

Peranan Magnesium pada Asma

Bambang Irawan Harsono, Faisal Yunus, Wiwien Heru Wiyono

*Bagian Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
Rumah Sakit Persahabatan, Jakarta*

PENDAHULUAN

Penyakit infeksi di Indonesia tetap menduduki peringkat teratas sebagai penyebab utama kesakitan dan kematian. Berbagai jenis antimikroba terbaru telah dikembangkan untuk mengatasinya. Sedangkan penanggulangan medik penyakit noninfeksi atau degeneratif seperti kanker paru, bronkitis kronik, emfisema dan asma saat ini semata-mata ditujukan pada peningkatan kualitas hidup dan bukan penyembuhan dalam arti sebenarnya.

Pasien asma sering dijumpai di beberapa rumah sakit baik di unit rawat jalan maupun gawat darurat.¹ Survei kesehatan rumah tangga (SKRT) Departemen Kesehatan RI tahun 1986, 1992 dan 1995 memperlihatkan asma masih menduduki peringkat ke 3 dari 10 penyebab kematian utama di Indonesia.¹

Kejadian akumulasi asma berimbang pada beban pelayanan kesehatan masyarakat. Mark dan Burney tahun 1998 melaporkan sejak tahun 1950 sampai dengan akhir abad duapuluh, walaupun rerata angka kematian asma pada orang tua menurun, angka kematian karena asma pada orang muda tetap atau meningkat dengan beberapa epidemi. Harrison dan Smith (1971) melaporkan peningkatan prevalensi asma pada anak sekolah di Birmingham, Inggris tahun 1960-an. Studi lain memperlihatkan mengi merupakan suatu atopi jalan napas yang memberikan respons terhadap agen kolinerjik, merokok dan elektrolit

Di Amerika Serikat asma anak sebanyak 4,8 juta merupakan penyakit kronik dengan peningkatan prevalensi sampai dengan 75 % dari tahun 1980 sampai dengan 1994. Peningkatan kurang lebih 160 % pada anak 0 - 4 tahun, diiringi dengan peningkatan angka kesakitan dan kematian. Tahun 1980-1994 angka rerata perawatan rumah sakit penderita asma anak dari lahir hingga 4 tahun meningkat 47%, sementara angka kematian pada anak dan orang dewasa meningkat dua kali lipat dari 1975-1995.

Untuk pasien di instalasi gawat darurat (IGD) dengan serangan asma akut sedang sampai berat, *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) merekomendasikan penggunaan agonis β_2 dan kortikosteroid sistemik. Beberapa percobaan

klinis memperlihatkan bahwa terapi agonis β_2 dan kortikosteroid sering tidak memuaskan sehingga memerlukan perawatan rumah sakit. Sejumlah 31% anak-anak dengan serangan asma akut sedang sampai berat di IGD yang diterapi dengan prednison (19-50%), atau dengan nebulasi albuterol selama 4 jam tidak membaik sampai memerlukan perawatan rumah sakit; sehingga kelihatannya pasien tertentu dengan serangan asma akut sedang sampai berat mungkin memerlukan terapi tambahan.⁷

HOMEOSTASIS Mg

Magnesium merupakan salah satu kation esensial utama dalam kehidupan dan terlibat dalam reaksi enzimatik untuk sintesis protein; Mg juga berperan mempertahankan potensial listrik membran sel, dalam pembentukan ATP; proses sintesis dan replikasi asam ribonukleat - asam deoksiribonukleat secara absolut memerlukan Mg.^{2,15} Pengetahuan mekanisme homeostatis untuk mempertahankan konsentrasi Mg di serum sangat terbatas; faktor utama regulasi keseimbangan Mg adalah absorpsi gastrointestinal dan ekskresi oleh ginjal. Pengetahuan tentang kontrol hormonal juga terbatas, beberapa penelitian menyatakan parathyrin berpengaruh terhadap homeostasis Mg; defisiensi Mg merupakan efek dari terganggunya sintesis atau pelepasan parathyrin. Pada hipomagnesemia terjadi peningkatan konsentrasi parathyrin imunoreaktif serum setelah pemberian Mg.

Magnesium mungkin menurunkan neutrofil yang berhubungan dengan respons inflamasi pada asma dan juga menstabilkan membran sel *mast* serta menghambat ion kalsium sebagai antagonis kompetitif.² Mekanisme bronkodilatasi tidak diketahui, mungkin dengan menghambat kanal kalsium otot polos jalan napas serta menghalangi mediasi kalsium pada kontraksi otot. Magnesium juga menurunkan pelepasan asetilkolin pada *neuromuscular junction* setelah stimulasi parasimpatis.^{8,17}

Mg dalam tubuh manusia kurang lebih 0,33 mg/kg (1,32 mmol/kg), atau untuk dewasa rerata 24 gram. Orang dewasa sehat memerlukan 200-350 mg/hari. Sebagian besar (99%) di dalam ruang intraselular, kurang lebih dua pertiga terdapat di

tulang dan sisanya terdapat di otot dan jaringan lunak seperti di otot jantung, otot rangka dan hati.⁸ Magnesium serum seperitiganya terikat dengan albumin, duapertiga dalam bentuk *ultra-filtrable* yang terdiri dari 80% dalam bentuk ion bebas, 20% berbentuk ikatan kompleks dengan fosfat, sitrat dan lain-lain.¹⁷ Berbeda dengan kalsium, homeostasis Mg tergantung asupan diet. Sistem regulasi Mg pada fungsi mobilisasi tulang dan sirkulasi tidak diketahui. Beberapa faktor yang menyebabkan berubahnya rasio Mg intraseluler dan ekstra-seluler antara lain asidosis dan iskemi, dan stimulasi reseptor alfa dan beta yang menyebabkan Mg keluar dari sel. Pada perawatan di ICU dapat terjadi pergeseran akut Mg di dalam sel, seperti pada sindrom *refeeding*, penggunaan insulin, infus glukosa dan asam amino.⁸ Sejumlah 65% pasien di unit perawatan intensif menderita hipomagnesemia.

Kadar Mg dalam tubuh diatur oleh ginjal dan saluran pencernaan serta menggambarkan keterlibatan metabolisme kalsium, kalium dan natrium. Kadar Mg intraseluler dapat rendah walaupun kadar Mg ekstraseluler normal.⁵ Hipomagnesemia ringan tidak menyebabkan kelainan patofisiologi yang bermakna, jika berat akan tampak eksitabilitas neuromuskuler seperti tremor, *twitching*, *seizures*, tetani dan kelelahan otot termasuk otot pernapasan.¹⁹

ABSORPSI DAN ELIMINASI

Absorpsi Mg dilakukan di usus halus; yang diserap kurang lebih 24%-76%, dilakukan secara aktif mirip dengan sistem transpor Ca; pada pemberian Mg kadar rendah akan terjadi peningkatan absorpsi Ca. Ekskresi dilakukan di ginjal, kurang lebih 120-140 mg/24 jam pada orang dengan diet normal dan dalam keadaan tertentu ginjal dapat mensekresi sampai dengan 5000 mg/24 jam tergantung konsentrasi Mg plasma.¹⁷ Ginjal merupakan regulator utama konsentrasi serum dan kandungan total Mg tubuh. Magnesium difiltrasi oleh glomerulus dan direabsorpsi di tubulus, 60-75% di tubulus asendens. Hipomagnesemia dapat hanya sementara, mungkin disebabkan karena migrasi dari ekstraseluler ke intraseluler akibat turunnya konsentrasi ion Mg intraseluler.²⁷

Sumber Mg dari berbagai jenis makanan dapat dilihat pada **tabel 2**.

Tabel 2. Sumber diet Mg

Sumber makanan	Magnesium mg/100g
Kacang-kacangan	200
Sereal belum diproses	66
Kacang polong	20
Sayuran	14
Produk susu	15
Air minum	30-90 (mg/liter)
Daging	14-30

Dikutip dari (25)

HIPOMAGNESEMIA

Beberapa pendapat tentang terjadinya hipomagnesemia antara lain:

- Belum dapat dijelaskan tetapi sebagian dikeluarkan oleh urin.
- Penggunaan obat, misal agonis β , steroid, dan metilsantin.
- Asupan yang rendah atau hilangnya Mg karena proses

memasak.^{20,21}

Faktor-faktor yang berpengaruh pada reabsorpsi Mg dalam tubuh dapat dilihat pada **tabel 1**.

Tabel 1. Etiologi defisiensi magnesium

	Renal
Obat-obatan	Diuretik, digoksin, amfoterisin-B, aminoglikosid, cisplatin, siklosporin, albuterol dan agonis beta, diuretik <i>loop</i> dan tiazid, pentamidin, agen osmotik, alkohol, diabetes
Gastrointestinal	Diare, emesis, penghisapan nasogastrik, <i>short bowel syndrome</i> , <i>malabsorption syndrome</i> , pankreatitis
Pergeseran intraseluler akut	<i>Refeeding syndrome</i> , infus glukosa, infus asam amino, insulin, katekolamin, asidosis metabolik
Lain-lain	Malnutrisi, nutrisi parenteral total, depleksi fosfor, alkohol, <i>hungry bone syndrome</i> , darah sitrat, hipotiroid, hiperkalsemia, <i>cardiopulmonary bypass</i> , ekspansi volume intravaskuler, hipoalbuminemia

Dikutip dari (20)

PEMAKAIAN MAGNESIUM PADA ASMA

Tradelenberg pertama kali memperkenalkan bahwa Mg mempunyai potensi sebagai bronkodilator dan tahun 1912 telah dicobakan pada sapi. Rosselo dkk. melaporkan pemberian Mg pada manusia penderita asma diharapkan dapat mengurangi gejala stridor dan dispnea. Penelitian selanjutnya menggunakan Mg pada pasien asma serangan ringan, sedang sampai berat dengan cara yang bervariasi dari intravena sampai dengan nebulasi. Fantidis dkk (1995) pertama kali melaporkan kadar Mg yang rendah di polimorfonuklear (PMN) pasien asma dibandingkan dengan kontrol.³ Selain itu magnesium menyebabkan perubahan kapasitas volume paksa dan atau volume ekspirasi paksa detik pertama.⁴

Studi *cross sectional* memperlihatkan hubungan antara asupan rendah magnesium (Mg) dengan asma, dan pada pasien asma didapatkan kadar Mg intraseluler rendah.²

Magnesium merupakan obat standar untuk preeklamsi dan dianjurkan juga untuk berbagai masalah medis seperti aritmi jantung sampai migren. Pertama kali digunakan untuk pengobatan asma tahun 1936 pada pasien rawat inap dengan asma berat yang tidak responsif dengan pengobatan standar masa itu seperti beladona (atropin) dan epinefrin.⁵ Hipomagnesemia pada penderita asma dan penderita asma kronik berhubungan dengan peningkatan perawatan di rumah sakit; asupan Mg yang rendah mungkin berperan dalam etiologi asma serta kejadian sekunder akibat penggunaan obat asma sendiri seperti agonis beta, steroid dan xantin.⁶ Beberapa penelitian membuktikan bahwa pemberian MgSO₄ iv. pada pasien asma yang tidak memberikan respons adekuat terhadap agonis beta, menghasilkan perbaikan bermakna.⁷

Pasien dengan serangan asma akut sedang sampai berat yang tidak responsif dengan pengobatan standar, membutuhkan tambahan pengobatan, seperti Mg. Picado dkk dengan memberikan Mg peroral harian mendapatkan hasil tidak berbeda antara subyek sehat dengan pasien asma⁹ sedangkan McKeever dkk (1991) menyatakan ada hubungan kuat antara

Mg dengan fungsi paru dan hiperresponsivitas saluran napas; pada tahun 2000 kembali ditemukan hubungan positif antara asupan magnesium dan fungsi paru.¹⁰ Ciaralo dkk menggunakan dosis 25 mg/kgbb. MgSO₄ pada anak yang tidak responsif terhadap agonis β₂ dan menghasilkan perbaikan bermakna.⁹ Studi nutrisi *cross sectional* memperlihatkan hubungan antara asupan diet Mg dengan fungsi paru dan reaktivitas bronkus.

Pemberian MgSO₄ iv. pada pasien asma menyebabkan bronkodilatasi.¹¹ Ada sembilan percobaan dari tahun 1989 sampai 1997. Empat percobaan menyatakan secara statistik tidak bermakna dan lima percobaan melaporkan perbaikan bermakna; kesembilan percobaan ini melibatkan 859 pasien dengan hasil perkiraan target yang positif dan tidak ada efek samping yang berat.¹²

Magnesium bernomor atom 12 dan massa atom 24,32 Da merupakan kation ke 4 terbanyak dalam tubuh manusia dan ke 2 terbanyak di cairan ekstraseluler.¹⁶

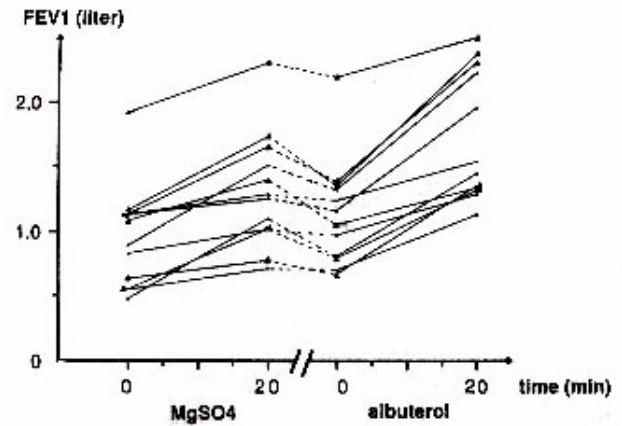
Mg menyebabkan relaksasi sel otot polos, sedangkan hipomagnesemia akan menyebabkan kontraksi otot polos. Pemberian parenteral pada penderita asma serangan akut menghasilkan bronkodilatasi.^{2,3}

Magnesium untuk terapi asma bukan suatu yang baru; efek relaksan Mg pada otot polos telah diperlihatkan pada trakea hewan percobaan yang diberi histamin (Hirota dkk).⁸

Skobeloff dkk memperlihatkan perbaikan bermakna arus puncak ekspirasi dan menurunkan angka perawatan pada 38 pasien dengan eksaserbasi sedang sampai berat setelah pemberian 1,2 g MgSO₄ pasca terapi agonis β₂ dengan *nebulizer*. Bloch dkk. melaporkan peningkatan bermakna VEP₁ pada menit ke 120 dan 240 dan perawatan di rumah sakit yang singkat (kurang lebih 33% dibanding 78%) pada penderita di unit gawat darurat dengan pemberian 2 g iv. sebagai terapi tambahan; sedangkan Mills dkk melaporkan tambahan MgSO₄ menghasilkan perbaikan bermakna pada pasien *weaning* dari ventilator mekanik setelah agonis β₂, steroid dan teofilin hanya memberikan perbaikan minimal.¹³

Efek langsung yang dikeluhkan pada pemberian Mg iv. adalah rasa panas dan tidak nyaman pada 3 dari 10 orang, tekanan darah turun dari 144/94 mmHg menjadi 102/85 mm-Hg, serta rasa lelah pada 1 dari 10 orang; setelah berbaring 5 menit hipotensi dan rasa lelah menghilang.¹⁴

Percobaan Noppen M dkk.²⁰ memperlihatkan peran MgSO₄ dalam pengobatan asma. Perubahan VEP₁ selama infus MgSO₄ dan inhalasi albuterol secara berurutan dapat dilihat perbandingannya di **Gambar 1**. Infus MgSO₄ sebelum inhalasi albuterol meningkatkan bermakna nilai VEP₁, menunjukkan Mg meningkatkan kerja agonis β₂ pada penderita asma. Pada pasien terjadi perbaikan: sesak dan mengi berkurang. Tiga puluh menit setelah infus MgSO₄ terjadi penurunan VEP₁ pada seluruh pasien tetapi tidak mencapai nilai basal saat sebelum pemberian MgSO₄. Inhalasi albuterol 30 menit setelah selesai infus MgSO₄ menyebabkan peningkatan bermakna VEP₁ pada seluruh pasien, peningkatan ini lebih tinggi lagi bila dilihat setelah pemberian MgSO₄.²⁰



Gambar 1. Perubahan VEP₁ selama infus MgSO₄ dan dilanjutkan pemberian inhalasi albuterol

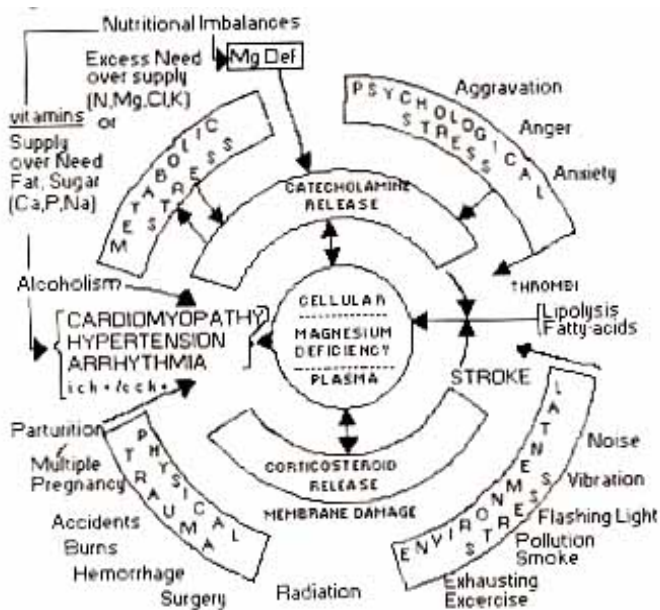
Dikutip dari (20)

MEKANISME INTERAKSI STRES, HORMON STRES DENGAN MAGNESIUM

Aktivasi sistem simpatis oleh stimulasi sensoris atau emosi seperti nyeri, lapar, rasa takut dan kemarahan meningkatkan ekskresi epinefrin dalam urin; dalam keadaan geram/marah, agresif akan dilepaskan terutama norepinefrin. Jantung juga mensintesis, menyimpan serta melepaskan norepinefrin. Isolasi atau keributan, latihan yang berlebihan, lingkungan yang dingin atau panas, bising, cahaya lampu, syok listrik, stimuli karena ansietas termasuk frustrasi, mendengar hal yang tidak menyenangkan akan menyebabkan peningkatan sekresi katekolamin oleh medula adrenal, saraf dan ganglia.²² **Gambar 2** memperlihatkan mekanisme interaksi berbagai keadaan terhadap Mg karena stres psikologis, stres metabolis, trauma fisis dan stres lingkungan.

Hipomagnesemia terjadi pada pasien dengan kadar katekolamin darah yang tinggi; pemberian epinefrin pada sukarrelawan dengan atau tanpa penghambat Ca sebelumnya akan menghasilkan Mg dan K serum yang rendah; pemberian epinefrin atau/dan terapi salbutamol menurunkan kadar Mg plasma pada subyek normal. Infus MgSO₄ menghambat lepasnya katekolamin pada stres intubasi trakea dan pada atlet didapatkan kadar Mg meningkat dalam sel darah merah. Pemberian suplemen Mg akan menurunkan ekskresi kortikosteroid. Aktivitas glukokortikoid dan mineralokortikoid menyebabkan keseimbangan Mg negatif dan mempengaruhi penyerapan Mg di usus halus.²²

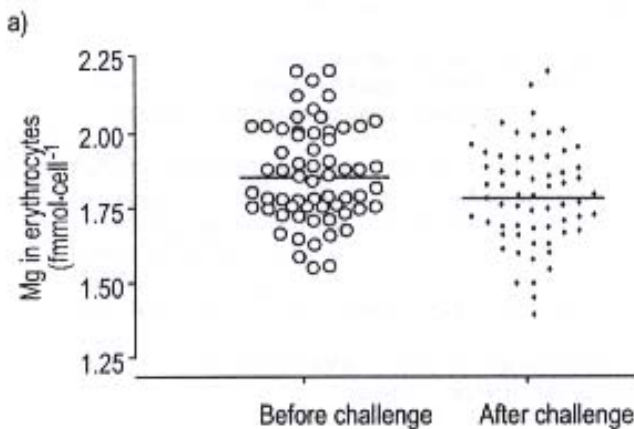
Penggunaan diuretik menyebabkan keluarnya Mg melalui urin dan menipisnya simpanan Mg total dan regional tubuh.^{23,24} Inhalasi histamin menurunkan kadar Mg eritrosit (**gambar 3**), sedangkan Mg plasma tidak terpengaruh (kadar Mg plasma hanya 1%). Induksi histamin menurunkan kadar Mg dan tidak berhubungan dengan derajat hipereaktivitas bronkus. Peneliti lain berasumsi ketika terjadi bronkokonstriksi selama uji provokasi histamin, radikal bebas seperti hidrogen peroksida



Gambar 2. Berbagai keadaan yang menyebabkan defisiensi Mg dalam tubuh.

Dikutip dari (22)

(H₂O₂) dapat terlepas melalui *direct action* histamin terhadap reaksi enzimatik dan sel inflamasi atau *indirect action* melalui aktivasi *C-fibres* dan takikinin. H₂O₂ dapat melakukan aksi *indirect trigger* terhadap eritrosit (penghancuran Na⁺/Mg²⁺ ATPase antiport) menyebabkan keluarnya Mg.^{25,26}



Gambar 3. Konsentrasi Mg dalam eritrosit, sebelum dan setelah provokasi histamin. (1,84 fmol cell⁻¹ menjadi 1,78 fmol cell⁻¹)

Dikutip dari (25)

Asma akut berhubungan dengan kadar Mg eritrosit yang rendah, sedangkan konsentrasi Mg plasma tidak berubah. Eleftherios dkk.²⁶ mengatakan ketika terjadi bronkokonstriksi Mg keluar dari ruang intrasel dan secara alamiah mengatur *calcium-channel blocker* untuk selanjutnya menyebabkan relaksasi otot polos saluran napas. Mekanisme pasti bronko-

dilatasi yang diinduksi Mg belum diketahui²⁰. Agonis beta 2 (albuterol) dosis terapeutik dapat menurunkan konsentrasi Mg secara bermakna, mungkin disebabkan *beta adrenergic-induced intracellular shift of Mg*. Menormalkan konsentrasi Mg serum dan intraselular dapat dipertimbangkan sebelum pengobatan asma.

Dalam sistem neuromuskular, Mg secara langsung bersifat depresan otot rangka. Penambahan Mg akan menyebabkan penurunan lepasnya asetilkolin oleh impuls saraf, menurunkan sensitivitas *motor end-plate* terhadap asetilkolin serta menurunkan amplitudo potensial *motor end-plate*. Magnesium pada fungsi neuromuskular bersifat antagonis terhadap Ca. Konsentrasi Mg yang rendah pada cairan ekstraselular menyebabkan peningkatan asetilkolin dan meningkatkan perangsangan otot menyebabkan tetani.²⁷

KESIMPULAN

- Magnesium merupakan elektrolit esensial karena terlibat pada kurang lebih 300 reaksi enzimatik.
- Magnesium terutama terdapat di intraselular (terutama tulang); hanya sedikit di ekstraseluler.
- Berperan pada otot polos bronkus yang mempunyai sifat relaksan, berkompetisi dengan kalsium.
- Penderita asma diduga memiliki kadar Mg intraselular rendah yang diperberat dengan penggunaan obat-obat asma.
- Magnesium sulfat dapat dipakai sebagai terapi tambahan pada asma akut sedang sampai berat, yang tidak responsif dengan terapi standar.

KEPUSTAKAAN

1. Mangunegoro H. Respirologi kini dan mendatang. Pros Temu Ilmiah Respirologi 2001. Solo 24-25 Maret 2001. 1-17.
2. Burney PGJ. Epidemiology. In: Asthma. 4th ed. New York, Oxford: University Press Inc., 2000. 197-217.
3. Fantidis P. Magnesium deficiency in bronchial asthma. Asthma and the influence of magnesium. Available from <http://www.Asthmaworld.org/mag.htm>. Accessed 21/05/2002.
4. Bernstein WK, Khastgir T, Khastgir A et al. Lack of effectiveness of magnesium in chronic stable asthma. Arch Intern Med 1995; 155:271-6.
5. Silvermen R. The pathobiology of asthma: implications for treatment. Clin Chest Med, 2000; 21: 361-79.
6. Alamaodi OSB. Hypomagnesemia in chronic, stable asthmatics: prevalence correlation with severity and hospitalization. Eur Respir J, 2000; 16: 427-31.
7. Scarfone RJ, Loiselle JM, Joffe MD, et al. A randomized trial of magnesium in the emergency department treatment of children with asthma. Ann Emerg Med, 2000; 36: 572-8.
8. Murray PT, Corbrige T. Pharmacotherapy of acute asthma. In: Hall JB, Corbrige TC, Rodrigo C, Rodrigo GJ eds. Acute asthma assessment and management. Singapore : McGraw-Hill, 2000; 139-53.
9. Picado C, Deulfe R, Agusti M, Mullol J, Quinto L, Torra M. Dietary micronutrient / antioxydants and their relationship with bronchial asthma severity. Allergy 2001; 56: 43-9.
10. McKeever TM, Scrivener S, Broadfield E, Jones Z, Britton J, Lewis SA. Prospective study of diet and decline in lung function in a general population. Am J Respir Crit Care Med, 2002; 165: 1299-303.
11. Fogarty A, Britton J. Nutritional issues and asthma. Curr Opin Pulm Med, 2000; 6: 86-9.
12. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA. Intravenous magnesium sulfate treatment for acute asthma in the emergency department: a systematic review of the literature. Ann Emerg Med, 2000; 36: 181-90.

13. Alter HJ, Koepsell TD, Hilty WM. Intravenous magnesium as an adjuvant in acute bronchospasm: A meta analysis. *Ann Emerg Med*, 2000; 36: 191-7.
 14. Emelyanov A, Fedosev G, Barnes PJ. Reduced intracellular magnesium concentrations in asthmatic patients. *Eur Respir J*. 1999; 13: 38-40.
 15. Cydulka R, Jarvis HJ. New medication for asthma. *Emerg Med Clin North Am*, 2000; 18: 789-801.
 16. Britton J, Pavord I, Richards K, Wisniewski A, Knox A, Lewis S et al. Dietary magnesium, lung function, wheezing, and airway hyperactivity. *Lancet* 1994; 344: 357-62.
 17. Elin Rj. Assessment of magnesium status. *Clin Chem*, 1987; 33: 1965-70.
 18. Manaker S, Tietze KJ, Wittbrodt ET. Pulmonary pharmacotherapy. In Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Robert M, eds. *Pulmonary diseases and disorders 3rd ed.* New York: McGraw-Hill, 2001, 2648-9.
 19. Rodenberger CH, Ziyadeh F. Electrolyte disorders. In. Lanken P, Hanson CW, Manaker S. eds. *The intensive care unit manual*. Philadelphia: WB Saunders Co, 2001; 415-33.
 20. Noppen M, Vanmaele L, Impens N, Schandevyl W. Bronchodilating effect of intravenous magnesium sulfate in acute severe bronchial asthma. *Chest*, 1990; 97: 373-6.
 21. Dacey MJ. Endocrine and metabolic dysfunction syndromes in the critically ill: hypomagnesium disorders. *Crit Care Clin*, 2001; 17: 155-73.
 22. Okayama H, Aikawa T, Okayama M, Sasaki H, Suetsugu M, Takashima T. Bronchodilating effect of intravenous magnesium sulfate in bronchial asthma. *JAMA*, 1987; 1076-8.
 23. Seelig M. Consequences of magnesium deficiency on the enhancement of stress reactions; preventive and therapeutic implications. *Am J Nutrition*, 1994; 13: 429-46.
 24. Ralston MA, Murnane MR, Kelley RE, Altschuld RA, Unerferth DV, Leier CV. Magnesium content of serum, circulating mononuclear cells, skeletal muscle and myocardium in congestive heart failure. *Circulation* 1989; 80: 573-80.
 25. Zervast E, Lokides S, Papatheodorou G, Psathakis K, Tsindiris K, Panagou P et al. Magnesium level in plasma and erythrocytes before and after histamine challenge. *Eur Respir J*, 2000; 16: 621-5.
 26. Zervast E, Papatheodorou G, Psathakis K, Panagou P, Georgatou N, Loukides S. Reduced intracellular Mg concentration in patient with acute asthma. *Chest*, 2003; 123: 113-8.
 27. Reinhart RA. Magnesium metabolism. *Arch Intern Med*, 1988; 2415-20.
-