

Hubungan Kadar Magnesium Serum Dengan Luaran Jangka Pendek Pasien Stroke Iskemik Di Manado

Aprillia Dompas, Denny Jefferson Ngantung,
Arthur Hendrik Philips Mawuntu

Bagian/KSM Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/
RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado

Abstrak

Pendahuluan: Hubungan kadar magnesium (Mg) serum dengan luaran jangka pendek stroke iskemik (SI) masih belum banyak dipelajari sehingga menarik untuk diteliti.

Metode: Dilakukan suatu penelitian kohort prospektif terhadap subjek dengan SI akut di RSUP Prof. Dr. R.D Kandou Manado, Indonesia antara bulan Oktober 2019 hingga April 2020. Subjek yang memenuhi kriteria penelitian diperiksa kadar Mg serum dan skor National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) secara berkala selama tiga minggu. Hubungan kadar Mg serum dan semua pengukuran NIHSS diperiksa dengan analisis bivariat lalu dengan regresi linear.

Hasil: Didapatkan 65 subjek (33 laki-laki) dengan rerata usia 57,9 tahun. Median awitan SI adalah 24 jam sebelum masuk rumah sakit. Median tekanan darah sistolik adalah 150mmHg. Rerata kadar Mg serum subjek adalah 1,96mg/dl. Terdapat delapan subjek dengan kadar Mg serum di bawah normal. Kenaikan Mg serum meningkatkan skor NIHSS awal tetapi tidak bermakna secara statistik ($p=0,06$), namun berhubungan dengan besarnya perubahan skor NIHSS awal dan minggu III ($p=0,04$).

Kesimpulan: Pasien stroke iskemik umumnya memiliki kadar Mg serum dalam batas normal. Semakin tinggi kadar Mg serum makin besar pula perubahan antara skor NIHSS awal dan minggu III sehingga nampaknya memperburuk luaran.

Kata Kunci: Magnesium, NIHSS, stroke iskemik

The Correlation Between Serum Magnesium Level And Short-Term Outcome Of Ischemic Stroke Patients In Manado

Aprillia Dompas, Denny Jefferson Ngantung,
Arthur Hendrik Philips Mawuntu

Neurology Department, Faculty of Medicine Universitas Sam Ratulangi/
Prof. Dr. R.D. Kandou Hospital, Manado, Indonesia

Abstract

Introduction: Relationship between serum magnesium (Mg) level and short-term outcome of ischemic stroke (IS) has not been studied frequently and therefore interesting to investigate.

Methods: A prospective cohort study of subjects with acute IS was conducted at Prof. Dr. R.D Kandou General Hospital, Manado, Indonesia between October 2019 and April 2020. Mg serum level of eligible subjects were examined and the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) scores periodically assessed for three weeks. Relationship between serum Mg levels and all NIHSS measurements was assessed through bivariate analysis continued with linear regression.

Results: There were 65 subjects (33 male) with a mean age of 57,9 years. The median onset of SI was 24 hours before hospital admission. Median systolic blood pressure was 150mmHg. The mean serum Mg level was 1.96mg/dl, with 8 subjects were hypomagnesemia. An increase in serum Mg increases baseline NIHSS score but not statistically significant ($p=0,06$). This value also correlates with the magnitude of changes in the initial and week III NIHSS scores ($p=0,04$).

Conclusion: IS patients generally have normal serum Mg levels. Higher the serum Mg level, greater change between baseline NIHSS score and week III as of worsening the outcome.

Keywords: Magnesium, NIHSS, Ischemic stroke

Pendahuluan

Banyak penelitian menunjukkan peran penting magnesium (Mg) dalam berbagai penyakit otak, termasuk stroke iskemik (SI).¹⁻³ Suatu penelitian observasional oleh Feng, *et al* melaporkan adanya hubungan antara kadar Mg serum yang tinggi dengan penurunan nilai *national institute of health stroke scale* (NIHSS) ≥ 10 poin dan kematian.⁴ Namun demikian, uji klinis oleh Saver, *et al* tidak menemukan adanya hubungan kadar Mg serum dengan dengan luaran jangka pendek stroke termasuk SI.^{5,6} Ketiadaan hubungan tersebut didukung juga oleh hasil meta-analisis Avgerinos, *et al* yang melakukan analisis terhadap efek pemberian magnesium sulfat ($MgSO_4$) secara intravena pada pasien stroke lalu dinilai luarnya pada hari ke-90.⁷

Selain hasil-hasil penelitian yang kontradiktif, penelitian yang menemukan hubungan kadar Mg serum dengan luaran jangka pendek SI di atas memiliki beberapa permasalahan metodologi. Pertama, penelitian tersebut melibatkan pasien dengan kadar

Mg rendah ($<0,8$ mg/dl); kelompok pasien ini mungkin memiliki gangguan nutrisi disertai komplikasinya yang dapat mempengaruhi luaran stroke. Pasien dengan kadar Mg rendah juga jarang dilaporkan di daerah yang memiliki persentase pasien stroke lebih banyak pada kelompok bergolongan sosioekonomi menengah ke atas seperti daerah Sulawesi Utara. Sejauh ini belum diketahui apakah terdapat variasi luaran jangka pendek SI pada pasien dengan kadar Mg serum relatif normal. Kedua, penelitian yang dilakukan oleh Feng *et al* itu membagi subjek dalam dua kelompok berdasarkan skor NIHSS 10 sebagai titik potong. Pembagian ini tidak lazim. Secara umum memang dapat dikatakan bahwa skor NIHSS yang lebih tinggi menandakan kondisi stroke yang lebih berat. Hanya saja subjek dengan skor NIHSS 5-15 digolongkan menjadi stroke sedang. Jadi, penggunaan skor 10 mungkin tidak cocok untuk semua situasi klinis.

Permasalahan di atas menjadi dasar pelaksanaan penelitian ini. Penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan antara kadar Mg serum dengan luaran jangka pendek stroke

iskemik (dinilai berdasarkan skor NIHSS) dengan melibatkan individu dengan kadar Mg serum >0,8mg/dl serta mempertahankan skor total NIHSS dalam skala aslinya yang bersifat numerik.

Metode

Penelitian ini melibatkan 65 subjek yang memenuhi kriteria di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Prof. dr. R.D. Kandou Manado (RS Kandou) selama bulan Oktober 2019 hingga April 2020, menggunakan desain penelitian analitik observasional dengan pendekatan kohort prospektif. Subjek penelitian harus memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut: pasien SI awitan akut, usia ≥ 21 tahun, dan bersedia mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini yaitu: merupakan kasus stroke berulang, lokasi stroke di batang otak atau serebelum, kadar Mg serum <0,8mg/dl, menggunakan obat sisplatin, amfoterisin B dan atau siklosporin, mendapatkan perawatan lama di ruang perawatan intensif (ICU), mendapat terapi trombolisis, serta memiliki riwayat penyakit gangguan irama jantung, trombotosis, polisitemia vera, atau gangguan koagulasi darah. Kemudian dilakukan penilaian NIHSS selama tiga minggu yaitu penilaian awal saat perawatan, minggu I, dan minggu III. Dilakukan juga pemeriksaan kadar Mg serum pada awal perawatan.

Hubungan kadar Mg serum dan skor NIHSS dievaluasi dalam dua tahap. Pertama,

penilaian deskriptif melalui analisis bivariat antara kadar Mg serum, skor NIHSS pada pengukuran awal, minggu I dan III, serta perubahan skor baik antara pengukuran awal dengan minggu I maupun minggu III. Semuanya ditampilkan dalam grafik *scatterplot* serta dengan perhitungan koefisien korelasi Pearson. Tahap kedua adalah analisis regresi linear dengan skor NIHSS sebagai luaran. Pemodelan regresi berlangsung dalam dua bentuk utama, yaitu kadar Mg serum sebagai prediktor tunggal (model univariat) dan analisis yang menyertakan variabel-variabel berpotensi perancu sebagai kovariat (model multivariat). Seleksi variabel untuk model multivariat dilakukan secara *stepwise forward* berdasarkan beberapa parameter model seperti nilai R^2 , *Akaike Information Criteria*, dan tingkat kemaknaan masing-masing variabel tersebut. Hasil analisis regresi disajikan sebagai nilai estimasi parameter regresi dengan interval kepercayaan 95 persen dan nilai p -nya.

Pengolahan data dan analisis statistik dilakukan melalui aplikasi R versi 4.0.1. Tabulasi deskriptif, pembuatan grafik, dan pemodelan regresi semuanya berdasarkan paket-paket rutin dalam perangkat lunak tersebut. Penyiapan data dari bentuk mentah ke format yang siap untuk dianalisis menggunakan Microsoft Excel 2017.

Penelitian ini telah mendapat izin dari komisi etik penelitian kesehatan RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado dengan nomer registrasi No.043/EC/KEPK-KANDOU/X/2019.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Total (N = 65)		Laki-laki (n = 33)		Perempuan (n = 32)		pa
	n (%)	Median (Q1 ; Q3)	n (%)	Median (Q1 ; Q3)	n (%)	Median (Q1 ; Q3)	
Usia (tahun), M \pm SD	57,9 \pm 10,4	*	58,0 \pm 11,2	*	57,9 \pm 9,6	*	0,990
Onset (jam)	*	24,0 (8,0 ; 48,0)	*	24,0 (10,0 ; 48,0)	*	24,0 (7,2 ; 48,0)	0,219
Sistolik (mmHg)	*	150,0 (140,0 ; 170,0)	*	150,0 (140,0 ; 160,0)	*	150,0 (140,0 ; 183,2)	0,360
Diastolik (mmHg)	*	90,0 (80,0 ; 100,0)	*	90,0 (80,0 ; 100,0)	*	82,0 (80,0 ; 100,0)	0,973
IMT (kg/m ²)	39,9 \pm 5,8	*	41,1 \pm 5,6	*	38,6 \pm 5,8	*	0,074
Riwayat Diabetes	17 (31)	*	7 (27)	*	10 (34)	*	0,754
Riwayat Merokok	26 (40)	*	24 (73)	*	2 (6)	*	<0,001
Konsumsi Alkohol	9 (14)	*	8 (24)	*	1 (3)	*	0,027
Kolesterol total(mg/dL)	*	209,0 (173,0 ; 244,2)	*	209,0 (172,0 ; 231,2)	*	209,5 (173,0 ; 250,8)	0,498
HDL (mg/dL)	*	36,0 (32,0 ; 41,0)	*	33,0 (31,0 ; 37,0)	*	37,0 (33,8 ; 48,5)	0,002
LDL (mg/dL)	*	129,5 (108,8 ; 174,2)	*	123,0 (106,8 ; 165,8)	*	138,5 (114,0 ; 180,2)	0,311
TG (mg/dL)	*	127,0 (99,8 ; 154,0)	*	127,0 (99,8 ; 153,0)	*	127,5 (107,0 ; 154,2)	0,936
Ureum (mg/dL)	*	26,0 (21,0 ; 33,0)	*	29,0 (22,0 ; 33,0)	*	23,0 (20,8 ; 31,5)	0,122
Kreatinin (mg/dL)	*	0,9 (0,7 ; 1,2)	*	1,1 (0,9 ; 1,4)	*	0,7 (0,6 ; 0,9)	<0,001

Catatan: SD standar deviasi. Q1 kuartil I, Q3 kuartil III, LDL low-density lipoprotein, HDL high-density lipoprotein. a Uji t atau Mann Whitney U untuk variabel numerik dan X² atau Fisher's Exact untuk variabel kategori. IMT indeks massa tubuh.

Hasil

Enam puluh lima pasien stroke iskemik awitan akut dengan kadar Mg serum $>0,8\text{mg/dl}$ selama masa pengumpulan data memenuhi kriteria penelitian dan diambil datanya. Delapan subjek memiliki kadar Mg serum di bawah normal tetapi masih $>0,8\text{mg/dl}$. Proporsi laki-laki dan perempuan di antara mereka berimbang (Tabel 1). Rerata usia para subjek adalah 57,9 tahun dengan deviasi 10 tahun. Median awitan stroke adalah 24 jam (rentang interkuartil 8–48 jam). Tekanan darah sistolik cenderung tinggi dengan median 150mmHg (rentang interkuartil 140–170mmHg) di antara kelompok individu ini. Hampir sepertiga dari subjek memiliki riwayat diabetes dan 26 (40%) subjek mengaku pernah ataupun sekarang merokok. Proporsi peminum alkohol hanya 14%.

Sebagian besar variabel karakteristik subjek dalam Tabel 1 tidak memperlihatkan perbedaan antara kelompok di kedua kelompok jenis kelamin, kecuali riwayat merokok, konsumsi alkohol serta kadar kreatinin serum

perubahan skor antara pengukuran awal dan minggu III yang hampir identik dengan perubahan antara pengukuran awal dan minggu I. Nilai-nilai skor total NIHSS ini tidak berbeda pada subjek laki-laki dan perempuan (Tabel 2) kecuali untuk perubahan skor NIHSS antara pengukuran awal dan minggu I yang besarnya sekitar 0,5 unit lebih kecil ($p = 0,01$).

Gambar 1 menyajikan matriks korelasi hubungan kadar Mg serum subjek dengan beberapa pengukuran skor NIHSS-nya serta antara skor-skor NIHSS tersebut. Pada umumnya besaran koefisien korelasi hubungan kadar Mg serum dengan semua hasil pengukuran skor NIHSS tergolong lemah ($r < 0,30$). Nilai paling tinggi ditemukan pada korelasi kadar Mg serum dengan pengukuran NIHSS minggu III. Sementara itu, besar korelasi di antara skor NIHSS pada pengukuran awal, minggu I dan III tergolong kuat (r antara 0,77 dan 0,90). Hubungan tersebut hilang jika skor NIHSS dinilai sebagai perubahan penilaian antara pengukuran awal dan minggu I ataupun minggu III.

Hasil pemodelan regresi linear hubun-

Tabel 2. Kadar Magnesium Serum dan Skor NIHSS Subjek Penelitian

Variabel	Total (N = 65)		Laki-laki (n = 33)		Perempuan (n = 32)		p ^a
	M ± SD	Med (Q ₁ ; Q ₃)	M ± SD	Med (Q ₁ ; Q ₃)	M ± SD	Med(Q ₁ ; Q ₃)	
Mg (mg/dL)	1,98 ± 0,3	*	1,95 ± 0,3	*	1,98 ± 0,2	*	0,667
Skor NIHSS							
Pengukuran Awal	*	6,0 (4,0 ; 11,0)	*	7,0 (4,0 ; 12,0)	*	4,5 (3,8 ; 8,2)	0,139
Minggu I	*	4,5 (3,0 ; 9,0)	*	5,0 (2,0 ; 10,2)	*	4,0 (3,0 ; 8,0)	0,741
Minggu III	*	4,0 (2,0 ; 7,2)	*	5,0 (2,0 ; 9,2)	*	3,0 (2,8 ; 7,0)	0,556
Perubahan Awal - Minggu I	*	-1,0 (-2,0 ; 0,0)	*	-1,0 (-2,0 ; 0,0)	*	-0,5 (-1,0 ; 0,0)	0,013
Perubahan Awal - Minggu III	*	-1,0 (-3,0 ; 0,0)	*	-2,0 (-3,0 ; -0,8)	*	-1,0 (-2,0 ; 0,0)	0,278

Catatan: NIHSS National Institute of Health Stroke Scale, M mean, SD standar deviasi. Med median, Q1 kuartil I, Q3 kuartil III. ^a Uji t atau Mann Whitney U.

subjek laki-laki relatif lebih tinggi. Sebaliknya, kadar HDL subjek perempuan cenderung lebih tinggi.

Rerata kadar Mg serum para subjek penelitian sebesar 1,98 mg/dl. Nilai ini tidak berbeda pada laki-laki dan perempuan. Sementara itu, skor NIHSS menunjukkan penurunan setelah pengukuran awal namun besarnya tidak besar untuk nilai minggu I dan III. Median skor NIHSS turun dari 6 (rentang interkuartil 4–11) menjadi 4,5 (rentang interkuartil 3–91) pada minggu I, dengan median perubahan skor NIHSS antara pengukuran awal dan minggu I -1 (rentang interkuartil -2–0). Median untuk minggu III tidak terlalu jauh dari minggu I demikian pula dengan nilai

gan kadar Mg serum dan skor NIHSS tampak pada Tabel 3. Sebelum pengontrolan variabel-variabel lain, setiap mg/dl peningkatan kadar Mg serum tidak menunjukkan perubahan bermakna pada skor NIHSS di pengukuran awal maupun perubahannya selama minggu I. Hal berbeda terlihat pada perubahan skor NIHSS antara pengukuran awal dan minggu III. Di sini, setiap kenaikan kadar Mg serum sebesar 1 mg/dl pada subjek penelitian rata-rata disertai peningkatan skor total NIHSS hampir 4 poin setelah minggu III ($p = 0,03$). Pengontrolan variabel-variabel lain tidak terlalu mengubah hasil untuk pengukuran awal dan perubahan antara awal dengan minggu I sekalipun Tabel 3 menampilkan pula bahwa

setiap kenaikan Mg serum 1mg/dl dari subjek pada penelitian berhubungan dengan peningkatan skor NIHSS (perburukan secara klinis) pada pengukuran awal yang cukup besar yaitu rata-rata sekitar 5 poin ($p = 0,06$). Selain itu, kenaikan Mg tersebut meningkatkan perubahan skor NIHSS antara pengukuran awal dan minggu III rata-rata sebesar >6 poin ($p = 0,04$). Hasil analisis menunjukkan bahwa pada pasien stroke iskemik dengan kadar Mg serum relatif normal, kadar Mg serum yang lebih tinggi berhubungan dengan perubahan

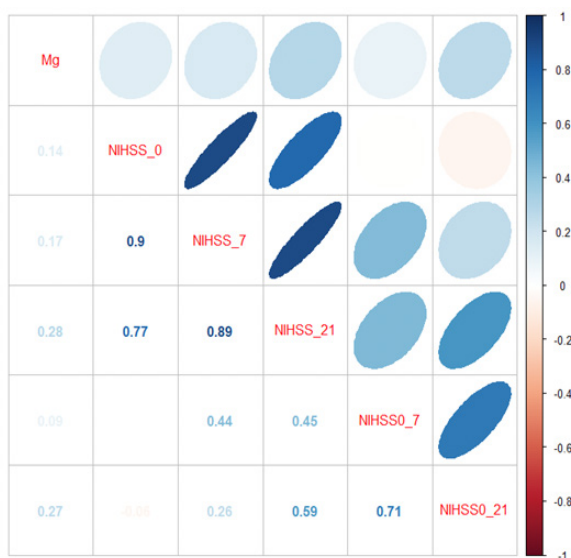
skor NIHSS yang skornya menjadi lebih besar yang berdampak buruk dalam praktik klinis setelah minggu III.

Diskusi

Karakteristik subjek penelitian ini menunjukkan proporsi yang seimbang antara laki-laki dan perempuan. Rerata usia subjek adalah 57,9 tahun dengan deviasi sekitar 10 tahun, tekanan darah sistolik yang tinggi (median 150 mmHg; rentang interkuartil 140-170 mmHg). Hal ini sesuai dengan teori yang mengemukakan usia sebagai faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan tekanan darah sebagai faktor risiko yang dapat dimodifikasi berperan dalam terjadinya stroke.⁸

Terdapat perbedaan karakteristik variabel antara kelompok laki-laki dan perempuan yaitu riwayat kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol pada subjek laki-laki memiliki nilai yang relatif tinggi dan sebaliknya kadar HDL subjek laki-laki cenderung lebih rendah dibandingkan perempuan. Lebih tingginya riwayat kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol pada laki-laki terkait dengan faktor sosial dan pekerjaan. Kadar HDL subjek perempuan yang cenderung lebih tinggi diduga akibat pengaruh hormon terkait seks yang berperan sebagai modulator dalam metabolisme lipid.⁹

Umumnya besaran koefisien korelasi hubungan kadar Mg serum dengan semua hasil pengukuran skor NIHSS tergolong lemah ($r < 0,3$). Hal ini serupa dengan temuan studi oleh Bayr, *et al* yang melihat hubungan antara Mg serum dan Mg cairan otak, skala koma Glasgow (SKG) dan mortalitas pada hari ke-7 pasien stroke iskemik yang menyimpulkan defisit neurologis dan Mg serum tidak berhubungan pada pasien stroke iskemik. Sebaliknya Mg cairan otak berhubungan dengan luaran stroke. Simpulan penelitian tersebut diperoleh karena pada kondisi normal Mg masuk ke dalam pleksus koroid melalui jalur per-



Gambar 1. Matriks Korelasi Hubungan antara Kadar Magnesium Serum dan Skor NIHSS

Keterangan Gambar:

Komponen yang diperlihatkan adalah Skor NIHSS Pada Pengukuran Awal (NIHSS_0), Skor NIHSS Pada Hari Ke-7/ Minggu Pertama (NIHSS_7), Skor NIHSS Pada Hari Ke-21/ Minggu Ketiga (NIHSS_21), Perubahan Skor NIHSS Antara Pengukuran Awal dan Minggu Pertama (NIHSS0_7), serta Perubahan Skor NIHSS Antara Pengukuran Awal dan Minggu Ketiga (NIHSS0_21).

Angka pada matriks adalah nilai koefisien korelasi Pearson. Variasi bentuk elips Menyatakan besar

Tabel 3. Model Regresi Linear Skor NIHSS pada Pengukuran Awal dan Perubahannya Setelah Satu dan Tiga Minggu, dengan Kadar Magnesium Serum sebagai Prediktor Utama

Variabel	Perubahan Skor NIHSS setiap Kenaikan Mg 1 mg/dL (β)			
	Model Univariabel		Model Multivariabel	
	β (95% CI)	p	β (95% CI)	p
Pengukuran Awal	2,30 (-2,31 ; 6,91)	0,322	5,24 (0,00 ; 10,48)	0,062
Perubahan Awal - Minggu 1	0,82 (-1,42 ; 3,07)	0,466	-0,78 (-3,70 ; 2,13)	0,604
Perubahan Awal - Minggu III	3,79 (0,31 ; 7,26)	0,033	6,29 (0,67 ; 11,91)	0,040

Catatan: CI confidence interval, NIHSS the National Institute of Health Stroke Scale, Mg Kadar Magnesium Serum. a Analisis regresi multivariabel mengontrol variabilitas demografik, tekanan darah, riwayat diabetes, riwayat merokok dan alkohol, profit lipid, fungsi ginjal.

bedaan gradien konsentrasi. Kadar Mg cairan otak bersifat independen dibandingkan dengan kadar Mg serum. Kadar Mg cairan otak cenderung stabil walau Mg serum meningkat.¹⁰

Kadar Mg serum pasien stroke iskemik akut tidak memiliki hubungan dengan pengukuran awal, minggu I, minggu III, dan perubahan skor antara pengukuran awal dan minggu I dari NIHSS. Hal ini serupa dengan penelitian dengan jumlah sampel terbesar dalam menilai hubungan Mg serum dengan luaran stroke (disabilitas dan mortalitas) oleh Muir, *et al* yang dilaksanakan pada 130 pusat kesehatan di seluruh dunia dengan 2.200 sampel yang menunjukkan peningkatan kadar Mg dengan pemberian Mg intravena kurang dari 12 jam tidak hanya gagal dalam menunjukkan manfaat terhadap risiko disabilitas dan kematian pada hari ke-90, namun juga sedikit meningkatkan angka mortalitas (rasio *odds* 1,21; interval kepercayaan 95% 0,98 – 1,5). Namun pemberian Mg intravena memiliki manfaat pada kelompok pasien dengan stroke akut lakunar (rasio *odds* 0,7 interval kepercayaan 95% 0,5 – 0,92).¹¹ Sedangkan pada penelitian yang kami lakukan tidak dikerjakan pengelompokan data terhadap subjek berdasarkan jenis stroke dan juga tidak semua sampel memiliki bukti objektif berupa pemeriksaan penunjang (MRI dan *CT-scan* kepala kontrol).

Studi kohort yang dikerjakan oleh Romero, *et al* juga mendukung penelitian yang dilakukan oleh Muir, *et al* karena menyimpulkan tidak terdapat hubungan antara kadar Mg serum dengan perburukan klinis pada pasien stroke iskemik yang dievaluasi luaran klinisnya pada hari ke-30 dan ke-90 dengan kadar Mg serum <1,8mg/dL walaupun pada studi sebelumnya efektivitas Mg pada stroke akut telah dibuktikan pada binatang percobaan. Studi tersebut menggunakan tikus sebagai binatang percobaan dan menunjukkan bahwa pemberian Mg dengan kadar yang tinggi dapat mengurangi area otak yang mengalami kerusakan secara permanen karena stroke.¹²

Studi uji klinis oleh Kashipazha, *et al* juga serupa dengan penelitian oleh Muir, *et al* dan Romero, *et al* yang melihat efikasi magnesium sulfat (MgSO₄) sebagai neuroprotektor pada pasien stroke. Penelitian ini menyimpulkan pemberian MgSO₄ intravena pada pasien stroke iskemik akut di teritori arteri serebri media tidak menunjukkan manfaat perbaikan fungsi klinis pasien yang dinilai menggunakan NIHSS yang dimodifikasi dalam kurun wak-

tu satu bulan dan tiga bulan pertama. Selain itu, penelitian di Iran ini menemukan stroke iskemik daerah kortikal berhubungan dengan pemberian MgSO₄.¹³

Terdapat perubahan skor NIHSS antara pengukuran awal dan minggu III dengan kadar Mg serum. Setiap kenaikan kadar Mg serum sebesar 1 mg/dl pada subjek penelitian rata-rata disertai peningkatan skor total NIHSS hampir 6 poin setelah minggu III (*p* = 0,03). Terdapat literatur yang mendukung hal ini. Kadar Mg yang meningkat dapat mengurangi penggunaan glukosa dalam otak. Dalam sistem saraf pusat pemberian Mg akan memberi dampak menghambat transmisi dari sinaps. Ion Mg yang masuk ke dalam sel saraf di area korteks serebri, nukleus kuneatus, dan medula spinalis berperan menekan pelepasan glutamat atau asetilkolin secara spontan. Mg ion juga dapat meningkatkan ambang batas stimulasi saraf baik secara kimia maupun elektrik.¹⁴

Selain itu ada penelitian yang melibatkan 15 pasien yang mengalami toksemia dalam kehamilan yang mendapat 20 ml larutan MgSO₄ 10% (mendekati dua gram) intravena yang kemudian diperiksa aliran darah otak (ADO) dan laju metabolisme oksigen otak (*cerebral metabolic rate for oxygen/CMRO2*) menggunakan teknik oksida nitrat. Hasil dari pemeriksaan didapatkan Mg turut berperan dalam menurunkan metabolisme otak dengan meningkatkan CMRO2 maupun ADO. Sehingga disimpulkan peningkatan kadar Mg yang relatif kecil dari nilai ambang normal dapat mempengaruhi keadaan biologis di otak. Walaupun belum ada data yang jelas tetapi beberapa data memperlihatkan sedikit perubahan kadar Mg berhubungan secara bermakna dengan perubahan fungsi otak ke arah negatif.¹⁴

Penjelasan di atas mendukung temuan dalam penelitian yang kami lakukan ini yang mendapatkan hasil kenaikan kadar Mg serum meningkatkan perubahan skor NIHSS antara pengukuran awal dan minggu III meskipun secara teori tidak cukup data untuk menjelaskan bagaimana dan kapan efek negatif dari kenaikan kadar Mg serum itu terjadi. Dengan demikian hubungan ini juga tidak bisa dianggap bersifat linear pada keseluruhan kenaikan Mg mengingat kurva hubungannya yang mirip kurva fenomena *dose-response relationship* yang umumnya digunakan dalam bidang farmakologi.

Kelemahan dalam penelitian ini adalah subjek selama perawatan telah mendapat cairan intravena sehingga dapat mempen-

garuhi kadar Mg serum. Pemberian cairan intravena sulit dihindari karena terkait protokol penanganan pasien SI. Selain itu, kadar Mg serum hanya diperiksa sekali pada saat awal perawatan SI sehingga tidak bisa melihat pergerakan kadarnya selama masa perawatan. Penelitian Muir, *et al* menyimpulkan pemberian Mg sulfat berhubungan dan memberikan manfaat pada pasien stroke iskemik tipe lakunar akan tetapi dalam penelitian yang kami lakukan ini tidak dikerjakan pengelompokan stroke seperti penelitian tersebut. Pemeriksaan penunjang yang objektif cukup berperan dalam hal ini.

Dalam penelitian kami tidak dilakukan pemeriksaan kadar Mg cairan otak. Meskipun ada studi Bayr, *et al* yang menemukan hubungan kadar Mg cairan otak dengan luaran stroke iskemik. Protokol pemeriksaan kadar Mg cairan otak belum rutin dikerjakan pada perawatan pasien SI.

Kesimpulan

Kadar Mg serum pasien stroke iskemik akut yang diukur pada awal perawatan dalam penelitian ini umumnya normal. Kadar Mg serum tidak berhubungan dengan skor NIHSS pasien stroke iskemik pada awal, minggu I, dan minggu III. Peningkatan kadar Mg serum pada batasan normal ini akan meningkatkan perubahan antara skor NIHSS awal dan minggu III yang nampaknya akan memperburuk kondisi pasien dalam praktik klinis. Skor NIHSS pasien stroke iskemik pada pengukuran awal, minggu I, minggu III, perubahan antara pengukuran awal dan minggu I serta minggu III umumnya mengalami penurunan skor. Selain itu, skor NIHSS berbeda antara laki-laki dan perempuan, perbedaan ini dapat dilihat dari perubahan skor NIHSS minggu I dengan perbedaan sebesar 0,5 unit lebih rendah pada perempuan dari pada laki-laki.

Penelitian lanjutan yang ingin melihat kadar Mg serum dan luaran stroke dapat mempertimbangkan mengenai pemeriksaan kadar Mg serum secara serial selama perawatan sehingga dapat memberikan informasi perubahan kadar Mg serum agar terapi hidrasi pada pasien stroke iskemik dapat dipantau. Selain itu, pemeriksaan penunjang objektif berupa MRI dan CT-scan kepala akan berperan penting dalam penelitian untuk melihat tipe stroke iskemik. Pemeriksaan Mg cairan otak juga dapat ditambahkan jika mampu laksana. Pengumpulan data kadar Mg serum yang bervariasi dapat direncanakan dengan mengumpulkan data dari berbagai suku di Indonesia

yang memiliki kebudayaan dan sosioekonomi yang beragam.

Conflicts of Interest

Tidak ada pada studi ini maupun pada publikasi.

Acknowledgement

Analisis statistik dilakukan dibawah bimbingan dr. F.L. Fredrik G. Langi, M.Med. Stats., Ph.D.

Daftar Pustaka

1. Durlach J. Overview of magnesium research: History and current trends. In: Nishizawa Y, Morii H, Durlach J, editor. *New Perspectives in Magnesium Research: Nutrition and Health*. Springer London; 2007. hal. 3–10.
2. Porr P. Protective effects of magnesium and orotic acid on the cardiovascular system and brain functions. In: Porr P, Nechifor M, Durlach J, editor. *Advances in magnesium research: New Data*. John Libbey Eurotext; 2006. hal. 194–217.
3. Nechifor M. Magnesium: involvements in biology and pharmacotherapy. In: Porr P, Nechifor M, Durlach J, editor. *Advances in magnesium research: New Data*. 2006. hal. 34–47.
4. Feng P, Niu X, Hu J, Zhou M, Liang H, Zhang Y, et al. Relationship of serum magnesium concentration to risk of short-term outcome of acute ischemic stroke. *Blood Press*. 2013;22(5):297–301.
5. Saver JL, Kidwell C, Eckstein M, Starkman S. Prehospital neuroprotective therapy for acute stroke: results of the Field Administration of Stroke Therapy-Magnesium (FAST-MAG) pilot trial. *Stroke*. 2004;35(5):106–8.
6. Singh H, Gupta M, Gupta V, Jalodia S, Talapatra P, Singh I. Role of magnesium sulfate in neuroprotection in acute ischemic stroke. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012;15(3):177.
7. Avgerinos KI, Chatzizotiriou A, Haidich AB, Tsapas A, Lioutas VA. Intravenous Magnesium Sulfate in Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Stroke*. 2019;50(4):931–8.
8. Gofir A. Usaha Prevensi Faktor Risiko Stroke. In: *Manajemen Stroke Evid Based Med*. 2 ed. Pustaka Cendikia Press; 2011. hal. 95–117.
9. Žitňanová I, Šiarnik P, Füllöp M, Oravec S, Penesová A, Vaská E, et al. Gender differences in LDL and HDL cholesterol subfractions in patients after the acute ischemic stroke and their association with oxidative stress markers. *J Clin Biochem Nutr*. 2018;63(2):144–8.
10. Bayr A, Ak A, Kara H, Şahin TK. Serum and cerebrospinal fluid magnesium levels,

- Glasgow Coma Scores, and in-hospital mortality in patients with acute stroke. *Biol Trace Elem Res.* 2009;130(1):7–12.
11. Muir K, Lees K, Ford I, Davis S. Intravenous magnesium efficacy in stroke (IMAGES) study investigators. Magnesium for acute stroke (intravenous magnesium efficacy in stroke trial): randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363:439–45.
 12. Romero F, de Moraes Neto B, Munhoz G, Figueiredo EG. Serum magnesium levels and neurological outcome after acute ischemic stroke. *Rev Neurociências.* 2012;20(3):468–72.
 13. Kashipazha D, Moezzi M, Rafie S, Mehramiri A, Nejati A. The Effect of Intravenous Magnesium Sulfate in Improvement of Acute Ischemic Stroke Induced Disability: A Randomized Double Blinded Clinical Trial. *Casp J Neurol Sci.* 2019;5(2):89–95.
 14. Crosby G, Szabo MD. Excess Mg²⁺ and Central Nervous System Metabolism. In: Strata P, Carbone E, editor. *Mg²⁺ and excitable membranes.* Springer; 2012. hal. 119–22.

