

Liên quan giữa nồng độ magiê huyết tương với bệnh cảnh lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết

Association between plasma magnesium levels and outcomes of patients with sepsis

Nguyễn Văn Tuấn, Quách Xuân Ninh, Lê Hữu Song

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định nồng độ magiê (Mg) huyết tương và đánh giá mối liên quan giữa nồng độ Mg huyết tương với bệnh cảnh lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả tiến cứu trên 125 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 11/2019 đến tháng 02/2021. Nồng độ Mg huyết tương được đo tại thời điểm vào viện (Mg1) và tại thời điểm ngày 3 (Mg3) sau vào viện, theo dõi sống sót và tử vong 30 ngày. **Kết quả:** Tỷ lệ thiếu Mg1 là 48,8%. Nồng độ Mg1 và Mg3 tương ứng là 0,70 (0,6-0,81) và 0,75 (0,65-0,85)mmol/L, $p=0,001$. Điểm SOFA ở nhóm thiếu Mg1 cao hơn nhóm không thiếu ($8,48 \pm 4,06$ điểm và $6,8 \pm 3,92$ điểm, $p<0,05$). Nồng độ Mg1 ở nhóm sốc thấp hơn nhóm không sốc (0,65 (0,57-0,73) mmol/L và 0,75 (0,67-0,87) mmol/L, $p<0,001$). Không có sự khác biệt về nồng độ Mg1 giữa nhóm thở máy và nhóm không thở máy, giữa nhóm suy thận và không suy thận, giữa nhóm suy gan và không suy gan, giữa nhóm tử vong 30 ngày và nhóm sống. **Kết luận:** Thiếu Mg1 hay gặp ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết. Nồng độ Mg1 thấp hơn Mg3. Nhóm thiếu Mg1 có điểm SOFA cao hơn nhóm không thiếu. Nhóm sốc nhiễm khuẩn có nồng độ Mg1 thấp hơn nhóm không sốc. Không có sự khác biệt nồng độ Mg1 giữa nhóm tử vong và nhóm sống 30 ngày.

Từ khóa: Nhiễm khuẩn huyết, magiê.

Summary

Objective: To determine plasma magnesium (Mg) level and to evaluate the association between plasma Mg level and outcomes of patients with sepsis. **Subject and method:** A prospective descriptive study was conducted on 125 patients with sepsis treated at 108 Military Central Hospital from November 2019 to February 2021. Plasma Mg levels were measured at admission (Mg1) and on day 3 after admission (Mg3), 30-day follow-up of survival and mortality. **Result:** In 125 patients with sepsis, the rate of Mg1 deficiency was 48.8%. The plasma Mg1 and Mg3 levels were 0.70 (0.6-0.81) mmol/L vs 0.75 (0.65-0.85) mmol/L respectively, $p=0.001$. SOFA score in the Mg1 deficient group was higher than in the non-deficient group (8.48 ± 4.06 vs 6.8 ± 3.92 , $p<0.05$). Mg1 level in the shock group was lower than in the non-shock group (0.65 (0.57-0.73) mmol/L vs 0.75 (0.67-0.87) mmol/L, $p<0.001$). There was no statistically significant difference in plasma Mg1 levels between the mechanical ventilation and non-ventilation groups, between the renal and non-renal failure groups, between the liver failure and non-liver failure groups, and between the 30-day mortality and survival groups. **Conclusion:** Mg1 deficiency was common in patients with sepsis. The plasma Mg1 level was lower than the plasma Mg3 level. The Mg1-deficient group had higher SOFA scores than the non-deficient group. The septic shock group had a lower Mg1

Ngày nhận bài: 25/12/2022, ngày chấp nhận đăng: 14/02/2023

Người phản hồi: Nguyễn Văn Tuấn, Email: drtuana4108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

level than the non-shock group. There was no statistically significant difference in plasma Mg¹ levels between the 30-day mortality and survival groups.

Keywords: Sepsis, magnesium.

1. Đặt vấn đề

Nhiễm khuẩn huyết (NKH) là tình trạng NK nặng gây nên bởi phản ứng của vật chủ với mầm bệnh dẫn đến rối loạn chức năng cơ quan đe dọa tính mạng. Năm 2017, ước tính trên toàn cầu có khoảng 48,9 triệu trường hợp NKH, 11 triệu trường hợp tử vong (TV), chiếm 19,7% tổng số ca TV [1]. Điều trị cơ bản NKH là bù dịch, kháng sinh, kiểm soát ổ NK, hỗ trợ thông khí và tối ưu hóa huyết động để duy trì huyết áp phù hợp đảm bảo tưới máu các cơ quan. Phương pháp điều trị hỗ trợ để hạn chế phản ứng viêm, giảm tác hại của các gốc tự do, cải thiện rối loạn chuyển hóa sẽ là một vũ khí rất cần thiết trong cuộc chiến chống lại NKH.

Mg có vai trò quan trọng trong đáp ứng viêm và NKH. Mg tham gia cấu trúc axit nucleic, kích hoạt hoặc ức chế enzym, điều hòa sự tăng sinh, phát triển và biệt hóa tế bào. Mg cũng như một đồng yếu tố để tổng hợp immunoglobulin, sự tương tác của tế bào miễn dịch. Thiếu Mg làm tăng các cytokine tiền viêm như interleukin 6 (IL-6), yếu tố hoại tử u (TNF- α), tăng sản xuất các gốc tự do và tổn thương mô [2]. Mg²⁺ được coi là cytokine chống viêm bằng cách kiểm soát hoạt động của yếu tố nhân kappa B (nuclear factor- κ B: NF- κ B) [3]. Mg còn có tác dụng ngăn chặn chết tế bào viêm (pyroptosis) cả con đường canonical và noncanonical [4].

Nghiên cứu đánh giá sự thay đổi nồng độ Mg và mối liên quan giữa nồng độ Mg huyết tương với bệnh cảnh lâm sàng ở bệnh nhân (BN) NKH là rất cần thiết. Qua đó tạo cơ sở để thực hiện những nghiên cứu can thiệp trong lâm sàng. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu: *Xác định nồng độ magiê huyết tương ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết. Đánh giá mối liên quan giữa nồng độ magiê huyết tương với bệnh cảnh lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 125 BN, được chẩn đoán NKH, điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 11/2019 đến tháng 02/2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Từ 18 tuổi trở lên, được chẩn đoán NKH theo tiêu chuẩn của đồng thuận Quốc tế lần thứ 3 về NKH: Có biểu hiện nhiễm khuẩn và tăng cấp tính điểm SOFA từ 2 điểm trở lên [5].

Tiêu chuẩn loại trừ: BN có một trong các tiêu chuẩn sau: Nhiễm HIV, dùng thuốc ức chế miễn dịch, suy thận mạn lọc máu chu kỳ, xơ gan mất bù, truyền máu, các chế phẩm của máu, bổ sung Mg trong vòng 3 tháng trước, phụ nữ đang mang thai, cho con bú, bệnh tự miễn.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả tiến cứu.

Phương pháp lấy mẫu: Chọn mẫu theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

Nội dung nghiên cứu và các chỉ tiêu đánh giá:

Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng được thu thập dựa trên mẫu bệnh án nghiên cứu: Tuổi, giới, bệnh lý nền, điểm SOFA, ổ NK tiên phát, thở máy, sốc NK, suy thận (creatinine máu $\geq 110\mu\text{mol/L}$), suy gan (bilirubin TP máu $\geq 20\mu\text{mol/L}$), thời gian nằm viện, TV trong 30 ngày, Mg¹: nồng độ Mg huyết tương tại thời điểm vào viện (T1), Mg³: nồng độ Mg huyết tương tại thời điểm ngày 3 sau vào viện (T3). Thiếu Mg khi nồng độ Mg huyết tương $< 0,7\text{mmol/L}$ [6].

Xét nghiệm định lượng magiê huyết tương

Bệnh phẩm: Được lấy tại thời điểm vào viện (T1) hoặc khi được chẩn đoán NKH và thời điểm ngày 3 sau vào viện (T3) hoặc sau khi được chẩn đoán NKH. Lấy 2ml máu tĩnh mạch cho vào ống chống đông bằng Li heparin, sau đó ly tâm 4000 vòng trong 5 phút tách lấy huyết tương, bảo quản ở -80°C cho đến khi tiến hành xét nghiệm.

Định lượng Mg huyết tương bằng phương pháp đo quang trên máy AU5800.

2.3. Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 22.0. Các biến định tính: tính tỷ lệ phần trăm. Biến liên tục phân phối chuẩn được tính trung

bình và độ lệch chuẩn, so sánh trung bình của 2 nhóm bằng kiểm định t-test. Biến liên tục không phân phối chuẩn được mô tả bằng trung vị và khoảng tứ phân vị, so sánh 2 nhóm khác nhau bằng test Mann Whitney,

so sánh giữa các thời điểm nghiên cứu trong cùng một nhóm BN sử dụng test Wilcoxon. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3. Kết quả

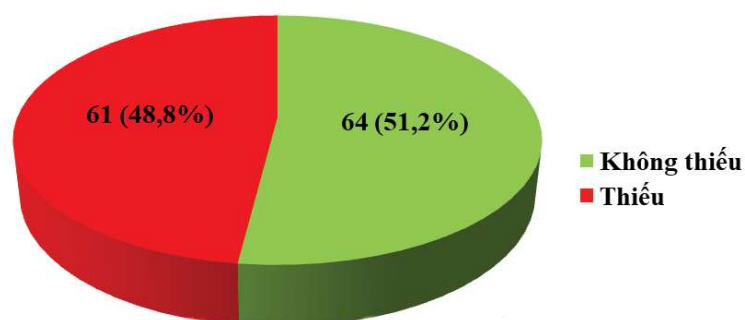
3.1. Đặc điểm chung

Bảng 1. Đặc điểm chung

Đặc điểm		Giá trị
Giới	Nữ n (%)	41 (32,8%)
	Nam n (%)	84 (67,2%)
Tuổi trung bình (năm)		64 ± 13,6
Nhóm tuổi	< 60 tuổi n (%)	44 (35,2%)
	≥ 60 tuổi n (%)	81 (64,8%)
Bệnh lý nền	Có bệnh nền n (%)	104 (83,2%)
	Đái tháo đường n (%)	52 (41,6%)
	Bệnh tim mạch mạn tính n (%)	57 (45,6%)
	Bệnh hô hấp mạn tính n (%)	11 (8,8%)
	Bệnh thận mạn tính n (%)	4 (3,2%)
	Bệnh gan mạn tính n (%)	23 (18,4%)
	Đột quỵ não n (%)	12 (9,6%)
	Ung thư n (%)	2 (1,6%)
Ổ nhiễm khuẩn tiên phát	Nhiễm khuẩn tiêu hóa n (%)	36 (28,8%)
	Nhiễm khuẩn tiết niệu n (%)	27 (21,6%)
	Viêm phổi n (%)	25 (20%)
	Thần kinh trung ương n (%)	11 (8,8%)
	Da, cơ, xương khớp, xoang n (%)	21 (16,8%)
	Không rõ n (%)	5 (4%)
Ngày bệnh khi nhập viện (ngày)		3,9 ± 2,7
Sốc nhiễm khuẩn n (%)		73 (58,4%)
Thở máy n (%)		48 (38,4%)
SOFA (điểm)		7,62 ± 4,06
Thời gian nằm viện (ngày)		17,6 ± 9,0
Tử vong 30 ngày n (%)		34 (27,2%)

Nhận xét: Tổng số 125 BN NKH. Nam giới chiếm đa số (67,2%). Tuổi trung bình của BN là 64,0 ± 13,6 tuổi; BN ≥ 60 tuổi (64,8%). 83,2% BN có bệnh lý nền, trong đó chủ yếu là bệnh tim mạch mạn tính (45,6%) và đái tháo đường (41,6%). Ổ NK tiên phát hay gặp là NK tiêu hóa (28,8%), NK tiết niệu (21,6%), viêm phổi (20%). Ngày bệnh trung bình khi nhập viện là 3,9 ± 2,7 ngày. Điểm SOFA trung bình 7,62 ± 4,06 điểm. Tỷ lệ sốc NK là 58,4%. Tỷ lệ thở máy là 38,4%. Thời gian nằm viện trung bình 17,6 ± 9,0 ngày. Tỷ lệ TV 27,2%.

3.2. Nồng độ Mg ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết



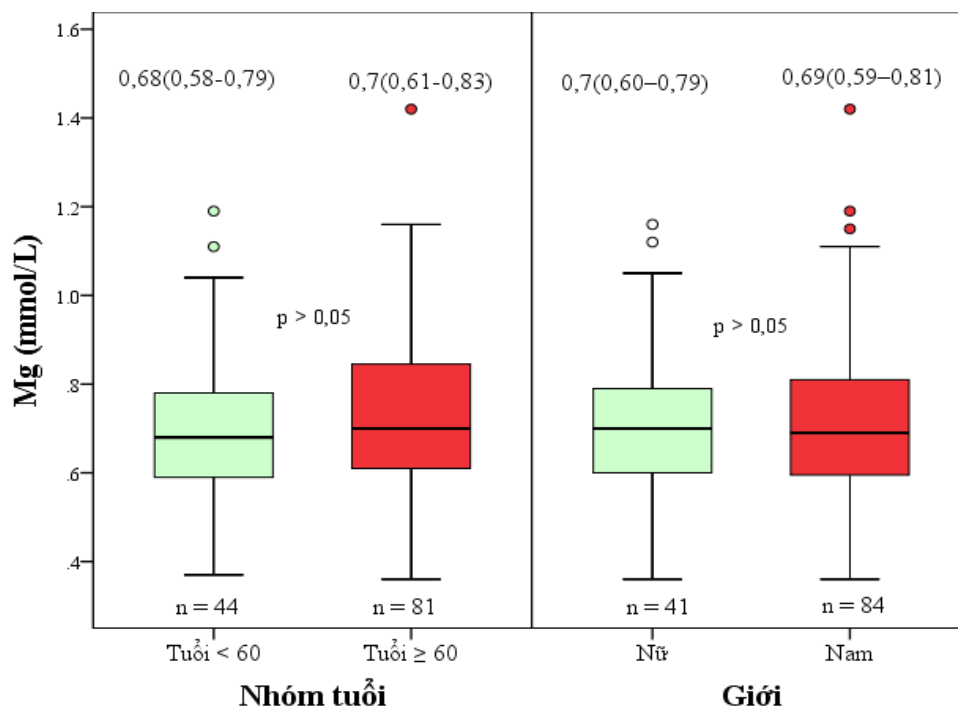
Biểu đồ 1. Tỷ lệ thiếu magiê tại thời điểm vào viện (n = 125)

Nhận xét: Tỷ lệ thiếu Mg tại thời điểm vào viện là 48,8%, không thiếu là 51,2%.

Bảng 2. So sánh nồng độ magiê tại thời điểm T1 và T3

Thông số	Thời điểm	Trung vị (Khoảng tứ vị)	p*
Mg (mmol/L)	T1 (n = 125)	0,70 (0,6-0,81)	0,001
	T3 (n = 107)	0,75 (0,65-0,85)	

Nhận xét: Nồng độ Mg1 và Mg3 huyết tương tương ứng là 0,70 (0,6-0,81) và 0,75 (0,65-0,85) mmol/L, sự khác biệt có ý nghĩa với p=0,001, test Wilcoxon



Biểu đồ 2. So sánh nồng Mg1 theo tuổi, giới

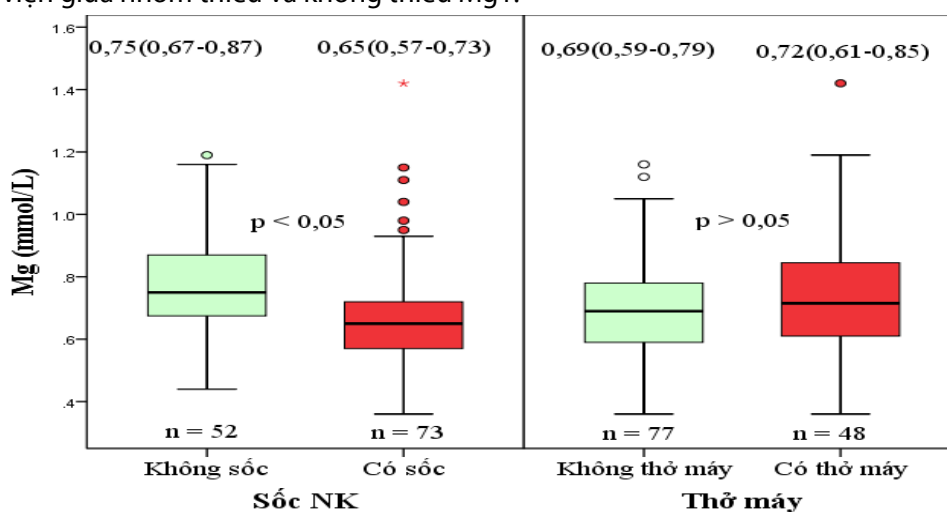
Nhận xét: Không có sự khác biệt về nồng độ Mg1 giữa nhóm < 60 tuổi và nhóm ≥ 60 tuổi, giữa BN nữ và BN nam, p>0,05, test Mann-Whitney.

3.3. Nồng độ Mg huyết tương với bệnh cảnh lâm sàng ở BN NKH

Bảng 3. Điểm SOFA, thời gian nằm viện ở nhóm thiếu và không thiếu Mg1

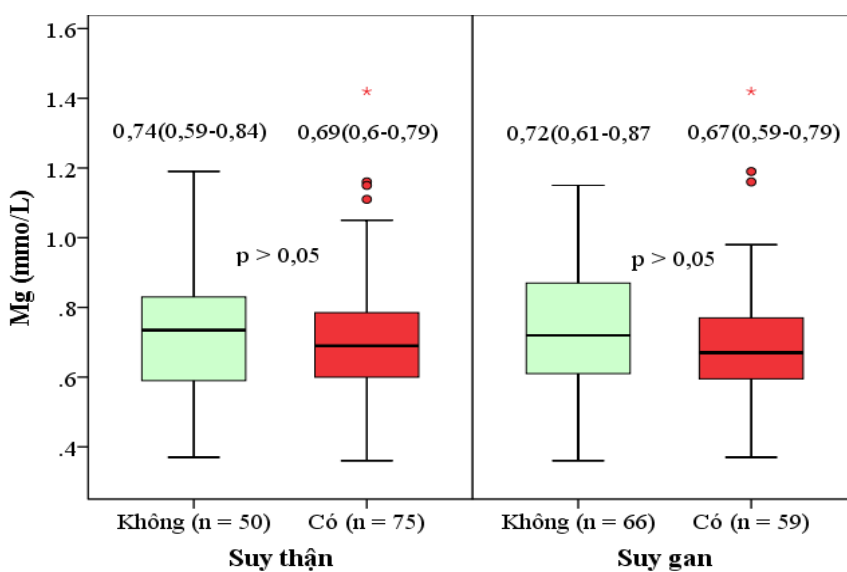
Thông số		Mg (mmol/L)		p
		Thiếu	Không thiếu	
SOFA (điểm)	n	61	64	<0,05
	Trung bình	8,48 ± 4,06	6,8 ± 3,92	
Thời gian nằm viện (ngày)	n	44	47	>0,05
	Trung bình	15,8 ± 6,14	19,34 ± 10,85	

Nhận xét: Nhóm thiếu Mg có điểm SOFA cao hơn nhóm không thiếu (p<0,05). Không có sự khác biệt về thời gian nằm viện giữa nhóm thiếu và không thiếu Mg1.



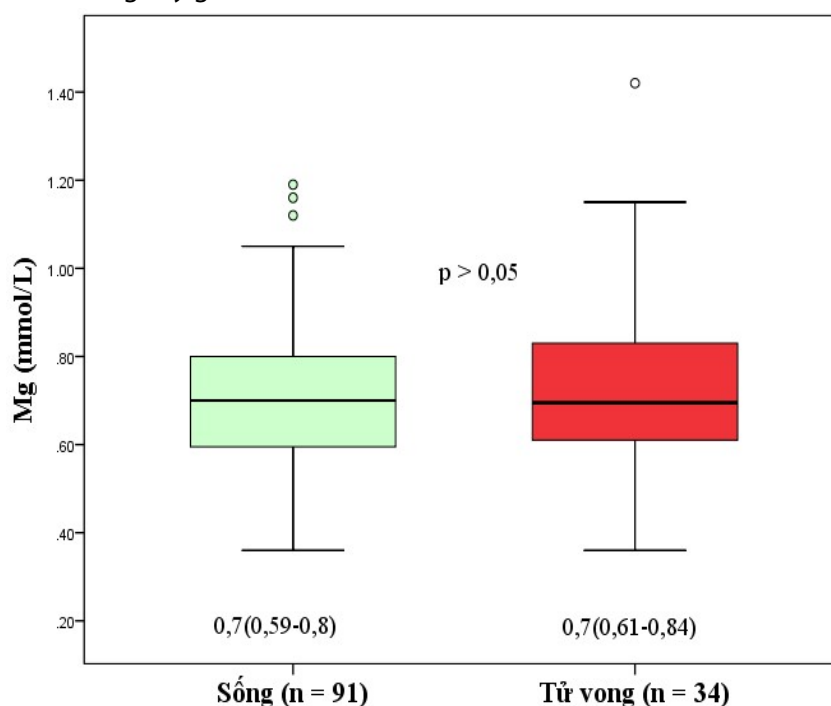
Biểu đồ 3. Nồng độ Mg1 ở bệnh nhân sốc NK và không sốc, thở máy và không thở máy

Nhận xét: Nồng độ Mg1 huyết tương ở nhóm sốc thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm không sốc, p<0,05. Không có sự khác biệt nồng độ Mg1 giữa nhóm thở máy và nhóm không thở máy.



Biểu đồ 4. Nồng độ Mg1 ở BN suy thận và không suy thận, suy gan và không suy gan.

Nhận xét: Nồng độ Mg¹ không có sự khác biệt giữa nhóm có suy thận và nhóm không có suy thận, nhóm suy gan và nhóm không suy gan.



Biểu đồ 5. Nồng độ Mg¹ ở nhóm sống và nhóm tử vong 30 ngày

Nhận xét: Nồng độ Mg tại thời điểm vào viện không có sự khác biệt giữa nhóm sống và nhóm TV 30 ngày, $p > 0,05$.

4. Bàn luận

Thiếu Mg huyết phổ biến ở BN nặng. Nghiên cứu của Escuela (2005), tại thời điểm vào ICU có 52,5% BN thiếu Mg huyết [7], theo Dbbagh (2006) là 39,4%, nồng độ Mg máu trung bình là $0,78 \pm 0,2$ mmol/L [8]. Tỷ lệ thiếu Mg ở BN NKH là 18-59,4%, theo Noormandi (2019), nồng độ Mg tại thời điểm vào viện là $0,74 \pm 0,12$ mmol/L [9], Chenwei (2021), trung vị nồng độ Mg tại thời điểm vào viện là 0,8mmol/L [10]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng thấy tại thời điểm vào viện tỷ lệ thiếu Mg là 48,8%. Trung vị nồng độ Mg tại thời điểm T1 (0,7mmol/L) thấp hơn ở thời điểm T3 (0,75mmol/L), $p=0,001$ (Bảng 2).

Mg có nhiều chức năng sinh học khác nhau. Mg chống viêm qua kiểm soát hoạt động của NF- κ B, thiếu Mg làm tăng hoạt hóa NF- κ B và sản xuất cytokine [3], tăng sản xuất các cytokine tiền viêm (IL-

6, TNF- α) [11], tăng hoạt hóa đại thực bào, bạch cầu trung tính và tế bào nội mô [12], [13]. Mg có vai trò quan trọng trong việc giải phóng nitric ô xít (NO) ra khỏi tế bào và một trong những chức năng của NO là ngăn ngừa nhiễm khuẩn trong cơ thể như viêm xoang, viêm phổi và nhiễm khuẩn niêm mạc ở nhiều cơ quan. Giảm Mg ngăn tế bào giải phóng NO và giãn mạch không phù hợp dẫn đến nhiễm khuẩn tái diễn [14], tăng sản xuất các gốc tự do và tổn thương mô, tăng peroxy hóa lipid, nồng độ IL-6 trong huyết tương và nồng độ oxit nitric cao hơn được tìm thấy trong tim của chuột thiếu Mg so với nhóm chứng [15]. Mg có đặc tính chống viêm và hoạt động như một chất đối kháng Ca^{2+} [16], nó ảnh hưởng đến các quá trình được điều chỉnh bởi dòng canxi trong tế bào, do đó cần thiết cho chức năng thần kinh và cơ. Thiếu Mg gây kích thích thần kinh cơ, yếu cơ, thờ ơ, run [17]. Các hoạt động cơ học và điện học của màng cơ tim và mạch máu có thể bị ảnh hưởng bởi những thay đổi nhỏ của Mg tự do trong các tế bào [18]. Thiếu Mg nội bào dẫn đến giảm kali nội bào, rối loạn điện thế màng nghỉ và giai đoạn tái phân cực của tế bào cơ tim. Những thay đổi điện tâm đồ khi

giảm Mg huyết gồm sóng T dẹt, sóng U, khoảng QT kéo dài và phức bộ QRS giãn rộng, rối loạn nhịp tim [17]. Giảm Mg còn ức chế sản xuất năng lượng do ức chế con đường Krebs dẫn đến pyruvate chuyển sang sản xuất lactate làm tăng lactate máu [18]. Mg ngăn chặn pyroptosis (chết tế bào viêm) [4]. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh liên quan giữa nồng độ Mg máu với mức độ nặng ở BN NKH. Nghiên cứu của Amin và Murali, BN NKH thiếu Mg máu có điểm SOFA cao hơn nhóm không thiếu Mg máu [18], [19]. BN có hội chứng đáp ứng viêm hệ thống thiếu Mg máu tại thời điểm vào viện tăng nguy cơ sốc NK [14], BN NKH thiếu Mg máu có nồng độ lactat cao hơn [18], nhóm thiếu Mg có tỷ lệ sốc nhiễm khuẩn cao hơn nhóm không thiếu [10]. Các nghiên cứu đánh giá liên quan giữa nồng độ Mg huyết và TV còn cho thấy kết quả không thống nhất. Một số nghiên cứu thấy nhóm thiếu Mg máu có tỷ lệ TV sau 28 ngày cao hơn nhóm không thiếu Mg máu [18], [19], nhưng một số nghiên cứu khác lại thấy không có sự khác biệt [10], [20]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng thấy tại thời điểm vào viện, nhóm thiếu Mg có điểm SOFA cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không thiếu ($8,48 \pm 4,06$ điểm và $6,8 \pm 3,92$ điểm, $p < 0,05$), trung vị nồng độ Mg huyết tương tại thời điểm T1 của nhóm sốc thấp hơn nhóm không sốc ($0,65\text{mmol/L}$ và $0,75\text{mmol/L}$, $p < 0,001$, test Mann-Whitney). Chúng tôi thấy không có sự khác biệt về thời gian nằm viện giữa nhóm thiếu và không thiếu Mg. Nồng độ Mg giữa nhóm thở máy và nhóm không thở máy, giữa nhóm suy gan và nhóm không suy gan, giữa nhóm suy thận và nhóm không suy thận, nhóm TV 30 ngày và nhóm sống sót không có sự khác biệt ($p > 0,05$). Một số nghiên cứu ở BN NKH cũng thấy không có sự khác biệt về thời gian nằm viện giữa nhóm thiếu và nhóm không thiếu Mg huyết [20], tỷ lệ tổn thương thận cấp không có sự khác biệt giữa nhóm thiếu và không thiếu Mg huyết [10], nồng độ creatinine và bilirubin máu giữa nhóm hạ và nhóm không hạ Mg huyết [18].

5. Kết luận

Thiếu Mg tại thời điểm vào viện hay gặp ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết. Nồng độ Mg¹ huyết tương thấp hơn Mg³ huyết tương. Nhóm thiếu Mg¹ có điểm SOFA cao hơn nhóm không thiếu. Nhóm

sốc nhiễm khuẩn có nồng độ Mg¹ thấp hơn nhóm không thiếu. Không có sự khác biệt nồng độ Mg¹ huyết tương giữa nhóm tử vong và nhóm sống sót 30 ngày.

Tài liệu tham khảo

1. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM et al (2020) *Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study*. Lancet 395(10219): 200-211.
2. Tam M, Gómez S, González-Gross M et al (2003) *Possible roles of magnesium on the immune system*. Eur J Clin Nutr 57(10): 1193-1197.
3. Sugimoto J, Romani AM, Valentin-Torres AM et al (2012) *Magnesium decreases inflammatory cytokine production: A novel innate immunomodulatory mechanism*. J Immunol 188(12): 6338-6346.
4. Wang D, Zheng J, Hu Q et al (2020) *Magnesium protects against sepsis by blocking gasdermin D N-terminal-induced pyroptosis*. Cell Death & Differentiation 27(2): 466-481.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour C et al (2016) *The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)*. JAMA 315(8): 801-810.
6. Swaminathan R (2003) *Magnesium metabolism and its disorders*. Clin Biochem Rev 24(2): 47-66.
7. Escuela MP, Guerra M, Añón JM et al (2005) *Total and ionized serum magnesium in critically ill patients*. Intensive Care Med 31(1): 151-156.
8. Dabbagh OC, Aldawood AS, Arabi YM et al (2006) *Magnesium supplementation and the potential association with mortality rates among critically ill non-cardiac patients*. Saudi Med J 27(6): 821-825.
9. Noormandi A, Khalili H, Mohammadi M et al (2020) *Effect of magnesium supplementation on lactate clearance in critically ill patients with severe sepsis: A randomized clinical trial*. Eur J Clin Pharmacol 76(2): 175-184.
10. Chenwei L, Jing H, Xingxing H et al (2021) *Effect of hypomagnesemia on the prognosis of patients with sepsis in ICU: A retrospective cohort study*. Research Square. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-754089/v1>.

11. Weglicki WB, Phillips TM, Freedman AM et al (1992) *Magnesium-deficiency elevates circulating levels of inflammatory cytokines and endothelin*. Mol Cell Biochem 110(2): 169-173.
12. Malpuech-Brugère C, Nowacki W Daveau M et al (2000) *Inflammatory response following acute magnesium deficiency in the rat*. Biochim Biophys Acta 150(2-3): 91-98.
13. Mak IT, Dickens BF, Komarov AM et al (1997) *Activation of the neutrophil and loss of plasma glutathione during Mg-deficiency modulation by nitric oxide synthase inhibition*. Mol Cell Biochem 176(1-2): 35-39.
14. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Erickson S B (2015) *Admission hypomagnesemia linked to septic shock in patients with systemic inflammatory response syndrome*. Ren Fail 37(9): 1518-1521.
15. Bussièrè FI, Gueux E, Rock E et al (2002) *Increased phagocytosis and production of reactive oxygen species by neutrophils during magnesium deficiency in rats and inhibition by high magnesium concentration*. Br J Nutr 87(2): 107-113.
16. Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ (2015) *Magnesium in man: Implications for health and disease*. Physiol Rev 95(1): 1-46.
17. Ayuk J, Gittoes NJ (2014) *Contemporary view of the clinical relevance of magnesium homeostasis*. Ann Clin Biochem 51(Pt 2): 179-188.
18. Amin A, Afsaneh N, Hossein K et al (2019) *Correlation between serum magnesium and lactate levels at the time of ICU admission and early phase of sepsis*. Archives of Anesthesiology and Critical Care 5(3): 86-90.
19. Bala Murali, P B. K., Roy S et al (2020) *Understanding the Role of Serum Magnesium Level and its Influences on the Outcome in Patients with Sepsis in a Medical ICU*. J Evid Based Med Healthc 7 (9): 419-424.
20. Khare AR, Patil VC, Shah JN et al (2019) *Evaluation of admission serum magnesium levels in patients with septic shock and its correlation with outcome*. International Journal of Advances in Medicine 7(1): 155-160.