced cardiopulmonary arrest before induction of anesthesia for emergency cesarean section. *J Clin Anesth* 2000;12: 224–226.
- Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000; 356:1260–1265.
- Kara H, Sahin N, Uluhan V, et al. Magnesium infusion reduces perioperative pain. *Eur J Anaesth* 2002;19:52-56.
- Thel MC, Armstrong AL, McNulty SE, et al. Randomised trial of magnesium in in-hospital cardiac arrest. *Duke Internal Medicine Housestaff. Lancet* 1997;350:1272–1276.
- Horner SM. Efficacy of intravenous magnesium in acute myocardial infarction in reducing arrhythmias and mortality. Metaanalysis of magnesium in acute myocardial infarction. *Circulation* 1992;86:774-779.
- Teragawa H, Kato M, Yamagata T, et al. The preventive effect of magnesium on coronary spasm in patients with vasospastic angina. *Chest* 2000;118:1690-1695.
- Keren A, Tzivoni D. Torsades de pointes: prevention and therapy. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991;5:509–514.
- Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 1999;83:302–320.
- Yeatman M, Caputo M, Narayan P, et al. Magnesium-supplemented warm blood cardioplegia in patients undergoing coronary artery revascularization. *Ann Thorac Surg* 2002;73:112–118.
- Soave PM, Conti G, Costa R, et al. Magnesium and Anaesthesia. *Current Drug Targets* 2009;10:734-743.
- Lu JF, Nightingale CH. Magnesium sulfate in eclampsia and pre-eclampsia. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:305–314.
- James MFM, Schenk PA, Van Der Veen BW. Priming of pancuronium with magnesium. *Br J Anaesth* 1991;66:247-249.
- Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, et al. Intravenous magnesium sulfate treatment for acute asthma in the emergency department: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med* 2000;36:181–190.
- Boulet LP, Becker A, Bérubé D, et al. Canadian Asthma Consensus Report, 1999. Canadian Asthma Consensus Group. *CMAJ* 1999;161:1–61.

- Grolleau F, Gamelin L, Boisdron-Celle M, et al. A possible explanation for a neurotoxic effect of the anticancer agent oxaliplatin on neuronal voltage-gated sodium channels. *J Neurophysiol* 2001;85: 2293–2297.
- Attygalle D, Rodrigo M: Magnesium as first line therapy in the management of tetanus: a prospective study of 40 patients. *Anesthesia* 2002;57:778-817.
- Kaye P, O' Sullivan I. The role of magnesium in the emergency department. *Emerg Med J* 2002;19:288-291.
- Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Recommendations. *Annals of Oncology* 2009;20:174-177.
- Keefe DM. Updated Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Mucositis. *Cancer* 2007;109:820-831.
- Keefe DM, Cummins AG, Dale BM, et al. Effect of high-dose chemotherapy on intestinal permeability in humans. *Clin Sci* 1997;92:385-389.
- Keefe DM, Brealey J, Goland GJ, et al. Chemotherapy for cancer causes apoptosis that precedes hypoplasia in crypts of the small intestine in humans. *Gut* 2000;47:632-637.
- Pico JL, Avila- Garavito A, Naccache P. Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. *Oncologist* 1998;3:446-451.
- Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on Cancer Therapy-Induced Mucosal Injury. *Cancer* 2004;100:1995-2025.
- Tadashi Y. Cartilage destruction by matrix degradation products. *Modern Rheumatolog* 2006;16:197-205.
- Sonis ST, Peterson RL, Edwards Lj, et al. Defining mechanism of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters. *Oral Oncol* 2000;36:373-381.
- Epstein JB, Silverman S Jr, Paggiarino DA, et al: Benzylamine HCL for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer* 2001;92:875-885.
- Chansky K, Benedetti J, Macdonald JS. Differences in toxicity between men and woman treated with f-fluorouracil therapy for colorectal carcinoma. *Cancer* 2005;103:1165-1171.

- NCI (2005) Oral Complications of chemotherapy and Head/Neck Radiation (PDQ): Health Professional Version.
- Robien K, Schubert MM, Bruemmer B et al. Predictors of oral mucositis in patients receiving hematopoietic cell transplants for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol*. 2004;22:1268-1275.
- Hahn T, Zhelnova E, Sucheston L et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:801.
- Szapderska AM, Zuckerman JD, DiPietro LA. *J Dent Res* 2003; 82:621-626.
- Enoch S, Mosseley R, Stephens P, et al. *Oral Surg* 2008;1:11-21.
- McCollum AD, Catalano PJ, Haller DG et al. Outcomes and toxicity in African American and caucasian patients in a randomized adjuvant trial for colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;39:91-100.
- Kremer JM. Toward a better understanding of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1370-1382.
- Martin M. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302-2313.
- Keef D. Mucositis guidelines: what have they achieved and where to from here (Invited Editorial). *Support Care Cancer* 2006;14:489-491.
- Keefe DM, Brealey J, Golland GJ, Cummins AG. Chemotherapy for cancer causes apoptosis that precedes hypoplasia in crypts of the small intestine in humans. *Gut* 2000;47:632-637.
- Gibson RJ, Keef DMK. Cancer chemotherapy-induced diarrhoea and constipation: mechanism and damage, possible prevention strategies and treatment of the clinical problem. *Support Care Cancer* 2006;14:890-900.
- Elting L, Cooksley C, Chambers M, et al. The burdens of cancer therapy: clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer* 2003;98:1531-1539.
- Stringer AM, Gibson RJ, Bowen JM, et al. Chemotherapy- Induced Modifications to Gastrointestinal Microflora: Evidence and Implications of Change. *Current Drug Metabolism* 2009;10:79-83.
- Akiho H, Deng Y, Blennerhassett P, et al. Mechanisms underlying the maintenance of muscle hypercontractility in a model of postinfective gut dysfunction. *Gastroenterology* 2005;129:131-141.

- Riezzo G, Clemente C, Leo S, et al. The role of gastrography and gastrointestinal hormones in chemotherapy- related dyspeptic syndromes. *J Gastroenterol* 2005;40:1107-1115.
- Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Recommendations. *Annals of Oncology* 2009;20:174-177.
- Henke M, Alfonsi M, Foa P, et al. Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head and neck cancer: A randomized, placebo-controlled trial. *JCO* 2011;29:2815-2820.
- Gibson RJ, Stringer AM, Bowen JM, et al. *Cancer Biol Ther* 2007 ;6:541-547.
- Peterson DE, Jones JB, Petit RG II. Randomized, placebo-controlled trial of saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving antracycline-based chemotherapy. *Cancer* 2007;109:322-331.
- Redding SW. Role of herpes simplex virus reactivation in chemotherapy-induced oral mucositis. *NCI Monogr* 1990;9:103-105.
- Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A, et al. Patient reports of complications of bone marrow transplatation. *Support Care Cancer* 2000;8:33-39.
- Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on Cancer Therapy-Induced Mucosal Injury. *Cancer* 2004;100:1995-2025.
- Groener M, van Ineveld B, Byttebier G et al. An economic evaluation of Tomudexa (ralitrexed) and 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer. *Anticancer Drugs* 1999;10:283-288.
- Wolf FI, Trapani V, Cittadini A, et al. Hypomagnesemia in oncologic patients: to treat or not to treat. *Magnesium Research* 2009;22:5-9.
- Ryzen E, Wagers PW, Singer FR et al. Magnesium deficiency in a medical ICU population. *Crit Care Med* 1985;13:19-21.
- Toto KH, Yucha CB. Magnesium: homeostasis, imbalances, and therapeutic uses. *Crit Care Nurs Clin North Am* 1994;6:767-783.
- Buckley JE, Clark VL, Meyer TJ et al. Hypomagnesemia after cisplatin combination chemotherapy. *Arch Intern Med* 1984;144:2347-2348.

- Sartori S, Nielsen I, Tassinari D, et al. Changes in intracellular magnesium concentrations during cisplatin chemotherapy. *Oncology* 1993;50:230-234.
- Hodgkinson E, Neville HL, Coleman RE. Magnesium depletion in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Clinical Oncology* 2006;18:710-718.
- Evans TRJ, Harper CL, Beveridge G, et al. A randomised study to determine whether routine intravenous magnesium supplements are necessary in patients receiving cisplatin chemotherapy with continuous infusion 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* 1995;31:174-178.
- Konner J, Schilder RJ, DeRosa FA, et al. A phase II study of cetuximab/paclitaxel/carboplatin for the initial treatment of advanced-stage ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Gynecologic Oncology* 2008;110:140-145.
- Lee JH, Choi SJ, Lee JH, et al. Severe metabolic abnormalities after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2005;35:63-69.
- Mohammadianpanah M, Omidvari S, Mosalaei A, et al. Cisplatin induced hypokalemic paralysis. *Clin Ther* 2004;26:1320-1323.
- Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Recommendations. *Annals of Oncology* 2009;20:174-177.
- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH: 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: An evidence-based, clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24:3187-3205.
- Classen HG, Speich M, Schimatschek HF, Rattanataiarom W. Functional role of magnesium in vivo. In: Golf S et al. Eds *Magnesium* 1993. London John Libbey 1994;13-20.
- Zaloga GP. Hypocalcemic crisis. *Crit Care Clin*. 1991;7:191-200.
- Olinger ML. Disorders of calcium and magnesium metabolism. *Emerg Med Clin North Am*. 1989;7:795-822.
- Levi M, Cronin RE, Knochel JP. Disorders of phosphate and magnesium metabolism. In: Coe F, Favus M, editors. *Disorders of bone and mineral metabolism*. New York: Raven press; 1992.

- Dube L, Granry JC. The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review. *Can J Anaesth* 2003;50:732-746.
- Daugaard G, Strandgaard S, Holstein-Rathlou N-H et al. The renal handling of sodium and water is not affected by the standard-dose cisplatin treatment for testicular cancer. *Scand J Clin Lab Invest* 1987;47:455-459.
- Whang R, Dei TO, Aikawa J. Predictors of clinical hypomagnesemia - hypokaliemia, hypophosphatemia, hypocalcemia. *Arch Intern Med* 1984;144:1794-1796.
- Dickerson RN, Brown RO. Hypomagnesemia in hospitalized patients receiving nutritional support. *Heart and Lung* 1985;14:561-569.
- Hermans C, Lefebvre C, Devogelaer JP, et al. Hypocalcaemia and chronic alcohol intoxication: Transient hypoparathyroidism secondary to magnesium deficiency. (Review, 31 refs). *Clinical Rheumatology* 1996;15:193-196.
- Levi M, Cronin RE, Knochel JP. Disorders of phosphate and magnesium metabolism. In: Coe F, Favus M, editors. *Disorders of bone and mineral metabolism*. New York: Raven press; 1992.

- **ŽIVOTOPIS**

Ime i prezime: Filip Grubišić-Čabo, dr.med.

Datum i mjesto rođenja: 8.1.1966, Šibenik

Narodnost: Hrvat

Državljanstvo: Hrvatsko

Bračni status: oženjen, otac dvoje djece

Kućna adresa: Ante Šupuka 27, 22000 Šibenik

E-mail: [fgrubisic@yahoo.com](mailto:fgrubisic@yahoo.com)

Adresa na poslu:

OB Šibenik  
Interni odjel  
S.Radića 83  
22000 Šibenik

Naobrazba:

1985- 1991 – Studij medicine na Sveučilištu u Rijeci  
1991.- dr.med.  
1996-2000- Specijalizacija iz interne medicine, Klinička bolnica  
Sestre Milosrdnice, Zagreb  
2000.- Specijalist interne medicine  
2003- 2005- Subspecijalizacija iz internističke onkologije  
2005. – Završetak poslijediplomskog doktorskog studija iz „  
Biomedicine“ na medicinskom fakultetu u Zagrebu  
2005.- Subspecijalist internist-onkolog



Radno iskustvo:

- 1991-1992- pripravnički staž u OB Šibenik
- 1992-1996- liječnik primarne zdravstvene zaštite  
Branitelj u Domovinskom ratu!
- 1996-2000- Specijalizant interne medicine Kliničkoj bolnici Sestre  
Milosrdnice, Zagreb
- 2000- 2002- internist u Kliničkoj bolnici Sestre Milosrdnice, Zagreb
- 2002-2003- internist u OB Šibenik
- 2005- internist-onkolog u OB Šibenik

Doškovanje:

- 1998.- uspješno položen tečaj iz ultrazvuka trbuha
- 2005.- uspješno završen tečaj iz ultrazvuka dojke
- 2005.- ESMO ( European society of medical oncologist) - ispit uspješno  
položen

Članstvo: Hrvatska liječnička komora, Hrvatski liječnički zbor, ESMO