

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Konsep Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi

Diabetes Melitus adalah penyakit yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang dihubungkan dengan kekurangan secara absolut atau relatif dari kerja dan atau sekresi insulin. Gejala yang dikeluhkan pada penderita diabetes melitus yaitu polidipsia, poliuria, polifagia, penurunan berat badan, kesemutan (Siregar, 2015). Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu penyakit metabolik kronik yang ditandai dengan keadaan hiperglikemia akibat abnormalitas kelenjar pankreas dalam menghasilkan hormon insulin ataupun tubuh tidak dapat menggunakan insulin dengan baik (retensi insulin). Penyakit ini dapat ditegakkan dengan pengukuran kadar glukosa di dalam darah. Hiperglikemia kronik pada DM berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi beberapa organ terutama mata, saraf, pembuluh darah, dan ginjal (Umayya & Wardani, 2020).

Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2025, prevalensi diabetes global pada orang dewasa usia 20-79 tahun mencapai 11,1% atau 589 juta orang pada tahun 2024, dengan lebih dari 4 dari 10 kasus tidak terdiagnosis. Proyeksi hingga 2050 menunjukkan peningkatan menjadi 853 juta orang atau 1 dari 8 orang dewasa, naik 46%, didominasi diabetes tipe 2 (>90%) akibat urbanisasi, penuaan populasi, gaya hidup sedentary, serta obesitas. Sebanyak 81% penderita berada di negara dengan tingkat hunian rendah, tekanan urgensi pencegahan dini dan pengelolaan untuk mengurangi beban komplikasi (*International Diabetes Federation*, 2025).

Menurut data *World Health Organization* (WHO) tahun 2000 terdapat 8,4 juta orang, jumlah tersebut menempati urutan ke-4 terbesar di dunia, sedangkan urutan di atasnya adalah India (31,7 juta), Cina (20,8 juta), dan Amerika Serikat (17,7 juta). Diperkirakan akan meningkat pada tahun 2030 yaitu India (79,4 juta), Cina, Amerika Serikat (30,3 juta) dan Indonesia (21,3 juta). Jumlah penderita Diabetes

Militus tahun 2000 di dunia termasuk Indonesia tercatat 175,4 juta orang, dan diperkirakan tahun 2010 menjadi 279,3 juta orang, tahun 2020 menjadi 300 juta orang dan tahun 2030 menjadi 336 juta orang (Nurbaiti, 2023). Terdapat Empat kota di Jawa Timur yang memiliki jumlah penderita Diabetes Militus terbesar yaitu Surabaya sebesar 14.377 orang, Bangkalan sebesar 5.388 orang, Malang sebesar 7.534 orang, dan Lamongan sebesar 4.138 orang (Tsalissavrina *et al.*, 2018).

2.1.2 Klasifikasi

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2022, DM dapat diklasifikasikan menjadi beberapa jenis, antara lain Diabetes Militus tipe 1, tipe 2, gestasional, dan tipe lainnya (*American Diabetes Association*, 2022) .

1. Diabetes Melitus Tipe-I

Diabetes Militus tipe-I merupakan tipe diabetes militus yang terjadi akibat adanya proses autoimun atau idiopatik yang dapat menyerang semua kalangan masyarakat. Meskipun dapat menyerang semua kalangan, diabetes militus tipe-I ini lebih banyak ditemui pada anak-anak. Diabetes Militus tipe ini disebut juga *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM) yang berhubungan dengan antibodi berupa *Islet Cell Antibodies* (ICA), *Insulin Autoantibodies* (IAA), dan *Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies* (GADA). Berdasarkan hal tersebut penderita diabetes militus tipe-I ini membutuhkan suntikan insulin setiap hari untuk mengontrol kadar glukosa di dalam darah.

2. Diabetes Melitus Tipe-II

Diabetes Militus tipe-II atau biasa disebut *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) merupakan tipe diabetes militus yang paling sering ditemui dengan kelompok umur tertinggi berada pada rentang 40 tahun keatas. Keadaan hiperglikemik pada penyakit ini terjadi karena adanya resistensi insulin dan dapat disertai dengan defisiensi insulin relatif.

3. Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes Militus Gestasional merupakan diabetes militus yang terjadi pada wanita hamil dengan tidak ada riwayat diabetes militus sebelumnya. Diabetes Militus tipe ini biasanya diketahui pada usia kehamilan memasuki trimester kedua ataupun ketiga

4. Diabetes Melitus Tipe Lainnya

Diabetes Melitus tipe lainnya adalah semua jenis DM yang tidak termasuk kedalam kategori tipe-I, tipe-II, dan tipe gestasional. Diabetes tipe lainnya meliputi:

- a) Diabetes yang diinduksi bahan kimia (pemakaian glukokortikoid pada pengobatan HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ)
- b) Sindrom diabetes monogenik (Diabetes neonatal)
- c) Penyakit eksorin pankreas (fibrosis kistik)

2.1.3 Komplikasi

Komplikasi diabetes melitus dapat diklasifikasikan menjadi komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler, yang masing-masing berdampak pada berbagai sistem organ tubuh. Komplikasi mikrovaskuler diantaranya retinopati, neuropati, dan nefropati, sedangkan komplikasi makrovaskuler yakni gangguan sistem kardiovaskuler (Rif'at *et al.*, 2023).

Komplikasi yang sering terjadi adalah nyeri neuropati diabetik yang merupakan komplikasi mikrovaskuler yang ditandai dengan kerusakan sistem saraf perifer. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebanyak 30 responden (21%) mengalami neuropati diabetik. Neuropati terjadi akibat gangguan aliran darah ke saraf dan akumulasi glukosa dalam jaringan saraf, yang menyebabkan keluhan seperti kesemutan, mati rasa, nyeri, hingga penurunan sensasi terutama pada ekstremitas bawah. Kondisi ini meningkatkan risiko terjadinya luka kaki diabetik dan amputasi (Rif'at *et al.*, 2023).

Komplikasi diabetes melitus (DM) tipe 2 menurut Bathari dkk. (2021) berfokus pada nyeri neuropati diabetik sebagai salah satu komplikasi utama dengan prevalensi mencapai 50% pada penderita diabetes melitus. Nyeri neuropati ini termasuk dalam komplikasi mikrovaskular seperti *distal symmetric polyneuropathy* (DSPN), yang dapat dicegah atau diperlambat melalui pengendalian ketat glukosa darah dan modifikasi gaya hidup, dengan pengurangan risiko hingga 78% pada DM tipe 1 dan 5-9% pada DM tipe 2. Hiperglikemia kronis juga dikaitkan dengan komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular lainnya seperti retinopati, yang

pentingnya manajemen antidiabetika untuk mencegah progresivitas perawatan ini pada pasien rawat inap (Bathari *et al.*, 2021).

2.1.4 Penatalaksanaan Neuropati Diabetik

Penatalaksanaan pengobatan pada neuropati diabetik pada **tabel 2.1** merupakan pilihan terapi yang digunakan, dibagi menjadi pengobatan lini pertama, lini kedua, dan lini ketiga. Pengobatan lini pertama antara lain *tricyclic antidepressants* (TCAs), *serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor* (SNRI), *calcium channel blocker $\alpha 2\delta$* (gabapentin, pregabalin) dan lidokain topikal 5%. Pengobatan pada lini kedua menggunakan golongan opioid, dan pengobatan lini ketiga menggunakan golongan anti depresan lainnya. Terapi pada neuropati diabetik harus dimulai dari lini yang pertama, jika efektivitas tidak atau kurang memuaskan dan terjadi efek samping, maka dapat diberikan obat kombinasi dari kelas obat lain (Bima *et al.*, 2023).

Tabel 2.1 Medikasi rekomendasi terapi nyeri neuropati diabetik (Hershey, 2017)

Kelas	Obat	Dosis Rekomendasi
Antidepresan Trisiklik	Amitriptilin	10-100 mg sebelum tidur
	Nortriptilin	25-150 mg sebelum tidur
	Desipramin	25-150 mg sebelum tidur
Antikonsulvan	Pregabalin	150-600mg perhari dibagi 2/3 dosis
	Gabapentin	300-1200 mg 3 kali sehari
SSRI atau SNRI	Venlafaxin	150-215 mg perhari
	Duloxetine	60-120 mg perhari
Opioid	Morfin	15-120 mg perhari
	Tramadol	200-400 mg perhari
Agen topikal	Krim kapsaikin	0.0075% 4 kali sehari

Lidokain patch 5% Bisa hingga 3 kali sehari
--

Selain penggunaan terapi lini pertama hingga lini ketiga, dalam praktik klinik ditemukan penggunaan analgesik non-opioid sebagai terapi tambahan pada pasien neuropati diabetik. Salah satu obat yang digunakan adalah metamizol, yang termasuk golongan *Nonsteroida Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID) yang memiliki mekanisme kerja utama untuk menghambat transmisi sinyal nyeri di sistem saraf pusat. Metamizol bukan merupakan terapi utama nyeri neuropatik diabetik, karena tidak bekerja langsung pada mekanisme patofisiologi nyeri neuropatik akibat kerusakan saraf. Metamizol dapat dimanfaatkan sebagai terapi adjuvan atau terapi tambahan untuk meredakan nyeri sedang hingga berat, khususnya pada pasien diabetes melitus yang mengalami komponen nyeri non-neuropatik atau nyeri campuran. Hal ini ditunjukkan dalam penelitian di RSUD Queen Latifa Kulon Progo, dimana metamizol digunakan dalam kombinasi dengan diazepam dan memberikan perbaikan kondisi klinis pada pasien neuropati diabetik, dengan dosis yang masih sesuai dengan pedoman terapi 500mg 3 kali sehari (Rivani *et al.*, 2024).

Hasil penelitian Zajackowska tahun 2020, menunjukkan bahwa pemberian metamizol secara berulang mampu menurunkan gejala nyeri neuropatik pada model tikus dengan cedera saraf (*chronic constriction injury*). Pemberian metamizol selama 7 hari secara signifikan mengurangi hipersensitivitas mekanik dan termal yang merupakan karakteristik nyeri neuropatik. Selain itu, metamizol juga menekan ekspresi beberapa mediator inflamasi pronosiseptif di *dorsal root ganglia* (DRG), seperti interleukin IL-1 β , IL-6, dan IL-18, serta kemokin CCL2, CCL4, dan CCL7. Penurunan mediator inflamasi tersebut menunjukkan bahwa metamizol memiliki efek antinosiseptif melalui modulasi respon neuroinflamasi, sehingga berpotensi menjadi terapi yang efektif dalam mengurangi nyeri neuropatik (Zajackowska *et al.*, 2020).

2.2 Konsep Lansia

2.2.1 Definisi

Menurut *World Health Organization* (WHO), lansia itu adalah seseorang yang telah memasuki usia 60 tahun keatas. Lansia merupakan kelompok pada manusia yang telah masuk ke tahap akhir dari fase kehidupannya. Kelompok yang dikategorikan lansia ini akan terjadi suatu proses yang disebut dengan *Anging Process* atau biasa disebut itu dengan sebutan penuaan (Leni Arini Manafe & Immanuel Berhimon, 2022).

Berdasarkan data dari Kementrian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2020 jumlah lansia di Indonesia sudah mencapai 28,8 juta atau 11,34% dari total populasi. Dan pada tahun 2025 jumlah lansia sudah diperkirakan pada tahun 2025 akan berjumlah 733 juta jiwa. Berdasarkan data dan informasi dari BPS (Badan Pusat Statistik) tahun 2020, terdapat enam provinsi yang memiliki yang memiliki penduduk tua diantaranya Yogyakarta, Jawa Tengah, Jawa Timur, Bali, Sumatera Barat dan Sulawesi Utara. Sulawesi Utara dalam empat besar dengan jumlah penduduk lansia terbanyak di Indonesia yaitu sekitar 11,25% (Sari *et al.*, 2020).

2.2.2 Klasifikasi

Klasifikasi usia lanjut usia (lansia) menurut WHO dalam Dayaningsih dkk. (2021) meliputi :

1. Usia pertengahan (*middle age*), Berkisaran diusia 45 tahun sampai dengan 59 tahun.
2. Lanjut usia (*eldery*), Berkisaran diusia 60 tahun sampai dengan 74 tahun.
3. Lanjut usia (*old*), Berkisaran diusia 75 tahun sampai dengan 90 tahun.
4. Usia sangat tua (*very old*), Usia yang ada di atas 90 tahun.

2.2.3 Proses Penuaan

Menua atau proses menjadi tua adalah suatu proses menghilangnya atau menurunnya fungsi Kesehatan dalam memenuhi kebutuhan dalam hidup. Menua ditandai dengan kulit yang mengendur, rambut yang memutih, pendengaran kurang jelas, dan penglihatan semakin buruk (Dayaningsih *et al.*, 2021)

Proses penuaan berhubungan dengan perubahan fungsional tubuh manusia. Pertambahan usia, diikuti dengan perubahan komposisi tubuh, yang berupa

penurunan massa otot dan massa tulang. Perubahan yang berkaitan dengan proses penuaan terjadi setelah 50 tahun kehidupan. Perubahan tersebut tampak signifikan pada massa tubuh yang hilang 1-2% setiap tahunnya dan penurunan kekuatan 1,5-5% setiap tahun (Litin & Miranti, 2019).

2.3 Konsep Nyeri

2.3.1 Definisi

Neuropati diabetik merupakan kerusakan pada sistem saraf perifer yang terjadi akibat kerusakan pembuluh darah mikro yang mengalirkan darah ke jaringan saraf tersebut pada penderita diabetes. Kondisi ini mengenai penderita diabetes sebanyak 50%. Diperkirakan sekitar 236 juta orang di dunia menderita neuropati diabetik. Penyakit ini umumnya terjadi pada tungkai bawah dan setelah menderita diabetes dalam waktu yang lama. Neuropati diabetik menjadi suatu permasalahan karena penyakit ini dapat menyebabkan berbagai organ tubuh mengalami gangguan, misalnya kehilangan fungsi otonom sistem saraf yang dapat mengenai jantung, sistem pencernaan, sistem genitourinaria, dan menyebabkan sensitivitas taktil dan propriosepsi berkurang. Selain itu, kondisi ini berperan atas morbiditas, mortalitas, dan penurunan kualitas hidup pasien yang menderitanya. Pada pasien yang menderita diabetes dalam waktu yang lama dan tidak terkontrol akan meningkatkan kemungkinan terjadi kerusakan pada pembuluh darah mikro dan makro. Rerata kejadian neuropati diabetik mengenai pasien diabetes melitus tipe II dengan durasi 10 tahun (Rachman *et al.*, 2021).

2.3.2 Klasifikasi

Beberapa metode klasifikasi nyeri telah dikembangkan untuk membantu dokter dalam mendiagnosis. Nyeri dapat diklasifikasikan menjadi beberapa jenis berdasarkan durasi atau intensitas, mekanisme patologis, dan lokasi anatomis (Jamal *et al.*, 2022).

1. Berdasarkan durasi atau intensitas
 - a. Nyeri akut, durasi bergantung pada proses penyembuhan atau perbaikan jaringan, secara umum berdurasi tidak lebih dari 3 -6 bulan setelah penyebab dasar teratasi dan akan menghilang secara spontan (López Martín, 2024).

- b. Nyeri kronis, nyeri yang berlangsung lebih dari 3-6 bulan. Nyeri ini bukan sekedar gejala, karena dapat menyebabkan gangguan fungsi organ, disabilitas, serta dampak psikologis dan sosial yang signifikan (López Martín, 2024).
 - c. Nyeri irruptif (*Breakthrough Pain*), merupakan nyeri akut yang muncul secara cepat dengan durasi yang sangat singkat dan berintensitas sedang hingga berat (López Martín, 2024).
2. Berdasarkan mekanisme patologi
- a. Nosiplastik, merupakan nyeri yang tidak diketahui asalnya kemunculannya dari perubahan nosiseptif meski belum diketahui bukti jelas adanya kerusakan jaringan aktual (Jamal *et al.*, 2022). Nyeri sering dikaitkan dengan mekanisme sensitisasi sentral (Nijs *et al.*, 2023).
 - b. Nosiseptif, merupakan nyeri yang timbul karena adanya kerusakan jaringan aktual atau potensi kerusakan jaringan non-saraf yang mengaktifkan nosiseptor. Nyeri ini biasanya terlokalisasi dengan jelas, dapat berupa nyeri tumpul atau tajam (Nijs *et al.*, 2023).
 - c. Neuropatik, merupakan nyeri yang disebabkan oleh penyakit pada sistem saraf somatosensorik, baik perifer maupun sentral. Nyeri ini muncul akibat adanya gangguan transmisi pada sinyal saraf (Nijs *et al.*, 2023).
 - d. Nyeri campuran (*Mixed Pain*), merupakan kondisi nyeri yang melibatkan lebih dari satu mekanisme patologi. Nyeri ini sering ditemukan pada nyeri kronik, dimana diawali dengan kerusakan jaringan yang dapat disertai dengan kerusakan saraf dan sensitisasi sentral (Nijs *et al.*, 2023).
3. Berdasarkan lokasi anatomis (López Martín, 2024).
- a. Nyeri somatik, seperti kulit, otot, tulang, sendi, dan ligamen.
 - b. Nyeri *visceral*, berasal dari organ dalam.
 - c. Nyeri neuropatik perifer, kerusakan atau penyakit pada sistem saraf somatosensorik perifer seperti saraf tepi atau akar saraf.
 - d. Nyeri neuropatik sentral, berasal dari lesi atau penyakit pada sistem saraf pusat.

- e. Nyeri musculoskeletal, timbul dari tulang, sendi, otot, dan jaringan lunak akibat proses patologis.
- f. Nyeri kepala dan orofasial, nyeri yang berlokasi di kepala, wajah, dan rongga mulut, termasuk sakit kepala primer maupun sekunder, neuralgia kranial, gangguan temporomandibular, serta nyeri orofasial idiopatik.

2.3.3 Faktor Yang Mempengaruhi

1. Faktor biologis (Meints & Edwards, 2017)

a. Aktivasi nososipseptor

Kerusakan jaringan atau rangsangan berbahaya akan mengaktifkan nosiseptor perifer yang berfungsi mendeteksi rangsang mekanik, termal, atau kimia, sehingga memicu impuls nyeri menuju sistem saraf pusat.

b. Transmisi dan modulasi sistem saraf pusat

Nyeri diproses melalui jalur saraf di medula spinalis dan otak, melibatkan korteks somatosensorik, insula, dan korteks cingulate anterior. Perubahan pada jalur ini dapat memperkuat atau melemahkan persepsi nyeri.

c. Sensitifitas perifer dan sentral

Paparan nyeri berulang atau berkepanjangan dapat meningkatkan kepekaan nosiseptor (sensitisasi perifer) serta meningkatkan respons neuron di sistem saraf pusat (sensitisasi sentral), yang berperan penting pada nyeri kronis.

d. Perubahan struktur dan fungsi otak

Pada nyeri kronis ditemukan perubahan struktural (penurunan gray matter) dan perubahan konektivitas fungsional pada area otak yang berperan dalam persepsi dan regulasi nyeri, seperti prefrontal cortex dan insula

e. Sistem inhibisi nyeri endogen

Tubuh memiliki mekanisme penghambatan nyeri alami, seperti *diffuse noxious inhibitory control* (DNIC). Gangguan pada sistem ini dapat menyebabkan nyeri terasa lebih berat dan menetap.

f. Peran neurotransmitter dan sistem opioid endogen

Neurotransmitter seperti glutamat, substansi P, serta sistem opioid endogen (reseptor μ -opioid) berperan dalam transmisi dan modulasi nyeri. Perbedaan aktivitas sistem ini memengaruhi intensitas nyeri yang dirasakan.

g. Faktor hormonal dan jenis kelamin

Hormon seks (estrogen dan progesteron) memengaruhi sensitivitas nyeri dan menjelaskan perbedaan prevalensi serta intensitas nyeri antara laki-laki dan perempuan, termasuk variasi nyeri sepanjang siklus menstruasi.

h. Respon neuroinflamasi

Aktivasi sel glia dan proses neuroinflamasi di sistem saraf pusat ditemukan pada nyeri kronis, yang berkontribusi terhadap pemeliharaan nyeri jangka panjang.

2. Faktor psikologis (Neophytou *et al.*, 2025)

a. Kecemasan (*Anxiety*)

Tingkat kecemasan yang tinggi sebelum atau selama prosedur berasosiasi dengan nyeri yang dirasakan lebih berat, karena kecemasan meningkatkan kewaspadaan dan fokus terhadap rangsangan nyeri.

b. *Pain expectation*

Ekspektasi negatif berperan dalam membentuk respons kognitif dan emosional yang memperkuat intensitas nyeri.

c. Pengalaman nyeri sebelumnya

Pengalaman nyeri yang tidak menyenangkan di masa lalu berhubungan dengan peningkatan nyeri pada paparan berikutnya. Ingatan terhadap nyeri sebelumnya dapat memperkuat *anticipatory anxiety* dan persepsi nyeri saat ini.

d. Rasa gugup (*Nervousness*)

Nervousness sebelum atau selama prosedur berasosiasi signifikan dengan peningkatan intensitas nyeri. Kondisi ini mencerminkan respons emosional akut yang memperbesar sensitivitas terhadap rangsangan nyeri.

e. *Catastrophizing*

Kecenderungan melebih-lebihkan ancaman nyeri dan merasa tidak mampu mengatasinya, berhubungan dengan intensitas nyeri yang lebih tinggi serta distress emosional yang lebih berat.

f. Depresi

Hubungan antara depresi dan nyeri ditemukan tidak konsisten. Beberapa studi menunjukkan adanya asosiasi, namun bukti keseluruhan masih lemah dan

tidak konklusif. Menunjukkan bahwa depresi mungkin dapat berperan pada nyeri kronis dibandingkan nyeri akut.

3. Faktor lingkungan atau sosial (Adhijaya Pendit & Reti, 2023)

a. Tingkat pengetahuan

Pengetahuan yang rendah mengenai penyakit, penyebab nyeri, serta cara pencegahan dan penanganannya dapat menyebabkan nyeri tidak ditangani secara adekuat.

b. Lingkungan keluarga dan dukungan sosial

Lingkungan sosial yang kurang mendukung, seperti minimnya perhatian keluarga atau orang terdekat, dapat memengaruhi perilaku individu dalam mengelola nyeri. Dukungan sosial yang baik berperan dalam meningkatkan kepatuhan terhadap pengobatan, motivasi melakukan perawatan mandiri, serta kemampuan menghadapi nyeri secara psikologis.

c. Akses informasi dan edukasi kesehatan

Keterbatasan akses terhadap edukasi kesehatan menyebabkan individu tidak memperoleh informasi yang memadai terkait penyakit dan nyeri yang dialami. Berdampak pada keterlambatan penanganan, penggunaan cara yang tidak tepat, serta peningkatan risiko nyeri.

d. Lingkungan tempat tinggal dan aktivitas keseharian

Lingkungan fisik yang tidak ergonomis, seperti tempat kerja atau tempat tinggal yang menuntut aktivitas fisik berat dan berulang, dapat memperberat beban pada tubuh dan memicu timbulnya nyeri. Faktor lingkungan ini berperan sebagai pencetus maupun faktor yang memperberat nyeri.

e. Lingkungan sosial dan budaya

Dapat membentuk kebiasaan serta perilaku individu dalam merespons nyeri, termasuk kecenderungan menunda pengobatan atau menganggap nyeri sebagai kondisi yang wajar. Sikap ini dapat menyebabkan nyeri tidak tertangani secara optimal dan berpotensi menjadi kronis.

2.3.4 Patofisiologi

Patofisiologi dari neuropati diabetik terdiri dari berbagai faktor, yang meliputi kerusakan mikrovaskular, neurodegenerasi, keterlibatan jalur polyol, stres

oksidatif, dan proses inflamasi. Faktor pemicu utama terjadinya neuropati diabetik adalah hiperglikemia, sedangkan faktor lain yang ikut berperan meliputi usia tua, laki-laki, jenis kelamin, lama penyakit, hipertensi, konsumsi alkohol, merokok dan kadar HbA1c > 7% (Syahrizal *et al.*, 2023).

2.3.5 Diagnosis

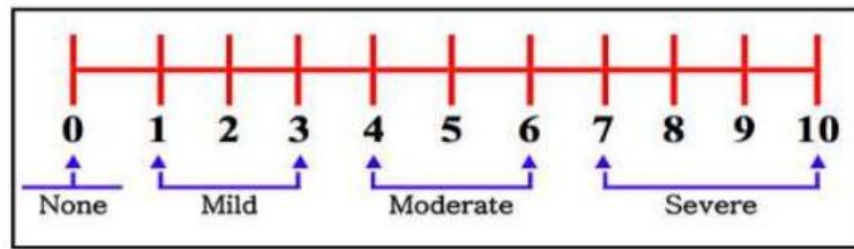
Ada beberapa cara untuk membantu mengetahui akibat nyeri menggunakan skala assessment nyeri unidimensional (tunggal) atau multidimensi. Skala assessment nyeri unidimensional ini meliputi *Visual Analog Scale* (VAS), *Verbal Rating Scale* (VRS), *Numeric Rating Scale* (NRS), *Wong Baker Pain Rating Scale*. Skala multidimensional ini meliputi *McGill Pain Questionnaire* (MPQ), *The Brief Pain Inventory* (BPI), *Memorial Pain Assessment Card*, Catatan harian nyeri (*Pain diary*) (Jamal *et al.*, 2022).

2.3.6 Penilaian Nyeri

Penilaian nyeri merupakan langkah krusial dalam manajemen nyeri pada pasien, umumnya menggunakan *Numeric Rating Scale* (NRS) sebagai alat ukur intensitas nyeri yang sederhana. Penilaian nyeri dengan rating 0 (tanpa nyeri) hingga 10 (nyeri berat) yang berkorelasi signifikan dengan penurunan aktivitas sehari-hari (Martias *et al.*, 2025).

Tabel 2.2 Pengukuran Intensitas Nyeri dengan NRS

Skor NRS	Tingkat Nyeri	Karakteristik Klinis	Dampak
0-3	Ringan	Nyeri minimal, tidak mengganggu	Mandiri
4-6	Sedang	Nyeri mengganggu aktivitas	Ketergantungan Sedang
7-10	Berat	Nyeri parah, membatasi mobilitas	Ketergantungan tinggi



Gambar 2.1 *Numeric Pain Rating Scale* (Juwarni *et al.*, 2025)

2.4 Tinjauan Tentang Metamizole

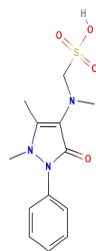
2.4.1 Definisi

Metamizol atau disebut juga dengan *dipyrone* adalah obat analgesik non-opioid dan antipiretik yang termasuk kedalam golongan Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) yang digunakan sebagai pereda nyeri. Metamizol memiliki efek analgesik yang kuat, antipiretik, dan spasmolitik, namun efektivitas anti inflamasi relatif lemah. Metamizol banyak digunakan untuk penatalaksanaan nyeri akut hingga sedang-berat, terutama pada kondisi nyeri pasca operasi, nyeri kolik, dan nyeri akibat penyakit kronik tertentu (Jeyaraman *et al.*, 2024).

Penggunaan metamizol di Swiss menunjukkan tren peningkatan yang bermakna selama periode 2014–2019. Berdasarkan analisis data klaim asuransi kesehatan Helsana, jumlah klaim metamizole meningkat sebesar 50%, dari 19.297 klaim per 100.000 penduduk dewasa pada tahun 2014 menjadi sekitar 28.843 klaim per 100.000 penduduk dewasa pada tahun 2019. Selain itu, jumlah *Defined Daily Doses* (DDD) metamizole juga mengalami peningkatan paling tinggi dibandingkan analgesik non-opioid lain, yaitu sebesar 84% dalam periode yang sama. Peningkatan ini tidak disebabkan oleh intensitas penggunaan per individu, melainkan oleh bertambahnya jumlah pengguna metamizole, yang tercermin dari kenaikan jumlah individu dengan setidaknya satu klaim metamizole sebesar 33% secara keseluruhan, dan bahkan mencapai 47% pada kelompok usia di atas 65 tahun. Secara geografis, prevalensi penggunaan metamizole lebih tinggi di wilayah berbahasa Jerman dibandingkan wilayah berbahasa Prancis dan Italia. Temuan ini menunjukkan bahwa metamizole semakin banyak digunakan, khususnya pada

populasi usia lanjut, dan mencerminkan pergeseran pola penggunaan analgesik non-opioid di Swiss dalam beberapa tahun terakhir (Gut *et al.*, 2024).

Penelitian yang dilakukan di Indonesia, tepatnya di Instalasi Farmasi Rumah Sakit Mitra Siaga Tegal, Metamizol menjadi obat Anti Inflamasi Non Steroid (AINS) yang paling banyak diresepkan sebagai terapi tunggal. Prevalensi penggunaannya mencapai 46,25% dari total sampel terapi tunggal. Tingginya angka penggunaan ini disebabkan oleh waktu paruh metamizol yang relatif singkat, yaitu antara 1 hingga 3 jam, sehingga dinilai optimal untuk meredakan nyeri. Selain sebagai terapi tunggal, metamizol juga mendominasi dalam terapi kombinasi, paling sering dipasangkan dengan *ciprofloxacin* (35,40%) untuk mencegah infeksi pasca-pembedahan (Febriyanti *et al.*, 2021).

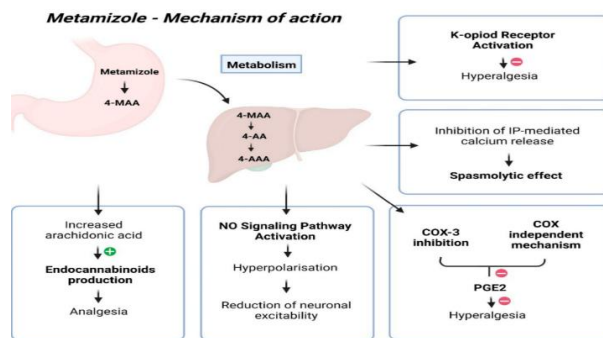


Gambar 2.2 Senyawa Metamizol

Sumber : PubChem

2.4.2 Mekanisme Kerja

Metamizol bekerja sebagai prodrug yang setelah dikonsumsi akan terhidrolisis secara spontan menjadi metabolit aktif utamanya, yaitu *4-methylaminoantipyrine* (MAA). Mekanisme kerja utamanya melibatkan penghambatan enzim siklooksigenase (COX) di tingkat pusat dan perifer, yang menyebabkan penurunan sintesis prostaglandin, yaitu mediator utama nyeri dan peradangan. Selain itu, metamizol memiliki efek spasmolitik yang unik melalui penghambatan pelepasan kalsium intraseluler, yang sangat bermanfaat untuk meredakan nyeri kolik. Metamizol juga berinteraksi dengan sistem opioid endogen serta sistem kanabinoid, yang berkontribusi pada efek analgesik (peredam nyeri) dan antipiretik (penurun demam) yang kuat (Jeyaraman *et al.*, 2024).



Gambar 2.3 Mekanisme kerja aksi metamizol
(Jeyaraman *et al.*, 2024)

2.4.3 Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Metamizol (dipiron) merupakan derivat pirazolon yang tersedia dalam bentuk oral dan intravena, dan bertindak sebagai *prodrug*. Setelah pemberian oral, metamizol mengalami hidrolisis non-enzimatik di saluran cerna menjadi metabolit aktif utama yaitu *4-methylaminoantipyrine* (4-MAA) dan *4-aminoantipyrine* (4-AA), dengan tingkat absorpsi mencapai sekitar 85% dan waktu puncak konsentrasi (Tmax) 1,4–2 jam. Pada pemberian intravena, konversi menjadi metabolit aktif terjadi di hati. Metabolit 4-MAA selanjutnya dimetabolisme terutama oleh enzim sitokrom P450, khususnya CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, dan CYP2C9, serta kemungkinan metabolisme ekstrahepatik melalui mieloperoksidase. Waktu paruh eliminasi 4-MAA berkisar 2–3 jam, sedangkan 4-AA sekitar 5–6 jam, sehingga durasi kerja analgesik relatif singkat, yaitu sekitar 4 jam dan memerlukan pemberian 3–4 kali sehari. Metamizol diekskresikan terutama melalui ginjal ($\pm 90\%$) dan sebagian kecil melalui feses dalam bentuk metabolit tidak aktif (Brinkman *et al.*, 2025).

Mekanisme kerja metamizol belum sepenuhnya dipahami secara pasti. Secara klasik, metabolit aktifnya terutama 4-MAA diketahui memiliki efek inhibisi terhadap enzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2), meskipun derajat inhibisinya lebih lemah dibandingkan NSAID konvensional. Inhibisi COX-2 menurunkan pembentukan prostaglandin sehingga memberikan efek analgesik, antipiretik, dan spasmolitik, sedangkan inhibisi COX-1 menurunkan pembentukan tromboksan A₂

yang berperan dalam agregasi trombosit. Selain mekanisme tersebut, studi *in vitro* dan hewan menunjukkan bahwa metamizol juga dapat bekerja melalui jalur lain, termasuk aktivasi COX-3, modulasi reseptor TRPA-1, sistem endokannabinoid, serta sistem opioid endogen, yang secara bersama-sama berkontribusi terhadap efek analgesiknya. Namun, kontribusi relatif masing-masing mekanisme ini pada manusia masih memerlukan penelitian lebih lanjut (Brinkman *et al.*, 2025).

2.5 Tinjauan Tentang Vitamin B

2.5.1 Definisi

Menurut Kemenskes RI (2019), Vitamin merupakan senyawa yang diperlukan tubuh dalam jumlah yang sedikit untuk proses metabolisme. Walaupun dibutuhkan dalam jumlah kecil oleh tubuh, apabila terjadi defisiensi vitamin maka dapat menyebabkan penyakit ringan sampai penyakit berat. Tingkat kekurangan beberapa mikronutrien terkait dengan peningkatan timbunan lemak dalam tubuh. Individu yang kelebihan berat badan dan obesitas memiliki konsentrasi vitamin dan mineral dalam darah yang lebih rendah dibandingkan dengan individu yang tidak kelebihan berat badan dan non-obesitas. Menurut kelarutannya, vitamin terbagi menjadi vitamin larut lemak dan vitamin larut air (KEMENKES, 2019).

Vitamin yang larut dengan air salah satunya yaitu vitamin B Kompleks adalah sekumpulan delapan jenis vitamin B yang terdiri dari B1(Tiamin), B2(Riboflavin), B3(Niasin), B5(Asam pantotenat), B6(Piridoksin), B7(Biotin), B9(Asam folat), dan B12(Kobalamin). Vitamin B kompleks memiliki banyak peran dalam metabolisme energi di dalam tubuh. Setiap jenis dari vitamin B kompleks memiliki fungsinya tersendiri, seperti mengubah lemak dan karbohidrat menjadi energi atau memecah protein menjadi asam amino (Nugraha *et al.*, 2023).

2.5.2 Jenis-jenis Vitamin B dan Fungsinya

Vitamin B Kompleks terdiri dari delapan vitamin utama dan memiliki fungsinya masing-masing menurut Adiarni dkk (2023) yaitu:

a. Vitamin B1 (Tiamin)

Berperan sebagai koenzim yang membantu enzim dalam mempercepat reaksi kimia, termasuk proses mengubah nutrisi menjadi energi. Sumber vitamin B1 dapat ditemukan pada biji-bijian dan sereal gandum.

b. Vitamin B2 (Riboflavin)

Berfungsi untuk menjaga kesehatan kulit, mata, dan sistem saraf, serta mendukung metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak. Sumber vitamin B2 meliputi produk susu, kacang polong, kacang almond, dan daging.

c. Vitamin B3 (Niasin)

Berperan sebagai koenzim yang membantu mengubah nutrisi menjadi energi, mirip dengan fungsi Vitamin B1. Selain itu, vitamin ini juga berfungsi sebagai antioksidan dan mendukung proses metabolisme yang mengubah glukosa menjadi energi. Vitamin B3 dapat ditemukan dalam kacang tanah, ikan, telur, produk susu, dan biji bunga matahari.

d. Vitamin B5 (Asam Pantotenat)

Berfungsi dalam sintesis asam lemak, serta pembentukan koenzim, asam amino, dan berbagai senyawa lainnya. Sumber vitamin B5 meliputi jamur, biji-bijian, dan sayuran.

e. Vitamin B6 (Piridoksin)

Berguna sebagai koenzim dan juga membantu pembentukan sel darah putih. Vitamin ini dapat ditemukan dalam ikan salmon, kacang pistachio, serta buah-buahan, biji-bijian, dan sayuran.

f. Vitamin B7 (Biotin)

Berfungsi untuk memelihara kesehatan rambut, kulit, dan kuku. Sumbernya meliputi daging, jamur, kuning telur, dan kacang-kacangan.

g. Vitamin B9 (Asam Folat)

Berguna untuk membantu pertumbuhan, metabolisme tubuh dan juga formasi DNA. Vitamin B9 dapat diperoleh dari sayuran hijau dan juga kacang-kacangan.

h. Vitamin B12 (Kobalamin)

Berguna untuk membantu proses metabolisme, menjaga fungsi neurologis

dan juga membantu pembentukan sel darah merah. Vitamin B12 dapat diperoleh dari makanan hewani (Adiarni *et al.*, 2022)

2.5.3 Mekanisme Kerja Analgesik atau Neurotropik

Menurut Tarang dkk (2024), mekanisme kerja vitamin B kompleks berperan sebagai analgesik dengan melibatkan beberapa jalur metabolisme dan efek pada sistem saraf. Vitamin B1 atau tiamin, memiliki sifat anti-oksidatif dan efek signifikan pada jalur oksida nitrat-cGMP, memberikan sifat anti-hiperanalgesik dan anti-alodinik. Vitamin B6, atau piridoksin, memiliki efek modulasi pada saluran kalsium, menghambat sintesis glutamat dan mengintervensi metabolisme karbohidrat. Vitamin B12 menunjukkan efek rekonstruktif dan meningkatkan sintesis faktor pertumbuhan epidermal. Menggabungkan mereka menghasilkan efek aditif yang selain berperan dalam fungsi vital tubuh, dapat membantu mengobati penyakit seperti nyeri (Tarang *et al.*, 2024).

2.6 Penelitian Terdahulu

NO	PENELITI	JUDUL JURNAL	TAHUN	METODE	POPULASI	HASIL
1	Agung Suryadi Mahmud, Muhammad Ramli Ahmad, Alamsyah Ambo Ala Husain, Andi Husni Tanra, Ratnawati, Charles Wijaya Tan	Efek Vitamin B1, B6, dan B12 Terhdap Intensitas Nyeri, Kadar Interleukin 6 (IL-6), dan Interleukin 10 (IL- 10) Pasca Seksio Sesarea	2024	Uji Klinis acak tersamar tungga (<i>Single-blind randomized clinical trial</i>)	Pasien seksio sesarea elektif dengan anestesi spinal, usia 19-40 tahun, ASA II. Total sampel 20 orang, dibagi menjadi 2 kelompok (Intervensi: Vitamin B1,B6, dan B12; Kontrol: tanpa Vitamin B)	Tidak ada perbedaan signifikan intensitas nyeri dan kadar IL-6 antar kelompok. Namun, kelompok IL- 10 lebih tinggi pada kelompok vitamin B setelah 8 jam pasca operasi ($p<0,05$). Pemberian Vitamin B1,B6,dan B12 meningkatkan kadar IL- 10 dan berpotensi membantu modulasi nyeri pasca bedah.

2	Dian Arsanti Palupi, Putri Ika Wardani	Tingkatan Penggunaan Obat Anti Inflamasi Non Steroid di Apotek GS Kabupaten Kudus	2017	Penelitian non ekperimental dengan metode deskriptif melalui studi prospektif berdasarkan data penjualan obat AINS	Data penggunaan obat AINS di apotek GSKabupaten Kudus bulan maret 2016 (obat tunggal maupun kombinasi)	- Penggunaan obat AINS tunggal terbanyak adalah natrium diklofenak - Terapi kombinasi terbanyak adalah natrium diklofenak + metil prednisolon - Natrium diklofenak Paling banyak digunakan baik tunggal maupun kombinasi
3	Nasar Iqbal R, M. Azeem, M. Khan Malik, Khalil Ahmed	<i>Role of Vitamin B6 and Folic Acid in Decreasing Diabetic Peripheral Sensory and Motor Neuropathy</i>	2022	Penelitian <i>case-control</i> yang dilakukan di Rumah Sakit Sargodha pada tahun 2018-2020. Peneliti melakukan	250 pasien diabetes melitus tipe 2 (laki- laki dan perempuan usia ≥ 20 tahun) dengan neuropati perifer, serta 50	Hasil penelitian menunjukkan bahwa gejala yang paling sering adalah nyeri pada tungkai bawah, mati rasa distal pada

				anamnesis, pemeriksaan sistem saraf, pemeriksaan elektrofisiologi, serta pemeriksaan laboratorium seperti kadar glukosa dan kadar vitamin sebelum dan sesudah terapi.	orang sehat sebagai kelompok kontrol.	200 pasien, neuropati sensorik pada 150 pasien, dan neuropati motorik pada 52 pasien. Pemberian vitamin B6 dan asam folat terbukti menurunkan neuropati perifer diabetik dengan cara menurunkan kadar homosistein serta membantu perbaikan fungsi saraf.
4	Meylani, Indrianti, Huntari Harahap, Mara Imam Taufiq Siregar, Maria Estela Karolina	Rasionalitas Penggunaan Obat Anti Inflamasi Non-Steroid (OAINS) pada Pasien Rawat Jalan di Puskesmas	2024	Penelitian deskriptif dengan data rekam medik pasien (analisis univariat)	Semua pasien rawat jalan di Puskesmas Putri Ayu Kota Jambi yang mendapatkan resep OAINS, Januari–	Mayoritas pasien perempuan (75,6%), usia terbanyak 46– 55 tahun (42,7%), tidak bekerja (73,3%), dan tanpa

		Putri Ayu Kota Jambi Tahun 2023			Maret 2023. Sampel 225 pasien	penyakit penyerta (92%). Diagnosis terbanyak: penyakit muskuloskeletal (52%). OAINS paling banyak diresepkan: natrium diklofenak (48%). Rasionalitas penggunaan OAINS: 96,4% tepat indikasi, 96,9% tepat dosis dan interval
5	S. Christopher, B.A. Tadlock, B.J. Veroneau, C. Harnish, N.K.P. Perera, A.M. Knab, S.	<i>Epidemiological profile of pain and non-steroid anti-inflammatory drug use in collegiate athletes in the</i>	2020	Cross-sectional survey (online) pada atlet NCAA, Dilakukan 1 Agustus – 30 September 2019	Atlet perguruan tinggi NCAA dari 3 institusi di AS. Responden 313 orang (230 perempuan, 83 laki-	Insidensi nyeri lebih tinggi pada atlet perempuan (45%) dibanding laki-laki (34,9%). Lokasi nyeri

	Vallabhajosula, G.S. Bullock	<i>United States</i>			laki)	terbanyak: perempuan → punggung (35%), lutut (26%), pergelangan laki/kaki (23%); laki-laki → lutut (35%), punggung (28%), bahu (24%). Penggunaan NSAID: 28% perempuan dan 20% laki- laki. Dari yang melaporkan nyeri, 46% perempuan dan 38% laki- laki mengonsumsi NSAID. Mayoritas membeli NSAID: 70% perempuan, 61% laki- laki
--	---------------------------------	----------------------	--	--	-------	--

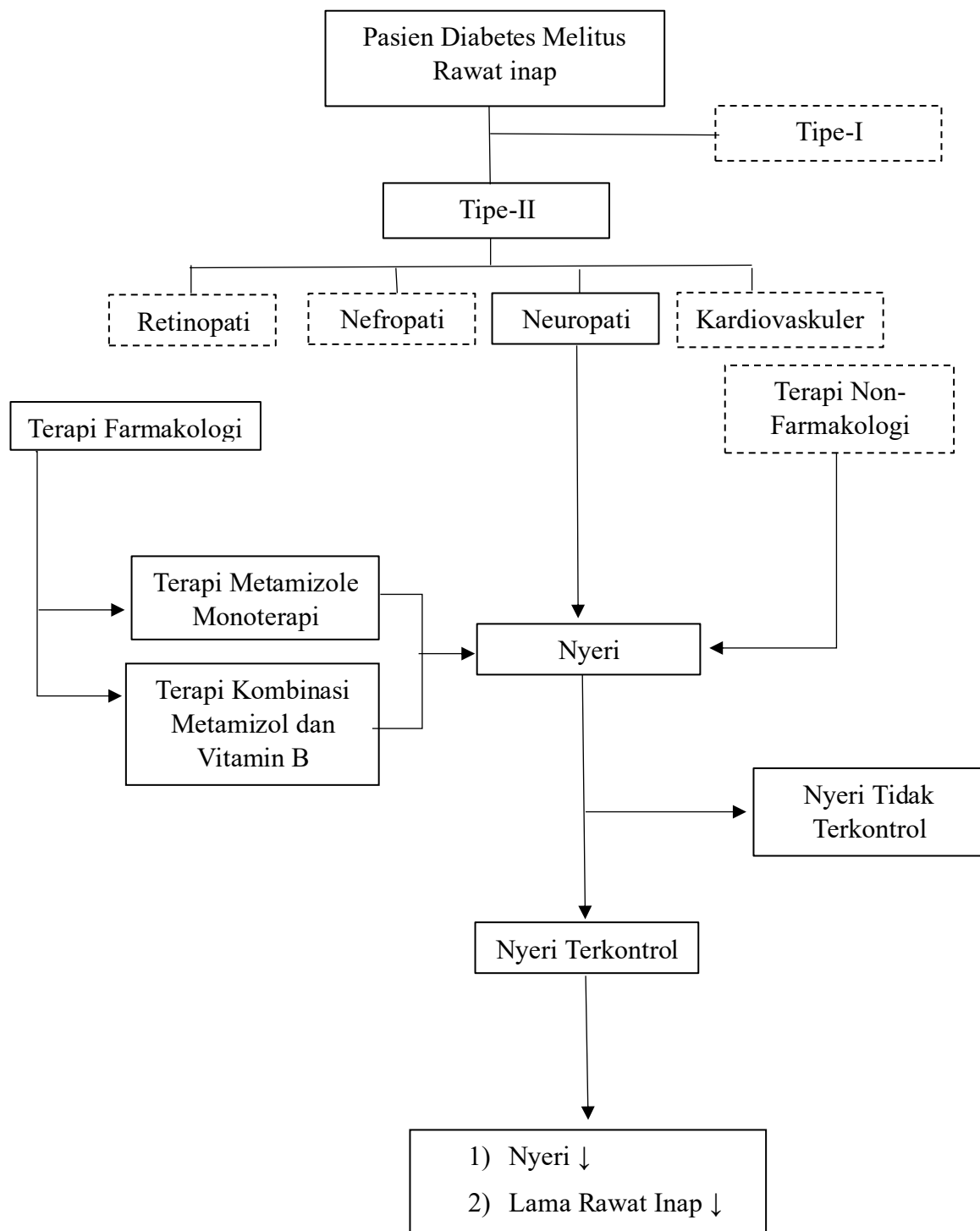
						Kesimpulan: Atlet perguruan tinggi banyak mengalami nyeri dan menggunakan NSAID tanpa supervisi medis, sehingga perlu edukasi literasi kesehatan
6	Mauricio Alvarez, Oswaldo R. Sierra, Ginna Saavedra, Sergio Moreno	<i>Vitamin B12 Deficiency and Diabetic Neuropathy in Patients Taking Metformin: A Cross-Sectional Study</i>	2019	Penelitian <i>cross-sectional</i> . Kadar vitamin B12 diukur menggunakan metode <i>chemiluminescence immunoassay</i> . Neuropati diabetik dinilai melalui rekam medis pasien, pemeriksaan konduksi saraf, serta <i>Michigan Neuropathy Screening Test</i> . Analisis hubungan	Sebanyak 162 pasien diabetes melitus yang menggunakan metformin.	Penelitian menunjukkan 7,3% pasien mengalami defisiensi vitamin B12. Pada pasien dengan neuropati diabetik 64% memiliki kadar vitamin B12 rendah atau <i>borderline</i> , sedangkan pada pasien tanpa neuropati hanya 17%. Dosis metformin yang

				variabel menggunakan regresi linear.		lebih tinggi berhubungan dengan penurunan kadar vitamin B12, sehingga meningkatkan resiko neuropati diabetik.
7	Renata Zajackowska, Klaudia Kwiatkowski, Katarzyna Pawlik, Anna Piotrowska, Ewelina, Pojewska, Wioletta makuch, Jerzy Wordliczek, Joanna Mika	<i>Metamizole Relieves Pain by Influencing Cytokine Levels in Dorsal Root Ganglia in a Rat Model of Neuropathic Pain</i>	2020	Penelitian eksperimental pada hewan (<i>in vivo</i>) menggunakan model nyeri neuropatik pada tikus melalui <i>chronic constriction injury</i> (CCI) pada saraf skiatik. Penilaian nyeri dilakukan dengan <i>von Frey test</i> dan <i>cold plate test</i> , serta analisis ekspresi gen dan protein menggunakan RT-qPCR dan <i>Western blot</i>	Tikus percobaan (rat model) yang diinduksi mengalami nyeri neuropatik melalui cedera saraf skiatik	Hasil penelitian menunjukkan bahwa metamizole mampu mengurangi perilaku nyeri neuropatik pada tikus serta memengaruhi kadar sitokin inflamasi di <i>dorsal root ganglia</i> (DRG), seperti IL-1 β , IL-6, dan IL-18. Hal ini menunjukkan bahwa metamizole memiliki efek analgesik dan

						antiinflamasi dalam mekanisme nyeri neuropatik.
8.	Shabab A. Zarei, Mina Shahriari-Khalaji, Ian Max Andolina, Gila Behzadi (Zarei et al., 2023)	<i>Antinociceptive effects of vitamin B-complex: A behavioral and histochemical study in rats</i>	2023	Penelitian ekperimental laboratorium dengan model hewan coba (tikus Wistar jantan)	Tikus Wistar jantan (n=8 perkelompok), berat rata-rata 195 ± 15 g	Perilaku nyeri: Neurobion secara signifikan menurunkan perilaku nyeri (licking & flinching) terutama pada fase kronis (fase II) dari formalin test, tetapi tidak berpengaruh signifikan pada fase akut. Histokimia: terdapat penurunan jumlah neuron positif NADPH-d

						(penanda NO) dan c-Fos di lamina dorsal spinal cord pada kelompok Neurobion dibanding kontrol. Kesimpulan: Vitamin B kompleks (Neurobion) menimbulkan efek antinosiseptif, terutama dengan menekan transmisi nyeri di tingkat spinal, terkait dengan penurunan aktivitas neuron yang menggunakan nitric oxide sebagai neurotransmitter nyeri
--	--	--	--	--	--	---

2.7 Kerangka Teoritis



Gambar 2.4 Kerangka Teoritis