

Uji Validasi Sistem Skor MSOFA dan Kadar Magnesium Total sebagai Prediktor Mortalitas pada Pasien Penyakit Kritis

Anggraini Permatasari¹, Ceva W Pitoyo², Dita Aditiansih³, Cleopas M Rumende²

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

²Divisi Pulmonologi dan Perawatan Penyakit Kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

³Departemen Anestesi dan Terapi Intensif FKUI/RSCM

ABSTRACT

Background: Critically ill patients are increasing in number with high mortality rates. Prediction model with a good performance is needed to predict their mortalities. Modified Sequential Organ Failure Assessment (MSOFA) is one of the scoring systems which can predict 28 days mortality. It has shown many good results abroad, however it still need to be validated in Indonesia. In order to improve its performance, total serum magnesium is considered too be use as an added variable.

Objective: To evaluate the performance of MSOFA and the value of added magnesium level as predictor of mortality in critically ill patient.

Methods: This is a prospective cohort study. Medical data which consist of physical examination, Glasgow Coma Scale, peripheral oxygen saturation measurement, creatinine and magnesium serum level were obtained from subjects who were admitted to Intensive Care Unit of Cipto Mangunkusumo Hospital during April to July 2013. Subjects were assessed for outcome after 28 days of admission. Calibration performance was evaluated with calibration plot and Hosmer-Lemeshow test. Discrimination value was measured with area under the curve (AUC). Performance of MSOFA and magnesium value were appraised with ROC curve.

Results: A total of 150 critically ill patients was submitted for this study with 33,3% mortality rate. Calibration plot of MSOFA showed $r = 0,7$ and Hosmer-Lemeshow test showed $p = 0,08$. Discrimination value was shown by ROC curve with AUC 0,83 (CI 95% 0,76-0,90). With a cut-off value of 1,85 mEq/L, magnesium has shown optimal sensitivity and specificity, 38% and 48% respectively. However, AUC curve do not change after magnesium variable was added.

Conclusion: MSOFA has shown a good calibration and discrimination performance in Indonesian people. Magnesium blood level has no added value to MSOFA for predicting mortality in critically ill patients.

Key words: Validation, Modified Sequential Organ Failure Assessment, total serum magnesium, mortality predictor, critically ill patients.

ABSTRAK

Latar Belakang: Jumlah pasien penyakit kritis dengan mortalitas yang tinggi semakin meningkat. Kondisi itu menandakan perlunya model prediksi mortalitas yang memiliki performa baik. Skor MSOFA adalah salah satu sistem skor yang dapat memprediksi mortalitas pasien dalam 28 hari. Walaupun validasi skor MSOFA menunjukkan hasil yang baik di berbagai negara, masih perlu untuk dilakukan uji validasi di Indonesia. Kadar magnesium darah merupakan salah satu parameter yang dapat dipertimbangkan penggunaannya sebagai variabel tambahan pada skor MSOFA guna meningkatkan ketepatan prediksi mortalitas.

Tujuan: Mengevaluasi performa skor MSOFA dan mengetahui nilai tambah kadar magnesium serum sebagai prediktor kematian pada pasien penyakit kritis.

Metode: Studi kohort prospektif dilakukan pada pasien penyakit kritis medis yang dirawat di Unit Perawatan Intensif Rumah Sakit Umum Pusat Rujukan Nasional Cipto Mangunkusumo (UPI RSUPNCM) pada periode April-Juli 2013. Hasil pemeriksaan fisik, *Glasgow Coma Scale*, saturasi oksigen perifer, kadar serum kreatinin dan magnesium dinilai saat pasien masuk. Keluaran dinilai saat pasien mencapai hari ke-28 setelah hari perawatan pertama. Performa kalibrasi dinilai dengan plot kalibrasi dan uji Hosmer-Lemeshow. Performa diskriminasi diukur dengan *area under the curve* (AUC). Kemampuan prediksi skor MSOFA bersama nilai tambah magnesium ditentukan dengan ROC dari nilai *predicted probability* terhadap mortalitas.

Hasil: Sebanyak 150 pasien diikutsertakan dalam penelitian dengan angka mortalitas 33,3%. Plot kalibrasi MSOFA menunjukkan koefisien korelasi $r = 0,7$ dan uji Hosmer-Lemeshow menghasilkan $p = 0,08$. Performa diskriminasi mendapatkan nilai AUC 0,83 (IK 95% 0,76-0,90). Nilai *cut-off* magnesium 1,85 mEq/L ditemukan memberikan nilai sensitivitas dan spesifisitas optimal, yaitu masing-masing 38% dan 48%. Akan tetapi, tidak ditemukan peningkatan nilai AUC setelah penambahan variabel magnesium.

Korespondensi:

Dr. Anggraini Permata Sari

Email:

anggrainipz@gmail.com

Indonesian Journal of

CHEST

Critical and Emergency Medicine

Vol. 2, No. 3
Jul - Sept 2015

Kesimpulan: MSOFA menunjukkan performa kalibrasi dan diskriminasi yang baik di orang Indonesia. Kadar magnesium darah ditemukan tidak memiliki nilai tambah terhadap MSOFA dalam memprediksi mortalitas pasien penyakit kritis.

Kata kunci: Validasi, sistem skor MSOFA, kadar magnesium, prediktor mortalitas, pasien penyakit kritis.

PENDAHULUAN

Jumlah pasien yang dirawat di UPI meningkat dari waktu ke waktu dengan angka mortalitas yang tinggi. Di Amerika Serikat, jumlah pasien UPI pada periode 1988-1989 adalah 17.440 dan menjadi 102.225 pasien pada periode 2010-2012.¹ Jumlah pasien rawat UPI di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional

Cipto Mangunkusumo (RSUPNKM) dalam kurun waktu 2010 sampai 2012 adalah 3.774 pasien, dengan angka mortalitas 46-68% di *High Care Unit* (HCU).²

Sampai saat ini, sepsis masih merupakan penyebab kematian tertinggi dibandingkan penyakit lain pada pasien kritis.³ Angka mortalitas pasien penyakit kritis yang tinggi menyebabkan perlunya mencari cara yang lebih mudah dan efektif untuk memprediksi mortalitas. Kondisi tersebut memicu mulai dikembangkan beberapa sistem skor yang dapat memprediksi kematian pada pasien penyakit kritis. Sistem skor yang sering digunakan pada pasien penyakit kritis adalah *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II), *Logistic Organ Dysfunction System* (LODS), *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS), dan *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA). Skor APACHE II digunakan sebagai prediktor mortalitas berdasarkan tingkat keparahan penyakit secara umum. Sedangkan, LODS, MODS, dan SOFA digunakan sebagai prediktor mortalitas dalam 28 hari berdasarkan tingkat keparahan kegagalan organ.⁴

Karena banyaknya UPI yang tidak memeriksakan darah lengkap ketika perawatan awal atau karena ketidaktersediaan fasilitas, akhirnya dibuat modifikasi terhadap SOFA sehingga prediksi mortalitas tetap bisa dilakukan. Modifikasi SOFA ini disebut *Modified Sequential Organ Failure Assessment* (MSOFA). Modifikasi skor ini dilakukan pada variabel trombosit yang dihilangkan dari sistem skor dan penekanan pada pemeriksaan fisik untuk menggantikan beberapa pemeriksaan laboratorium. Penelitian Grissom dkk. (2010) melakukan validasi skor MSOFA untuk menggantikan skor SOFA dan mendapat hasil bahwa MSOFA memiliki kemampuan yang sama dengan SOFA sebagai prediktor mortalitas pada pasien penyakit kritis.⁵ Halim dkk. (2008) dari Rumah Sakit Hasan

Sadikin Bandung juga membuktikan bahwa SOFA dan MSOFA lebih baik dari APACHE II, serta memiliki kemampuan yang sama sebagai prediktor mortalitas pasien penyakit kritis pada pasien pascabedah.⁶ Sampai saat ini, validasi MSOFA pada populasi pasien penyakit kritis di Indonesia belum pernah dilakukan. Hal itu mendorong perlu dilakukannya validasi MSOFA terhadap pasien penyakit kritis yang dirawat di UPI RSUPNKM.

Dengan *area under the curve* (AUC) yang berkisar 73% pada sistem skor MSOFA,⁶ diperkirakan masih ada sekitar 27% pasien penyakit kritis yang dinilai secara tidak tepat. Oleh karena itu, dipikirkan untuk mencari parameter lain di luar sistem skor agar ketepatan prediksi mortalitas pada pasien dengan penyakit kritis dapat ditingkatkan. Beberapa tahun terakhir ini, kadar magnesium (Mg) total menjadi perhatian para klinisi yang merawat pasien dengan penyakit kritis. Magnesium merupakan kation intraseluler kedua terbanyak setelah kalium.⁷ Ion ini berperan dalam banyak fungsi fisiologis di dalam tubuh, antara lain berguna untuk sintesis asam nukleat dan protein, berperan sebagai kofaktor pada lebih dari 300 reaksi enzimatik, pemeliharaan eksitabilitas neuromuskular fungsi jantung, dan lain-lain.⁸

Beberapa waktu lalu, Mg disebut sebagai 'kation yang terlupakan' sampai akhirnya para dokter di *Academic Medical Center* Amsterdam mulai memberikan perhatian khusus terhadap Mg. Proporsi hipomagnesemia (60%) ditemukan tinggi pada pasien dengan penyakit kritis di UPI tersebut. Kejadian itu meningkatkan permintaan pemeriksaan kadar Mg darah di laboratorium sebanyak 30% dalam 8 tahun.⁹

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa hipomagnesemia lebih sering terjadi pada pasien yang memiliki kegagalan organ dan skor APACHE II yang lebih tinggi.^{10,11} Penelitian dari Salem dkk. menunjukkan bahwa hipomagnesemia menyebabkan kematian yang lebih tinggi dan suplementasi Mg dapat melindungi tubuh dari pengaruh endotoksin.¹² Penelitian Soliman dkk. menyatakan hipomagnesemia pada pasien penyakit kritis berhubungan dengan mortalitas dan skor SOFA yang lebih tinggi.¹³

Di Indonesia, belum ada penelitian mengenai validasi sistem skor MSOFA pada pasien penyakit kritis

kasus medis ataupun pengaruh parameter kadar Mg terhadap skor MSOFA untuk memprediksi mortalitas pada pasien dengan penyakit kritis. Oleh karena itu, akan dilakukan uji validasi sistem skor MSOFA pada kasus penyakit kritis medis dan diteliti pula pengaruh penambahan variabel kadar Mg dalam meningkatkan ketepatan prediksi mortalitas pada pasien dengan penyakit kritis medis.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi kohort prospektif berbasis riset prognostik yang dilakukan pada pasien penyakit kritis di UPI RSUPNCM selama bulan April-Juli 2013.

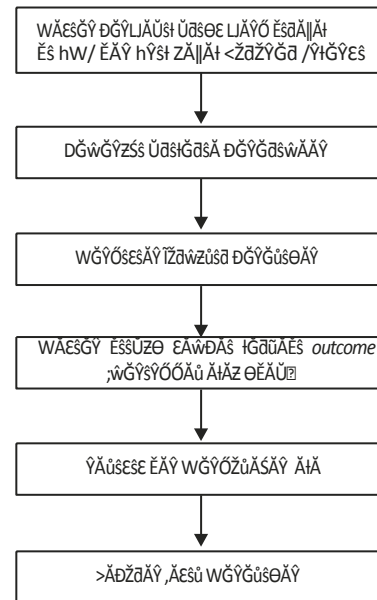
Subjek merupakan pasien berusia di atas 18 tahun dengan penyakit kritis yang dirawat di UPI (unit rawat intensif dewasa dan unit rawat koroner intensif) dan memenuhi kriteria inklusi penelitian ini. Sedangkan, pasien yang termasuk kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien yang menolak berpartisipasi dalam penelitian dan pasien rawat unit rawat koroner intensif atas indikasi *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI) elektif.

Pengolahan data penelitian dilakukan secara elektronik menggunakan perangkat SPSS (*Statistical Product and Service Solution*) versi 20.0. Kemampuan prediksi skor MSOFA bersama Mg ditentukan dengan ROC berdasarkan kedua variabel tersebut yang didapat

dari analisis multivariat regresi logistik. Secara umum, sistem skor dikatakan bermanfaat secara klinis jika $AUC \geq 0,90$ dan dinilai tidak bermanfaat secara klinis jika $AUC \leq 0,75$. Interval kepercayaan dengan batas bawah nilai $AUC > 0,5$ berarti kemampuan diskriminasi yang lebih baik bukanlah sekedar faktor peluang.

HASIL PENELITIAN

Selama kurun waktu penelitian yang dilakukan di UPI RSUPNCM dari bulan April 2013 sampai Juli 2013, didapatkan sebanyak 173 pasien memenuhi kriteria inklusi penelitian dari 286 pasien penyakit kritis medis. Namun demikian, 15 pasien pulang atas permintaan sendiri dan 8 pasien pindah perawatan ke rumah sakit lain sehingga hanya 150 pasien yang dapat digunakan sebagai subjek. Jumlah 150 sesuai dengan perhitungan jumlah sampel minimal.



Gambar 1. Alur Penelitian

Kelompok usia terbanyak pada penelitian ini adalah 40 sampai 60 tahun (47,3%). Dari hasil penelitian, diagnosis terbanyak adalah sepsis dan 82% mempunyai skor MSOFA 0 sampai 7. Mortalitas pasien penyakit kritis pada penelitian ini adalah 33,3%. Dari seluruh pasien yang memenuhi kriteria inklusi, pasien laki-laki mendominasi sebanyak 93 orang (62%). Selengkapny mengenai karakteristik demografi dan klinis subjek penelitian dapat dilihat di Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian (n=150)

Variabel	n (%)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	93 (62)
Perempuan	57 (38)
Kelompok Usia	
18-40 tahun	32 (21,3)
40-60 tahun	71 (47,3)
Lebih dari 60 tahun	47 (31,3)
Sebaran Diagniosis	
Sepsis	77 (32,3)
Gangguan jantung	59 (24,7)
Diabetes melitus	42 (17,6)
Keganasan	40 (16,8)
Gagal nafas	31 (13)
Gangguan neurologis	23 (9,6)
Gangguan ginjal	20 (8,4)
Perdarahan saluran cerna	9 (3,7)
Sirosis	7 (2,9)
Lupus eritematosus sistemik	4 (1,6)
Talasemia	2 (0,8)
Tetanus	1 (0,4)
Skor MSOFA	
0-7	123 (82)
8-10	16 (10,7)
≥ 11	11 (7,3)
Mortalitas 28 hari	
Ya	50 (33,3)
Tidak	100 (66,7)

Melalui penggunaan skor MSOFA, dapat diketahui bahwa angka mortalitas 28 hari pasien penyakit kritis medis meningkat seiring dengan peningkatan MSOFA, baik pada kelompok *expected* maupun kelompok *observed*. Kalibrasi MSOFA kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Kalibrasi MSOFA pada Kelompok *Expected* dan *Observed*

Skor	Mortalitas		Skor	Mortalitas	
	<i>Observed</i>	<i>Expected</i>		<i>Observed</i>	<i>Expected</i>
0	4,2	8	8	85,7	63,5
1	11,1	11,2	9	66,7	71,6
2	10	15,5	10	75	78,6
3	26,7	21,1	11	0	84,2
4	11,1	28	12	60	88,6
5	66,7	36,1	13	100	91,8
6	80	45,1	14	100	94,2
7	58,3	36,1	15	100	95,9

Kemampuan prediksi kadar Mg darah terhadap mortalitas pasien penyakit kritis diteliti melalui rerata kadar Mg darah 1,81 mEq/L ($\pm$ SB 0,36). Prevalensi hipomagnesemia ditemukan 36%. Terdapat perbedaan rerata skor MSOFA pada pasien hipomagnesemia dan normomagnesemia (masing-masing 4,91 $\pm$ 4,19 dan 3,77 $\pm$ 3,52). Mortalitas pasien hipomagnesemia lebih tinggi dibandingkan dengan pasien normomagnesemia, masing-masing 52% dan 48%. Penurunan kadar Mg darah pada pasien penyakit kritis berbanding terbalik dengan meningkatnya skor MSOFA (Tabel 3).

Tabel 3. Rerata Kadar Mg Darah Berdasarkan Kategori Skor MSOFA

Magnesium (mEq/L)	MSOFA 0-7 (n = 123)	MSOFA 8-10 (n = 14)	MSOFA $\geq$ 11 (n = 13)
Median	1.85	1.81	1.68
	(0,67-2,5)	(1,18-2,65)	(1,35-2,59)

DISKUSI

Karakteristik Demografis dan Klinis

Pada penelitian ini, jenis kelamin laki-laki lebih banyak berpartisipasi dibanding perempuan (62%). Hasil serupa juga ditemukan di negara lain, yakni 64,6% di Austria (Januari 1997-Desember 2003) dan 56% di Brazil (2000).^{14,15} Berbeda dari tiga laporan penelitian sebelumnya, Safavi dkk. di rumah sakit Alzahra Iran tahun 2004 melaporkan populasi pasien penyakit kritis justru didominasi oleh pasien perempuan (53%).¹¹

Median usia pasien pada penelitian ini adalah 52,6 tahun dan sebagian besar pasien berusia antara 40 sampai 60 tahun (47,3%). Beberapa penelitian di negara lain menunjukkan rentang usia yang hampir sama, seperti penelitian yang dilakukan oleh Gray dkk.

di Edinburgh (56 tahun),¹⁶ Safavi dkk. di Iran (57,98 - 61,09 tahun),¹¹ Schwarz dkk. di New Jersey (64 tahun),¹⁷ dan Escuela dkk. di Spanyol (60,6 tahun).¹⁸

Sebagian besar alasan utama pasien masuk UPI adalah sepsis (48,7%) dan gangguan jantung (46,4%). Angka mortalitas pasien penyakit kritis pada penelitian ini adalah 33,3% dan terlihat pola kematian meningkat dari kurva kesintasan mulai hari ke-2 sampai hari ke-15 sejak dirawat di UPI. Dari 50 pasien yang meninggal, hanya 6 pasien yang meninggal di luar perawatan rumah sakit. Angka mortalitas pada penelitian ini hampir serupa dengan rerata angka mortalitas pasien penyakit kritis di berbagai pusat UPI dunia, yaitu sekitar 40%.¹⁴ Jika merujuk pada data registrasi pasien RSUPNCM tahun 2010-2012, angka mortalitas pasien di HCU Gedung A mencapai 46-68% dan angka mortalitas di UPI adalah 8-33%.² Angka mortalitas pada penelitian ini juga semakin meningkat seiring dengan peningkatan skor MSOFA (berturut-turut 24,4%, 68,8%, dan 81,8%).

Penelitian serupa dilakukan oleh Grissom dkk. (2010) di Utah. Validasi sistem skor MSOFA juga menunjukkan hasil yang hampir sama dalam aspek jumlah pasien per kelompok MSOFA (berturut-turut 81,4%, 14,6%, dan 4%) serta pola peningkatan mortalitas sesuai kategori kelompok skor MSOFA (berturut-turut 4%, 31%, dan 58%).⁵

Perbedaan angka mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian Grissom dkk. disebabkan karena perbedaan kelompok subjek penelitian. Penelitian ini hanya difokuskan pada pasien dengan masalah medis interna, sedangkan penelitian Grissom juga mengikutsertakan kelompok pasien bedah.

Sistem Skor MSOFA sebagai Prediktor Mortalitas

Performa kalibrasi sistem skor MSOFA pada penelitian ini cukup baik. Hasil uji Hosmer-Lemeshow adalah $p = 0,08$ dengan koefisien korelasi $r = 0,7$. Hasil serupa juga ditunjukkan oleh Grissom dkk. pada penelitiannya dengan $p = 0,33$.⁵ Namun, hasil berbeda dikemukakan oleh Halim, dkk. (2009) yang menyatakan performa kalibrasi MSOFA ternyata kurang baik dengan nilai $p \leq 0,001$.⁶ Perbedaan tersebut dapat disebabkan karena penelitian Grissom dkk. mencakup jumlah pasien yang lebih banyak, yakni 1.770 pasien. Sedangkan, penelitian Halim dkk. hanya mengikutsertakan 60 pasien paska laparotomi. Walaupun subjek penelitiannya mencakup kasus penyakit kritis medis interna dan bedah, jumlah

sampel itu lebih dapat merepresentasikan keadaan pasien kritis sehingga performa sistem skor MSOFA pun menunjukkan hasil yang baik.

Hubungan Kadar Mg Serum dengan Mortalitas

Penelitian ini menunjukkan bahwa kadar Mg menurun seiring peningkatan mortalitas pada pasien penyakit kritis. Hipomagnesemia dapat menyebabkan gangguan fungsi, terutama di jantung, mikrosirkulasi, sistem imun, serta sering berhubungan dengan gangguan elektrolit lain, seperti kalium dan kalsium. Di samping itu, Mg berperan sebagai kofaktor pada semua reaksi yang membutuhkan ATP. Ketika kadar Mg berkurang, fungsi kanal Na-K-ATPase akan terganggu dan menyebabkan terjadinya gelombang ektopik dan takiaritmia.¹⁹

Kemampuan Prediksi Mortalitas Kadar Mg Serum

Kemampuan prediksi kadar Mg total terhadap mortalitas dinilai dari kurva ROC dan nilai duga prediktif. Jika kadar Mg total pada kurva ROC berada di bawah angka 0,5, kemampuan kadar Mg total dalam memprediksi mortalitas pasien penyakit kritis dinilai buruk. Peneliti mendapatkan bahwa nilai *cut-off* 1,85 mEq/L memberikan nilai sensitivitas dan spesifisitas yang paling optimal, yaitu masing-masing 38% dan 48%. Hal itu berarti jika kadar Mg total <1,85 mEq/L dipilih sebagai *cut-off* perlunya pemberian terapi intensif, hanya 38% pasien penyakit kritis yang akan mengalami kematian dalam 28 hari. Namun, masih ada 39% (1-NDN) pasien penyakit kritis dengan kadar Mg total >1,85 MEq/L yang tidak mendapat terapi intensif dan akan mengalami kematian.

Nilai Tambah Kadar Mg Serum terhadap MSOFA

Dari hasil penelitian ini, didapatkan AUC 0,83 (IK 95% 0,76-0,90) menggunakan kurva ROC. Ketika ditambahkan variabel kadar Mg darah ke sistem skor MSOFA, tidak terjadi peningkatan nilai AUC dari kurva ROC. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa penambahan kadar Mg darah terhadap skor MSOFA tidak akan meningkatkan akurasi prediksi mortalitas dari pasien penyakit kritis.

KESIMPULAN

Penggunaan sistem skor MSOFA terbukti memiliki performa yang baik dalam memprediksi mortalitas dalam 28 hari pasien penyakit kritis yang

dirawat di UPI RSUPNCM. Sedangkan, penggunaan kadar Mg total ditemukan tidak memiliki kemampuan sebagai prediktor tunggal maupun nilai tambah terhadap sistem skor MSOFA guna memprediksi mortalitas pasien penyakit kritis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zimmerman JE, Kramer AA, Knaus WA. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Crit Care*. 2013; 17: R81.
2. Data Registrasi Pasien ICU Dewasa Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo 2010-2012. (Tidak dipublikasi)
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. Epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003; 348(16): 1546-54.
4. Vincent JL, Moreno R. Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Crit Care*. 2010; 14: 207.
5. Grissom CK, Brown SM, Kuttler KG, Boltax JP, Jones J, Jephson AR, dkk. A modified sequential organ failure assessment score for critical care triage. *Am Med Association*. 2010; 4(4): 277-84.
6. Halim DA, Murni TW, Redjeki IS. Comparison of APACHE II, SOFA, and Modified SOFA scores in predicting mortality in surgical patients in Intensive Care Unit at Dr. Hasan Sadikin General Hospital. *Crit Care & Shock*. 2009; 12: 157-69.
7. Seo JW, Park TJ. Magnesium metabolism. *Electrolyte Blood Pres*. 2008; 6: 86-95.
8. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev*. 2003; 24: 47-66.
9. Huijgen HJ, Soesan M, Sanders R, Mairuhu WM, Kesecioglu J, Sanders GT. Magnesium levels in critically ill patients, what should we measure. *Am J Clin Pathol*. 2000; 114: 688-95.
10. Limaye CS, Londhey VA, Nadkar MY, Borges NE. Hypomagnesemia in critically ill medical patients. *JAPI*. 2011; 59: 19-22.
11. Safavi MR, Honarmand A. Admission hypomagnesemia: impact on mortality or morbidity in critically ill patients. *MEJ Anesth*. 2007; 19(3): 645-60.
12. Salem M, Kasinski N, Munoz R, Chernow B. Progressive magnesium deficiency increases mortality from endotoxin challenge: protective effects of acute magnesium replacement therapy. *Crit Care Med*. 1995; 23: 108-18.
13. Soliman HM, Mercan D, Lobo SS, Melot C, Vincent JL. Development of ionized hypomagnesemia is associated with higher mortality rates. *Crit Care Med*. 2003; 31(4): 1082-7.
14. Mayr VD, Dunser MW, Greil V, Jochberger S, Luckner G, Ulmer H, dkk. Causes of death and determinants of outcome in critically ill patients. *Crit Care*. 2006; 10(6): 1-13.
15. Deheinzelin D, Negri EM, Tucci MR, Salem MZ, da Cruz VM, Oliveira RM, dkk. Hypomagnesemia in critically ill cancer patients: a prospective study of predictive factors. *Brazilian Journal of Med and Biol Res*. 2000; 33: 1443-8.
16. Gray A, Gill S, Airey M, Williams R. Descriptive epidemiology of adult critical care transfers from the emergency department. *Emerg Med J*. 2003; 20: 242-6.
17. Schwarz RE, Nevarez KZ. Hypomagnesemia after major abdominal operations in cancer patients: clinical implications. *Arch Med Res*. 2005; 36: 36-41.
18. Escuela MP, Guerra M, Añón JM, Martínez-Vizcaino V, Zapatero MD, García-Jalón A, dkk. Total and ionized serum magnesium in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2005; 31: 151-6.
19. Cowan JA. Structural and catalytic chemistry of magnesium-dependent enzymes. *Biometals*. 2002; 15(3): 225-35.

