

Pengaruh Hipomagnesemia Terhadap Mortalitas Pasien Anak di Ruang Rawat Intensif

Resa Gratya, Sri Martuti, Harsono Salimo

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta

Latar belakang. Magnesium merupakan kation intraselular kedua terbanyak setelah kalium. Pasien dengan penyakit kritis yang dirawat di ruang rawat intensif memiliki risiko tinggi terjadinya hipomagnesemia. Pasien dengan hipomagnesemia memiliki mortalitas yang tinggi.

Tujuan. Melakukan analisis pengaruh hipomagnesemia terhadap mortalitas pada pasien anak di ruang rawat intensif.

Metode. Penelitian bersifat kohort prospektif dilakukan pada bulan Mei hingga Juli 2016 di PICU dan HCU RS Dr. Moewardi Surakarta. Subjek berjumlah 40 anak diambil secara konsekuatif. Analisis statistik dilakukan dengan program SPSS 22.0 menggunakan uji *chi square* atau *Fisher* bila syarat uji *chi square* tidak terpenuhi, uji t independen bila sebaran data normal, atau uji Mann Whitney bila sebaran data tidak normal. Pengaruh faktor risiko dan mortalitas dianalisis dengan logistik regresi.

Hasil. Di antara 40 anak terdapat 21 orang laki-laki, 26 dengan penyakit non bedah dan 18 anak gizi baik. Kejadian hipomagnesemia terdapat pada 5 dan 1 anak di antaranya meninggal. Hipomagnesemia tidak berhubungan dengan mortalitas ($p=1,000$; OR 1,00; IK95% 0,096-10,408). Faktor risiko yang berhubungan dengan mortalitas adalah jenis penyakit non bedah. Jenis kelamin, usia, status nutrisi dan jenis penyakit tidak berhubungan dengan mortalitas.

Kesimpulan. Tidak terdapat pengaruh hipomagnesemia terhadap mortalitas. Faktor risiko yang berhubungan dengan mortalitas adalah jenis penyakit non bedah. **Sari Pediatri** 2016;18(4):308-13

Kata kunci: hipomagnesemia, mortalitas, PRISM III

The Effect of Hypomagnesemia to Mortality of Children in Intensive Care Unit

Resa Gratya, Sri Martuti, Harsono Salimo

Background. Magnesium is the second largest intracellular cation after potassium. Patients with critical illness in intensive care unit have a high risk of hypomagnesemia. Patient with hypomagnesemia has high incidence in mortality.

Objective. To analyze the effects between hypomagnesemia and mortality as well as the mortality risk factors in critically ill children.

Methods. Prospective cohort study was conducted between May and July 2016 at PICU and HCU Moewardi Hospital. Forty children were enrolled consecutively. Data were analyzed with SPSS 22.0 statistical analyzes chi square, logistic regression.

Results. Of the 40 children, 21 were girls, 26 children with non-surgical type of disease and 18 children were malnourished. Hypomagnesemia presented in 5 children and 1 of them passed away. The risk factors associated with mortality were: PRISM III score ≥ 8 , non surgical cases. Hypomagnesemia was not associated with mortality ($p = 1.000$; OR 1.00; 95% CI 0.096 to 10.408). Gender, age, nutritional status and type of disease were not associated with mortality.

Conclusion. Hypomagnesemia were not associated with mortality in critically ill children. Hypomagnesemia occurred in 12.5% of children and PRISM III scores ≥ 8 was a risk factor for mortality. **Sari Pediatri** 2016;18(4):308-13

Keywords: hypomagnesemia, mortality, PRISM III

Alamat korespondensi: Dr. Resa Gratya, Dr. Sri Martuti, Sp.A(K). Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta Email:renannesa@gmail.com

Magnesium merupakan kation intraselular kedua terbanyak setelah kalium, dan memegang peran penting dalam proses fisiologis metabolisme sel karena terlibat sebagai kofaktor pada 300 reaksi enzimatis dalam menjaga homeostasis sel. Pasien yang dirawat di ruang rawat intensif memiliki risiko yang tinggi terjadi hipomagnesemia.¹ Hal ini disebabkan oleh banyak faktor di antaranya adalah defisiensi asupan, penurunan absorpsi, obat-obatan, hormonal, kehilangan cairan dari saluran gastrointestinal dan ginjal.² Penelitian Haque dkk³ secara retrospektif pada 179 pasien melaporkan 44% pasien mengalami hipomagnesemia pada saat awal masuk *pediatric intensive care unit* (PICU).

Dampak dari hipomagnesemia meliputi multisistem di antaranya terhadap sistem saraf, kardiovaskular, metabolismik, elektrolit, imunologi, respirasi dan ekskresi ginjal. Hipomagnesemia menyebabkan infark serebral akut, aritmia, hiperglikemik, peningkatan respon inflamasi, dan bronkokonstriksi.² Penelitian lain pada pasien di ICU, hipomagnesemia menyebabkan mortalitas dan morbiditas yang lebih tinggi dibandingkan pasien dengan kadar magnesium normal.⁴

Mortalitas pasien yang dirawat di ruang rawat intensif dapat dipengaruhi oleh faktor lain selain hipomagnesemia, di antaranya, adalah status nutrisi, usia, skor *pediatric risk of mortality III* (PRISM III) dan jenis penyakit. Pasien dengan gizi kurang dan gizi buruk meningkatkan risiko mortalitas yang berhubungan dengan lama rawat dan respon terhadap penyakit. Pada kondisi malnutrisi terjadi peningkatan sitokin inflamasi seperti IL6 dan CRP. Kedua mediator tersebut dapat memicu hiperkatabolisme yang menyebabkan proteolisis.⁵ Usia berpengaruh terhadap mortalitas karena berhubungan dengan maturitas sistem imun. Pembentukan antibodi akan berkembang sesuai dengan usia.⁶ Pasien bayi memiliki mortalitas yang lebih tinggi.⁷ Siddiqui dkk⁸ melaporkan mortalitas meningkat pada anak usia kurang dari 5 tahun. Skor PRISM III merupakan sistem skoring untuk memprediksi mortalitas pasien di ruang rawat intensif. Penilaian skor PRISM III dilakukan pada 12 jam atau 24 jam pasien masuk di ruang rawat intensif.⁹ Pasien dengan nilai skor PRISM III ≥ 8 memiliki nilai mortalitas 3,5 kali dibandingkan dengan pasien yang memiliki nilai skor PRISM III < 8 .^{10,11} Pasien yang dirawat di ruang intensif terdiri dari pasien dengan berbagai macam penyakit. Penelitian Handayani dkk¹²

melaporkan pasien non bedah memiliki mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan pasien bedah.

Penelitian mengenai pengaruh hipomagnesemia terhadap mortalitas belum banyak dilakukan pada anak. Di samping itu, penelitian saat ini melaporkan hasil yang berbeda-beda. Berdasarkan latar belakang tersebut perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh hipomagnesemia terhadap mortalitas pada pasien anak yang dirawat di ruang intensif. Tujuan penelitian ini adalah untuk memprediksi pengaruh hipomagnesemia terhadap mortalitas pasien anak di ruang intensif.

Metode

Penelitian kohort prospektif berlangsung di PICU dan HCU anak Rumah Sakit dr. Moewardi Surakarta. Data diambil dari rekam medis pasien yang dirawat dari bulan Mei sampai dengan bulan Juli 2016. Subjek penelitian adalah semua pasien anak yang berusia 1 bulan- 18 tahun yang dirawat di PICU dan HCU anak. Data meliputi identitas pasien, nama, nomer rekam medis, usia, jenis kelamin, diagnosis, skor PRISM III, status nutrisi, jenis penyakit, dan nilai serum magnesium. Analisis statistik dilakukan dengan program SPSS 22.0 menggunakan uji *chi square* atau *Fisher* bila syarat uji *chi square* tidak terpenuhi, uji t independen bila sebaran data normal, atau uji Mann Whitney bila sebaran data tidak normal. Pengaruh faktor risiko dan mortalitas dianalisis dengan logistik regresi. Variabel independen dengan nilai $p < 0,05$ terhadap luaran mortalitas dianalisis menggunakan regresi logistik multivariat.

Hasil

Di antara 40 subjek yang dirawat di ruang intensif didapatkan 5 pasien dengan hipomagnesemia, semua laki-laki. Umur pasien subjek dengan hipomagnesemia rata-rata lebih tua dibandingkan subjek dengan normomagnesemia. Rata-rata skor PRISM III pasien hipomagnesemia lebih rendah dibandingkan rata-rata skor PRISM III pasien normomagnesemia. Seluruh pasien malnutrisi menderita hipomagnesemia. Semua pasien hipomagnesemia merupakan pasien non-bedah. Karakteristik subjek penelitian tertera pada Tabel 1.

Tidak ada perbedaan bermakna antara jenis kelamin, umur, dan status nutrisi terhadap mortalitas. Skor

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian berdasarkan luaran

Karakteristik	Luaran	
	Hipomagnesemia (n=5)	Normomagnesemia (n=35)
Jenis kelamin		
Perempuan	0	19
Laki-laki	5	16
Umur (Rerata ±SB)	6,40±5,60	4,74±5,37
Skor PRISM III (Rerata ±SB)	5,80±4,32	10,11±4,74
Status gizi		
Malnutrisi	5	13
Tidak	0	22
Jenis penyakit		
Bedah	0	14
Non-bedah	5	21

Keterangan: uji statistik yang dilakukan dengan menggunakan uji *Fisher Exact Test* karena terdapat kolom yang memiliki nilai *expected count* kurang dari 5. Data umur menggunakan *T test* karena memiliki distribusi data normal sedangkan Skor PRISM III menggunakan *Mann-Whitney U* karena memiliki distribusi data tidak normal.

Tabel 2. Analisis bivariat pengaruh jenis kelamin, umur, skor PRISM III, status gizi, dan jenis penyakit terhadap mortalitas

Karateristik	Luaran		Total	OR (IK95%)	P
	Hidup (n=32)	Meninggal (n=8)			
Jenis kelamin	perempuan	15	4	19	0,882
	laki-laki	17	4	21	(0,187-4,158)
Umur (tahun)	<5	19	6	25	0,487
	>5	13	2	15	(0,085-2,800)
Skor PRISM III	<8	16	1	17	7
	≥8	16	7	23	(0,770 -63,613)
Status gizi	Malnutrisi	13	5	18	0,411
	Tidak	19	3	22	(0,083-2,025)
Jenis penyakit	Bedah	14	0	14	-
	Non- bedah	18 (56,3%)	8 (100,0%)	26 (65,0%)	0,034*

Keterangan: uji statistik yang dilakukan dengan menggunakan uji *Fisher Exact Test* karena terdapat kolom yang memiliki nilai *expected count* kurang dari 5.

* p<0,05

Tabel 3. Analisis bivariat pengaruh hipomagnesemia terhadap mortalitas

Magnesium	Luaran		Total	OR (IK95%)	P
	Hidup	Meninggal			
Hipomagnesemia	4	1	5	1,000	(0,096-10,408)
Normomagnesemia	28	7	35	1,000	

PRISM III memiliki OR=7 dengan IK95% (0,770-63,613). Pada analisis bivariat didapatkan perbedaan bermakna antara pasien bedah dan non bedah terhadap mortalitas. Pengaruh jenis kelamin, umur, skor PRISM III, status gizi dan jenis penyakit terhadap mortalitas tertera pada Tabel 2. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara pasien hipomagnesemia dan normomagnesemia terhadap mortalitas OR=1,000, IK95% 0,096-10,408. Pengaruh hipomagnesemia terhadap mortalitas tertera pada Tabel 3.

Pembahasan

Kejadian hipomagnesemia pada penelitian kami 5 dari 40 subyek (12,5%). Kejadian hipomagnesemia pada pasien dengan penyakit kritis dari penelitian sebelumnya berkisar 20% sampai 70%. Penelitian ini serupa dengan laporan Verive dkk¹³ kejadian hipomagnesemia 11%, dan berbeda dengan penelitian Haque dkk³ 44%. Kejadian hipomagnesemia rendah kemungkinan disebabkan oleh waktu pengambilan sampel. Pada penelitian Huijen dkk,¹⁴ Mousavi dkk,⁵ Guerin dkk,¹⁶ Deheinzelin dkk¹⁷ pemeriksaan magnesium dilakukan 24 jam awal masuk. Penelitian yang dilakukan Desmukh dkk¹⁸ pemeriksaan serum magnesium diperiksa serial 24 jam, 24-48 jam, 48-72 jam, didapatkan kejadian hipomagnesemia berturut-turut 24%, 50%, dan 64,8%.

Pada penelitian kami didapatkan kejadian hipomagnesemia seluruhnya dimiliki oleh subyek berjenis kelamin laki-laki. Penelitian ini sama seperti pada penelitian Haque dkk, Dabbagh dkk, dan Verive dkk, tetapi berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Schimatschek dkk²⁰ dan Singhi dkk²¹ Penelitian yang ada saat ini masih didapatkan perbedaan hasil penelitian mengenai kejadian hipomagnesemia dengan jenis kelamin.^{22,23} Pasien dengan hipomagnesemia memiliki umur rata-rata yang lebih tua dibandingkan normomagnesemia, sama seperti penelitian Haque dkk. Penelitian Munoz dkk²⁴ melaporkan pasien dengan hipomagnesemia memiliki rata-rata umur yang lebih muda dibandingkan normomagnesemia. Perbedaan ini dipengaruhi oleh kadar albumin, kompartemen cairan tubuh, dan pH tubuh bukan dari faktor usia.^{25,26}

Skor PRISM III rata-rata lebih rendah pada subyek dengan hipomagnesemia dibandingkan dengan normomagnesemia, serupa dengan penelitian Limaye dkk⁴ tetapi berbeda dengan Kumar dkk²⁷ dan

Munoz dkk.²⁴ Secara teori, mortalitas dan PRISM III pasien dengan hipomagnesemia lebih tinggi dibandingkan dengan normomagnesemia karena skor PRISM III yang tinggi menggambarkan mortalitas yang tinggi juga. Penelitian ini berbeda karena rata-rata pasien dengan hipomagnesemia tidak memiliki mortalitas yang tinggi. Kejadian hipomagnesemia pada penelitian kami 12,5% dan hanya 1 orang dengan hipomagnesemia yang meninggal. Pasien tersebut memiliki nilai skor PRISM III tinggi, yaitu ≥ 8 sehingga tidak dapat menggambarkan mortalitas pada pasien dengan hipomagnesemia. Semua pasien dengan malnutrisi mengalami hipomagnesemia. Kondisi hipomagnesemia berhubungan dengan malnutrisi dan mortalitas.²⁸ Hal ini sesuai dengan penelitian Karakelleoglu dkk²⁹ yang melaporkan pasien dengan malnutrisi memiliki serum magnesium yang rendah. Malnutrisi menyebabkan kadar magnesium di dalam tubuh berkurang.¹⁵

Seluruh pasien dengan hipomagnesemia merupakan pasien non-bedah, sesuai dengan penelitian Guerin dkk³ dan Haque dkk.¹⁶ Pada kedua penelitian tersebut di antaranya adalah penyakit jantung, sepsis, infeksi susunan saraf pusat seperti meningitis, ensefalitis, dan pneumonia. Penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Dehenizelin dkk¹⁷ yang melaporkan pasien pasca operasi memiliki risiko terjadi hipomagnesemia. Sementara pasien non bedah adalah sepsis, pneumonia, ensefalitis, penyakit jantung bawaan, dan sindrom syok dengue. Penelitian yang ada masih melaporkan hasil yang berbeda-beda mengenai pengaruh jenis penyakit dengan hipomagnesemia.

Faktor yang signifikan berperan terhadap mortalitas adalah jenis penyakit, penyakit non-bedah secara signifikan berpengaruh terhadap mortalitas, sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Handayani dkk.¹² Kami mendapatkan nilai skor PRISM III lebih tinggi pada pasien non-bedah dibandingkan pasien bedah sehingga terjadinya mortalitas akan lebih banyak didapatkan pada pasien non-bedah, risiko tujuh kali terhadap mortalitas.

Kami tidak mendapatkan perbedaan antara pasien dengan hipomagnesemia dan normomagnesemia terhadap mortalitas. Hal ini berbeda dengan penelitian Zafar dkk³⁰ yang melaporkan pasien dengan kondisi hipomagnesemia memiliki mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan normomagnesemia. Penelitian oleh Haque dkk melaporkan mortalitas banyak didapatkan pada pasien dengan normomagnesemia

dibandingkan dengan hipomagnesemia sama seperti penelitian Guerin dkk¹⁶ dan Huijgen dkk.¹⁴ Penelitian lain oleh Broner dkk³² melaporkan terdapat mortalitas yang sama antara hipomagnesemia dan normomagnesemia. Walaupun pemeriksaan serum magnesium merupakan pemeriksaan rutin dan masih dipakai untuk menentukan hipomagnesemia tetapi yang paling baik adalah pemeriksaan magnesium *retention test*. Pemeriksaan ini dapat mendeteksi pasien dengan hipomagnesemia lebih banyak. Hebert dkk³³ melaporkan magnesium *retention test* merupakan pemeriksaan yang valid untuk menggambarkan status magnesium. Namun, pemeriksaan tersebut bukan merupakan pemeriksaan yang praktis dan sulit untuk diterapkan terutama pasien dengan penyakit kritis.³⁴

Kesimpulan

Penelitian kami membuktikan tidak ada pengaruh hipomagnesemia terhadap mortalitas pasien. Jenis penyakit non bedah terbukti sebagai faktor risiko mortalitas pada pasien. Pasien dengan skor PRISM III ≥ 8 memiliki risiko tujuh kali lebih tinggi terhadap mortalitas walaupun secara statistik tidak bermakna.

Daftar pustaka

1. Tong Garrison, Rude R. Magnesium deficiency in critical illness. J Intensive Care Med 2005;20:3.
2. Dechent W, Ketteler M. Magnesium basic. Clin Kidney J 2012;5:3-4.
3. Haque A, Saleem. On admission hypomagnesemia in critically ill children: risk factors and outcome. Indian J Pediatr 2015;12:1227-30.
4. Limaye CS, Londhey VA, Nadkarni MY, Bonges NE. Hypomagnesemia in critical ill medical patients. J Assoc Physicians India 2011;59:19-22.
5. Wischmeyer. Malnutrition in the acutely ill patient: is it more than just protein and energy?. S Afr J Clin Nutr 2011;24:S1-7.
6. Achkar JM, Ziegenfuss A. Antibody Responses to mycobacterial antigens in children with tuberculosis: challenges and potential diagnostic value. Clin Vaccine Immunol 2012;19:1898-906.
7. Hood, Bhangal, Pandit, Michael. Is age a predictor of mortality in a UK medical highdependency unit?. Brit J Anaesthesia 2011;10:1-7.
8. Siddiqui NU, Ashraf Z, Jurairi H, Haque A. Mortality patterns among critically ill children in a Pediatric Intensive Care Unit of a developing country. Indian J Crit Care Med 2015;19:147-50.
9. Huang, Elizabeth. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. J Am Soc Nephrol 2007;18:2649-52.
10. Dewi Mayasari. Skor pediatric risk of mortality III (Prism III) sebagai prediktor mortalitas pasien di ruang rawat intensif anak RSUD Dr . Moewardi Surakarta. J Kedokt Indonesia 2009;1:40-3.
11. Leon AL, Gutierrez G, Valenzuela CA, Bravo FE. Simplified PRISM III score and outcome in the pediatric intensive care unit. Pediatr In 2014;18:456-60.
12. Handayani D, Arief N, Swidarmoko B, Astowo P, Dahlan M. Sistem skor acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II sebagai prediksi mortalitas pasien rawat instalasi perawatan intensif. Respir Indo 2014;34:36-45.
13. Verive MJ, Irazusta J, Steinhart CM, Orlowski JP, Jaimovich DG. Evaluating the frequency rate of hypomagnesemia in critically ill pediatric patients by using multiple regression analysis and a computer-based neural network. Crit Care Med 2000;28:3534-9.
14. Huijgen HJ, Soesan M, Sanders R, Mairuhu WM, Kesecioglu J, Sanders GT. Magnesium levels in critically ill patients. Am J Clin Pathol 2000;114:688-95.
15. Mousavi SA, Salimi S, Rezai M. Serum magnesium level impact on the outcome of patients admitted to the intensive care unit. Tanaffos 2010;9:28-33.
16. Guerin C, Cousin C, Mignot F, Manchon M, Fournier G. Serum and erythrocyte magnesium in critically ill patients. Intensive Care Med 1996;22:724-7.
17. 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 J Med Biological Res 2000;33:1443-8.
18. Deshmukh CT, Rane SA, Gurav MN. Hypomagnesaemia in paediatric population in an intensive care unit. J Postgraduate Medicine 2000;46:179.
19. Dabbagh OC, Aldawood AS, Arabi, Lone NA, Brits R, Pillay M. Magnesium supplementation and the potential association with mortality rates among critically ill non-cardiac patients. Saudi Med J 2006;6: 821-5.
20. Schimatschek HF, Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. Magnesium research: official organ of the International Society for the Development of Research on Magnesium 2001;14:283-90.
21. Singhi SC, Singh J, Prasad R. Hypo and hypermagnesemia in an Indian pediatric intensive care unit. J Trop Pediatr 2003;49:99-103.

22. Hunt CD, Johnson LK. Magnesium requirements: new estimations for men and women by cross-sectional statistical analyses of metabolic magnesium balance data. *Am J Clin Nutr* 2006;84:843-52.
23. Spasov AA, Iezhitsa IN, Kravchenko MS, Kharitonova MV. Features of central neurotransmission in animals in conditions of dietary magnesium deficiency and after its correction. *Neurosci Behav Physiol* 2009;7:645-53.
24. Munoz R, Laussen PC, Palacio G, Zienko L, Piercy G, Wessel DL. Whole blood ionized magnesium: age-related differences in normal values and clinical implications of ionized hypomagnesemia in patients undergoing surgery for congenital cardiac disease. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2000;119:891-9.
25. Touyz RM. Magnesium in clinical medicine. *Front Biosci* 2004;9:1278-93.
26. Ariceta G, Vallo A, Rodriguez J. Acidosis increases magnesiuria in children with distal renal tubular acidosis. *Pediatric Nephrology* 2004;19:1367-70.
27. Kumar S, Honmode A, Jain S, Bhagat V. Does magnesium matter in patients of Medical Intensive Care Unit: A study in rural Central India. *Indian J Crit Care Med* 2015;19:379.
28. Cai K, Luo Q, Dai Z, Zhu B, Fei J, Xue C, dkk. Hypomagnesemia is associated with increased mortality among peritoneal dialysis patients. *Plos one* 2016;11:e0152488.
29. Karakelleoglu C, Orbak Z, Ozturk CF, Kosan C. Hypomagnesaemia as a mortality risk factor in protein-energy malnutrition. *J Health Pop Nutr* 2011;29:181.
30. Zafar, Wani J, Karim R, Muzaffer M, Koul Ahmad. Significance of serum magnesium levels in critically ill-patients. *Int J Appl Basic Med Res* 2014;4:34-7.
31. Safavi M, Honarmand A. Admission hypomagnesemia impact on mortality or morbidity in critically ill patients. *Middle East J Anaesthesiol* 2007;19:645-60.
32. Broner CW, Stidham GL, Westenkirchner DF, Tolley EA. Hypermagnesemia and hypocalcemia as predictors of high mortality in critically ill pediatric patients. *Crit Care Med* 1990;18:921-8.
33. Hebert P, Mehta N, Wang J, Hindmarsh T, Jones G, Cardinal P. Functional magnesium deficiency in critically ill patients identified using a magnesium-loading test. *Crit Care Med* 1997;25:749-55.
34. Seyfert T, Dick K, Renner F, Rob PM. Simplification of the magnesium loading test for use in outpatients. *Trace elements and electrolytes* 1998;15:120-6.