

**EFEKTIVITAS TERAPI TAMBAHAN
MAGNESIUM SITRAT TERHADAP
INTENSITAS NYERI KRAM PADA PASIEN
NOCTURNAL LEG CRAMPS DI RS BETHESDA
YOGYAKARTA**

KARYA TULIS ILMIAH

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Pada
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun Oleh:

ANANDA DIGDOYO

41190409

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA
YOGYAKARTA

2023

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
SKRIPSI/TESIS/DISERTASI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika Universitas Kristen Duta Wacana, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ananda Digdoyo
NIM : 41190409
Program studi : Pendidikan Dokter
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Skripsi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*None-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

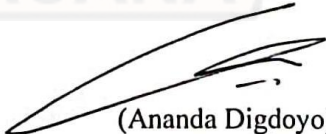
**“EFEKTIVITAS TERAPI TAMBAHAN MAGNESIUM SITRAT TERHADAP
INTENSITAS NYERI KRAM PADA PASIEN *NOCTURNAL LEG CRAMPS* DI
RS BETHESDA YOGYAKARTA”**

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti/Noneksklusif ini Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama kami sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Yogyakarta
Pada Tanggal : 26 Mei 2023

Yang menyatakan


(Ananda Digdoyo)
NIM. 41190409

LEMBAR PENGESAHAN

Karya Tulis Ilmiah dengan Judul:

EFEKTIVITAS TERAPI TAMBAHAN MAGNESIUM SITRAT TERHADAP INTENSITAS NYERI KRAM PADA PASIEN *NOCTURNAL LEG CRAMPS* DI RS BETHESDA YOGYAKARTA

Telah diajukan dan dipertahankan oleh:

ANANDA DIGDOYO
41190409

Dalam Ujian Skripsi Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran

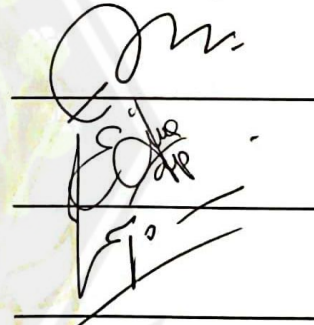
Universitas Kristen Duta Wacana
dan dinyatakan **DITERIMA**

untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran pada tanggal 26 Mei 2023

Nama Dosen

Tanda Tangan

1. Dr. dr. Rizaldy T. Pinzon, Sp.S., M.Kes. :
(Dosen Pembimbing I)
2. dr. Esdras Ardi Pramudita, M.Sc., Sp.S. :
(Dosen Pembimbing II)
3. dr. Kriswanto Widyo, Sp.S. :
(Dosen Penguji)



Yogyakarta, 26 Mei 2023

Disahkan Oleh:

Dekan

Wakil Dekan I Bidang Akademik



dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D



dr. Christiane Marlene Sooi, M.Biomed

**KOMISI ETIK PENELITIAN KEDOKTERAN DAN KESEHATAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UKDW**

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN / ANTI PLAGIARISME

Nama / NIM : Ananda Digdoyo / 41190409
Instansi : Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana
Alamat : Jl. Dr. Wahidin Sudirohusodo No.5-25, Daerah Istimewa
Yogyakarta 55224
E-mail : ananda.digdoyo@students.ukdw.ac.id
Judul artikel : **EFEKTIVITAS TERAPI TAMBAHAN MAGNESIUM
SITRAT TERHADAP INTENSITAS NYERI KRAM PADA
PASIEN *NOCTURNAL LEG CRAMPS* DI RS BETHESDA
YOGYAKARTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa tulisan ilmiah saya adalah asli dan hasil karya sendiri. Saya telah membaca dan memahami peraturan penulisan ilmiah dan etika karya tulis ilmiah yang telah dikeluarkan oleh FK UKDW. Saya sudah menaati semua peraturan penulisan karya tulis ilmiah yang berlaku. Apabila di kemudian hari, karya tulis ilmiah saya terbukti masuk dalam kategori plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai peraturan yang berlaku.

Yogyakarta, 26 Mei 2023

Yang menyatakan,



**Ananda Digdoyo
(41190409)**

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Kuasa atas berkat dan penyertaan yang diberikan-Nya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah yang berjudul “Efektivitas Magnesium Sitrat terhadap Intensitas Nyeri Kram pada Pasien *Nocturnal Leg Cramps* di RS Bethesda Yogyakarta” sebagai salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Kristen Duta Wacana. Berbagai dukungan emosional, masukan, bimbingan, doa dan juga semangat yang telah diterima oleh penulis selama pengerjaan karya tulis ilmiah ini sangat berarti bagi penulis. Maka dari itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta yang senantiasa memberikan dukungan kepada para mahasiswa dalam penyusunan karya tulis ilmiah.
2. Dr. dr. Rizaldy Taslim Pinzon, Sp. S, M. Kes selaku dosen pembimbing I atas segala waktu, tenaga, bimbingan, solusi, arahan, dan kesabaran dalam penyelesaian karya tulis ilmiah ini.
3. dr. Esdras Ardi Pramudita, M.Sc., Sp.S. selaku dosen pembimbing II atas segala waktu, tenaga, bimbingan, solusi, arahan, dan kesabaran dalam penyelesaian karya tulis ilmiah ini.
4. dr. Kriswanto Widyo, Sp. S selaku dosen penguji yang bersedia memberikan kritik dan saran demi penyusunan karya tulis ilmiah yang lebih baik.

5. Bapak Yuson selaku pengurus dari Litbang Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta yang telah membantu memberikan izin untuk melaksanakan penelitian di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.
6. Bapak Ign. Busono Wiwoho dan Ibu Setiawati selaku orang tua penulis yang senantiasa memberikan dukungan dalam bentuk doa, motivasi, dan bantuan secara material dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah.
7. Andika Pramudita selaku saudara dari peneliti yang telah memberikan semangat, dukungan, juga doa dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah.
8. Samuel Rio Arif Santoso, Zaki Ghulam Mahdi, Ivan Nova Ardiansyah, Rizkon Aji Firmansyah, dan M. Luthfi Ar Rozaan selaku teman dekat dari peneliti yang telah memberikan arahan, masukan, dan bantuan secara emosional sehingga dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
9. Fx. Kevin Naibaho, Yoel Allendio, dan Vincent Aurelio selaku teman dekat “Sumber Segala Hal” yang senantiasa memberikan motivasi, masukan, dan arahan dalam menyelesaikan penyusunan karya tulis ilmiah ini.
10. Rekan-rekan dari “Keluarga Beramal” yang selalu memberikan *support*, semangat, dan meluangkan waktu dan tenaganya untuk membantu peneliti dalam penyusunan karya tulis ilmiah.
11. Petra Gusti Parikesit, Aryososebti Yuwono, Vincent Aurelio, Frans Iqlessias, Miguel Osward, Dyandika Irfan, dan Nicholas Pinalu selaku teman kos “Ibu Beny” yang memberikan masukan dan arahan kepada peneliti dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.

12. Rekan-rekan dari “Saraf” selaku teman sejawat bimbingan skripsi yang telah memberikan dukungan, motivasi, dan doa dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.

13. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu pelaksanaan dan penyelesaian karya tulis ilmiah ini baik dalam bentuk doa maupun dukungan lain.

Semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi masyarakat, sejawat dokter, dan ilmu kedokteran. Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak kekurangan dalam penulisan karya tulis ilmiah ini sehingga kritik dan saran yang diberikan oleh pembaca akan penulis terima dalam membangun karya tulis ilmiah yang lebih baik lagi.

Yogyakarta, 26 Mei 2023



(Ananda Digdoyo

41190409)

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN / ANTI PLAGIARISME.	iii
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
ABSTRAK	xv
ABSTRACT.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 LATAR BELAKANG.....	1
1.2 RUMUSAN MASALAH	4
1.3 TUJUAN PENELITIAN	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 MANFAAT PENELITIAN	5
1.4.1 Teoritis	5
1.4.2 Praktisi	5
1.5 KEASLIAN PENELITIAN.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	11

2.1	TINJAUAN PUSTAKA.....	11
2.1.1	Studi Efektivitas.....	11
2.1.2	Nyeri	13
2.1.2.1	Definisi	13
2.1.2.2	Klasifikasi.....	15
2.1.3	<i>Nocturnal Leg Cramps</i>	17
2.1.3.1	Definisi	17
2.1.3.2	Kriteria Diagnosis & Manifestasi Klinis	18
2.1.3.3	Etiologi, Patofisiologi, & Faktor Risiko.....	19
2.1.3.4	Terapi Farmakologi dan Non-farmakologi.....	22
2.1.3.5	Efek Samping Nyeri Kram NLC	25
2.1.4	Magnesium.....	25
2.1.4.1.	Definisi.....	25
2.1.4.2.	Jenis Suplementasi	26
2.1.4.3.	Hubungan dengan NLC	28
2.1.5	Numeric Rating Scale	29
2.2	LANDASAN TEORI	30
2.3	KERANGKA TEORI.....	33
2.4	KERANGKA KONSEP	34
2.5	HIPOTESIS	34
BAB III METODOLOGI PENELITIAN		35
3.1	DESAIN PENELITIAN	35
3.2	TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN	35

3.3	POPULASI DAN SAMPEL	36
3.3.1	Populasi.....	36
3.3.2	Kriteria Inklusi.....	36
3.3.3	Kriteria Eksklusi	36
3.3.4	Pengambilan Sampel.....	37
3.4	VARIABEL PENELITIAN DAN DEFINISI OPERASIONAL	37
3.4.1	Variabel Penelitian.....	37
3.4.2	Definisi Operasional	38
3.5	UKURAN SAMPEL	39
3.6	BAHAN DAN ALAT	41
3.7	PELAKSANAAN PENELITIAN	42
3.8	ANALISIS DATA.....	43
3.9	ETIKA PENELITIAN.....	43
3.10	JADWAL PENELITIAN	44
BAB IV	HASIL & PEMBAHASAN.....	45
4.1	HASIL PENELITIAN.....	46
4.1.1	Karakteristik Dasar Subjek Penelitian	47
4.1.2	Analisis Bivariat Beda Median dan Rerata.....	51
4.1.3	Analisis Bivariat Variabel Perancu (Korelasi <i>Spearman</i> Rank dan Uji <i>Chi-square/ Fisher</i>)	56
4.1.4	Efek Samping Obat.....	60
4.2	PEMBAHASAN	61
4.3	KETERBATASAN PENELITIAN.....	72
BAB V	KESIMPULAN & SARAN	73

5.2.1	Bagi Klinisi	73
5.2.2	Penelitian Selanjutnya.....	73
DAFTAR PUSTAKA		75
LAMPIRAN.....		82

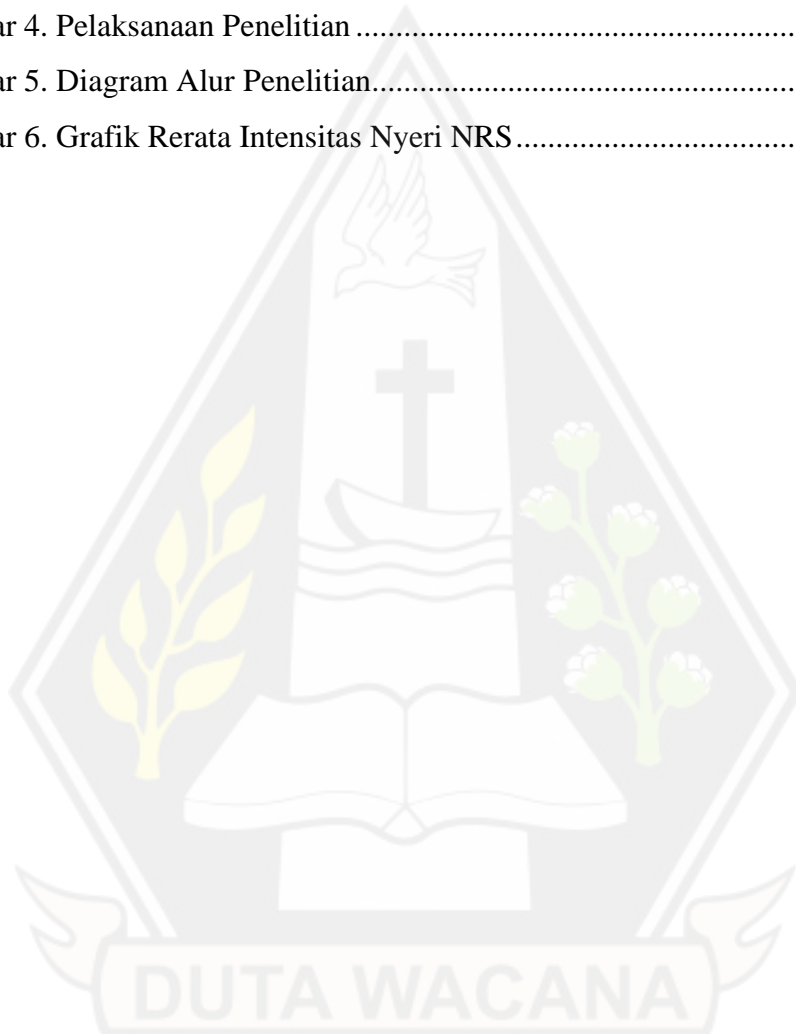


DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	6
Tabel 2. Definisi Operasional	38
Tabel 3. Jadwal Penelitian.....	44
Tabel 4. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian	49
Tabel 5. Uji Normalitas Variabel	52
Tabel 6. Perbandingan Rerata Intensitas Nyeri.....	53
Tabel 7. Perbandingan Rerata Selisih Intensitas Nyeri.....	54
Tabel 8. Perbaikan Intensitas Nyeri Subjektif.....	56
Tabel 9. Uji Spearman Rank Usia Terhadap Intensitas Nyeri	57
Tabel 10. Perbandingan Jenis Kelamin dengan “Intensitas Nyeri Sebelum Terapi”	59
Tabel 11. Perbandingan “Karakteristik Subjek” dengan “Intensitas Nyeri 2 Minggu Sesudah Terapi”	59
Tabel 12. Perbandingan “Karakteristik Subjek” dengan “Selisih Intensitas Sebelum dan Sesudah Terapi/ Nilai Perbaikan Nyeri”	59
Tabel 13. Perbandingan adanya efek samping obat antara 2 kelompok	60
Tabel 14. Proporsi efek samping obat yang muncul.....	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Teori.....	33
Gambar 2. Kerangka Konsep.....	34
Gambar 3. Sample Size.....	40
Gambar 4. Pelaksanaan Penelitian.....	42
Gambar 5. Diagram Alur Penelitian.....	45
Gambar 6. Grafik Rerata Intensitas Nyeri NRS.....	54



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar Informasi Subjek	82
Lampiran 2. Lembar Informed Consent	86
Lampiran 3. Instrumen Penelitian	88
Lampiran 4. Ethical Clearance	97
Lampiran 5. Surat Izin Penelitian.....	98



EFEKTIVITAS TERAPI TAMBAHAN MAGNESIUM SITRAT TERHADAP INTENSITAS NYERI KRAM PADA PASIEN *NOCTURNAL LEG CRAMPS* DI RS BETHESDA YOGYAKARTA

Ananda Digdoyo¹, Rizaldy Taslim Pinzon², Esdras Ardi Pramudita³
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, Yogyakarta

Korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana
Jalan Dr. Wahidin Sudirohusodo Nomor 5-25
Yogyakarta, 55224, Indonesia, Email: penelitianfk@staff.ukdw.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Kram Kaki Nokturnal (NLC) merupakan suatu kontraksi tungkai bawah secara involunter yang bersifat nyeri dan terjadi selama beberapa detik hingga menit pada periode istirahat yang lama, khususnya pada malam hari. Etiologi NLC yang umumnya idiopatik menyebabkan belum adanya terapi paling efektif untuk gejala tersebut. Magnesium diduga memiliki potensi dalam terapi NLC karena salah satu faktor pencetus NLC adalah kadar mineral tertentu yang rendah, seperti defisiensi magnesium. Namun demikian, dari hasil penelitian sebelumnya tentang manfaat magnesium terhadap nyeri kram NLC masih sangat terbatas dan belum konklusif.

Tujuan: Mengukur nilai pengurangan nyeri kram pada pasien NLC yang diberikan terapi tambahan magnesium terhadap terapi standar NLC.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian uji klinik terandomisasi, label terbuka, dengan grup kontrol yang dilakukan follow up selama 2 minggu. Penelitian dilakukan pada 30 subjek pasien kram kaki nokturnal yang telah didiagnosis dengan formulir singkat kram kaki nokturnal adaptasi ICSID 2005. Subjek dibagi dalam 2 kelompok perlakuan yaitu (1) kelompok intervensi yang diberikan terapi standar NLC (calcium dan gabapentin) dengan tambahan terapi magnesium sitrat 100 mg (Hi-Mg100) satu tablet sehari, (2) kelompok kontrol yang hanya diberikan terapi standar NLC. Pengukuran nyeri kram NLC dilakukan menggunakan *Numeric Rating Scale* (NRS) sebelum pemberian terapi (nilai dasar) dan pada minggu ke-2 setelah terapi. Data utama akan dianalisis menggunakan uji *Mann-whitney* dan uji *wilcoxon signed rank*.

Hasil: Penambahan magnesium pada terapi standar memberikan pengurangan intensitas nyeri kram yang bermakna antara sebelum dan sesudah terapi berdasarkan uji *wilcoxon signed rank* ($p = 0,000$), dimana pengurangan nyeri kram pada kelompok terapi tambahan magnesium lebih besar daripada terapi standar ($28,82 \pm 8,575$ vs $23,08 \pm 8,549$), namun tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara kedua kelompok terapi berdasarkan uji *Mann-whitney* ($p = 0,073$). Hasil sekunder didapatkan usia memiliki hubungan positif terhadap intensitas nyeri kram sebelum terapi ($p = 0,035$) dan perbedaan jenis kelamin memiliki hubungan terhadap nilai pengurangan nyeri ($p = 0,047$).

Kesimpulan: Pemberian terapi tambahan magnesium tidak terbukti lebih efektif dalam menurunkan nyeri kram secara bermakna dibandingkan dengan terapi obat standar pada pasien kram kaki nokturnal.

Kata Kunci: Kram kaki nokturnal, nlc, magnesium, nyeri kram, intensitas nyeri

EFFECTIVENESS OF MAGNESIUM CITRATE ADJUNCTIVE THERAPY ON CRAMPING PAIN INTENSITY IN NOCTURNAL LEG CRAMPS PATIENTS AT BETHESDA HOSPITAL YOGYAKARTA

Ananda Digdoyo¹, Rizaldy Taslim Pinzon², Esdras Ardi Pramudita³
Faculty of Medicine, Duta Wacana Christian University, Yogyakarta

Correspondence: Faculty of Medicine, Duta Wacana Christian University
Dr. Wahidin Sudirohusodo St. 5-25
Yogyakarta, 55224, Indonesia, Email: penelitianfk@staff.ukdw.ac.id

ABSTRACT

Background: Nocturnal Leg Cramps (NLC) are involuntary lower limb contractions that are painful and occur for a few seconds to minutes during long rest periods, especially at night. The idiopathic etiology of NLC means no effective therapy for the symptoms exists. Magnesium is thought to have potential in the treatment of NLC as one of the precipitating factors of NLC is low levels of certain minerals, such as magnesium deficiency. However, the results of previous studies on the benefits of magnesium on NLC cramping pain are still very limited and inconclusive.

Objective: To measure the value of cramping pain reduction in NLC patients who are given adjunctive magnesium therapy against standard NLC therapy.

Methods: This study was a randomized clinical trial, open-label, controlled group that was followed up for 2 weeks. The study was conducted on 30 subjects with nocturnal leg cramps who had been diagnosed with the ICSID 2005 adapted nocturnal leg cramps short form. Subjects were divided into 2 groups; (1) the intervention group who was given standard NLC therapy (calcium and gabapentin) with additional therapy of magnesium citrate 100 mg (Hi-Mg100) one tablet a day, (2) the control group who was only given standard NLC therapy. NLC cramping pain was measured using the Numeric Rating Scale (NRS) before the administration of therapy (baseline) and at week 2 after therapy. The primary data will be analyzed using the Mann-whitney and Wilcoxon signed rank tests.

Results: The addition of magnesium to standard therapy provided a significant reduction in cramping pain intensity between before and after treatment based on the Wilcoxon signed rank test ($p = 0.000$), where the cramping pain reduction in the magnesium supplement therapy group was higher than standard therapy (28.82 ± 8.575 vs 23.08 ± 8.549). However, there was no statistically significant difference effect between two therapy groups based on the Mann-whitney test ($p = 0.073$). Secondary results were founded that age has a positive relationship with cramping pain intensity before therapy ($p = 0.035$), and gender differences have a relationship with pain reduction values ($p = 0.047$).

Conclusion: Magnesium adjunctive therapy was not significantly more effective in reducing cramping pain than standard drug therapy in patients with nocturnal leg cramps.

Keywords: Nocturnal leg cramps, nlc, magnesium, cramping pain, pain intensity

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Kram otot tungkai (*Charley Horse*) merupakan kontraksi otot rangka secara involunter, terlokalisasi, dan terasa nyeri yang umumnya dapat terjadi di bagian tungkai bawah mulai dari kaki hingga paha, dengan predisposisi terbanyak terjadi pada bagian betis. Onset dari kram tungkai bawah biasanya hanya berlangsung selama beberapa detik hingga beberapa menit saja. Kram tungkai bawah sendiri terbagi menjadi dua tipe, yaitu kram otot terkait olahraga yang intens (*Exercise-associated muscle cramps*), dan kram otot saat beristirahat. Kram otot yang terkait dengan latihan dapat terjadi baik selama atau setelah latihan intens. Sebaliknya, kram otot saat beristirahat biasanya terkait dengan kehamilan ataupun usia lanjut, dimana potensi tungkai bawahnya kurang begitu aktif hingga dapat menimbulkan kontraksi yang tidak disengaja (Garrison et al., 2020).

Dua penyebab ketidaknyamanan pada bagian tungkai bawah yang paling umum terjadi pada malam hari adalah *restless leg syndrome* (RLS) dan *nocturnal leg cramps* (NLC). RLS dibedakan dari NLC berdasarkan gejalanya, dimana nyeri kurang dominan, tidak ada spasme atau pengencangan otot yang dapat dipalpasi, dan lebih dominan untuk timbul rasa tidak nyaman seperti sensasi kesemutan, geli, dan gatal atau *creepy-crawly sensation* saat menggerakkan kakinya (Rana et al., 2014). Sedangkan, *Nocturnal Leg Cramps* (NLC) sendiri didefinisikan sebagai

suatu kontraksi tungkai bawah secara involunter atau kram otot tak terduga yang terjadi selama beberapa detik hingga menit pada periode istirahat yang lama, khususnya pada malam hari. Kontraksi pada NLC umumnya dapat menyebabkan rasa sakit yang cukup parah sehingga terkadang dapat menyebabkan gangguan tidur pada penderitanya. Selain itu, kontraksi atau spasme otot dapat terasa saat dipalpasi apabila gejalanya kambuh (Sebo et al., 2014). NLC seringkali terjadi pada otot gastrocnemius, meskipun dapat terjadi juga pada otot-otot kecil di tungkai bawah (Buttaravoli, 2022). Kebanyakan NLC yang terjadi masih belum diketahui penyebabnya atau masih bersifat idiopatik. Faktor-faktor yang mungkin mendasari berkaitan dengan gangguan saraf, ketidakseimbangan elektrolit, kelainan endokrin, kelainan metabolik, serta gangguan vaskular dan hemodialisis ginjal (Maor et al., 2017).

Kejadian NLC ini dapat terjadi pada seluruh rentang usia, tetapi paling banyak terlihat pada orang dewasa. Dilansir dari AAFP (*American Academy of Family Physicians*), data prevalensi NLC ditemukan sebesar 50-60% mengenai orang dewasa, dan sekitar 7% mengenai anak-anak. Seiring bertambahnya usia, prevalensi NLC tersebut ditemukan mengalami peningkatan (Allen & Kirby, 2012). Berdasarkan jenis kelamin, NLC ini lebih sering terjadi pada wanita yang kemungkinan kaitannya dengan kehamilan, dimana prevalensinya NLC ditemukan sekitar hampir 50% dari seluruh kasus ibu hamil (Sebo et al., 2014). Indikator ringan-beratnya dari NLC didasarkan pada jumlah relaps atau kambuhnya gejala tersebut. NLC ringan berarti gejala kram otot kaki pada malam hari sekitar kurang dari 15x setiap bulannya. Sedangkan, pada NLC sedang hingga berat, kekambuhan

gejala sama dengan atau lebih dari 15x setiap bulannya (Grandner & Winkelman, 2017).

Etiologi NLC yang umumnya idiopatik menyebabkan belum adanya terapi paling efektif untuk gejala tersebut. Untuk saat ini, salah satu suplemen yang paling umum digunakan sebagai profilaksis dan terapi dari NLC di Amerika Latin dan Eropa adalah pemberian magnesium (Maor et al., 2017). Magnesium sendiri per definisinya merupakan mineral dalam tubuh yang bersifat kation intraseluler. Mineral ini dapat mengontrol proses reaksi biokimia dalam tubuh, seperti sintesis protein, pengaturan gula darah dan tekanan darah, serta pengaturan fungsi saraf dan otot dari keseimbangan elektrolit dalam tubuh (Joensuu et al., 2021).

Pada NLC, salah satu faktor pencetusnya kemungkinan adalah kadar mineral tertentu yang rendah, seperti defisiensi magnesium. Defisiensi magnesium ini umumnya dapat terjadi pada pasien ini karena adanya penurunan absorpsi magnesium dan peningkatan ekskresi ginjal terhadap magnesium, disertai dengan adanya komplikasi penyakit kronis lain dan gizi buruk. Selain itu, obat-obatan seperti diuretik dan kehamilan juga dapat menyebabkan terjadinya defisiensi magnesium ini. Kondisi defisiensi magnesium dapat menyebabkan peningkatan transmisi neuromuskular dan eksitasi yang berlebihan. Oleh karena itu, suplementasi magnesium sebagai terapi NLC dirasa cukup menguntungkan melihat salah satu faktor pencetus NLC adalah rendahnya kadar magnesium yang terabsorpsi secara intraseluler (Sebo et al., 2014).

Namun demikian, dari hasil penelitian sebelumnya masih belum bersifat konklusif mengenai efektivitas magnesium terhadap NLC, dimana dari 3 penelitian dengan metode RCT oleh Sebo dkk. didapati bahwa hanya sedikit perbedaan antara pengaruh magnesium dan plasebo terhadap profilaksis NLC. Artinya, magnesium kurang efektif untuk dijadikan terapi NLC (Sebo et al., 2014). Sedangkan, pada penelitian lain oleh Olha Barna dkk. dilaporkan bahwa magnesium memiliki efek yang signifikan terhadap penurunan intensitas nyeri kram NLC, gejala NLC, serta perbaikan kualitas tidur dan kualitas hidup pasien NLC (Barna et al., 2021). Berdasarkan hasil penelitian di atas, efektivitas magnesium terhadap NLC masih menjadi bahan pertimbangan sehingga dibuatlah penelitian ini sebagai referensi para tenaga medis dalam memberikan suplemen magnesium untuk menilai perbaikan dalam intensitas nyeri kram pasien NLC nantinya.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Apakah pemberian terapi tambahan magnesium sitrat terbukti lebih efektif dalam mengurangi intensitas nyeri kram pada pasien *nocturnal leg cramps*?

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menilai efektivitas terapi tambahan magnesium terhadap intensitas nyeri kram pada pasien *nocturnal leg cramps*.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Menilai efektivitas terapi tambahan magnesium terhadap keparahan nyeri pada pasien *nocturnal leg cramps*.
- b. Menilai efektivitas terapi tambahan magnesium terhadap perbaikan nyeri pada pasien *nocturnal leg cramps*.

1.4 MANFAAT PENELITIAN

1.4.1 Teoritis

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan kemajuan yang berharga dalam ilmu kedokteran serta dapat menjadi bahan referensi dalam meningkatkan pengetahuan bagi institusi dan pembaca terkait efek suplementasi magnesium terhadap intensitas nyeri kram pada pasien *nocturnal leg cramps*.

1.4.2 Praktisi

- a. Bagi klinisi dan tempat penelitian: diharapkan mampu menjadi bahan pertimbangan dalam melakukan intervensi pasien NLC dengan suplementasi magnesium.
- b. Bagi pasien: diharapkan mampu mendapatkan perawatan yang lebih baik dan mampu memberikan informasi tambahan terkait rasio keuntungan dibanding kerugian yang didapat dari suplementasi magnesium.

1.5 KEASLIAN PENELITIAN

Berikut adalah tabel penelitian terdahulu berdasarkan hasil inklusi peneliti dari PubMed, Clinical Key, Google Scholar, SINTA Kemendikbud, dan situs jurnal Garuda dengan kata kunci “magnesium” dan “leg cramps”:

Tabel 1. Keaslian Penelitian

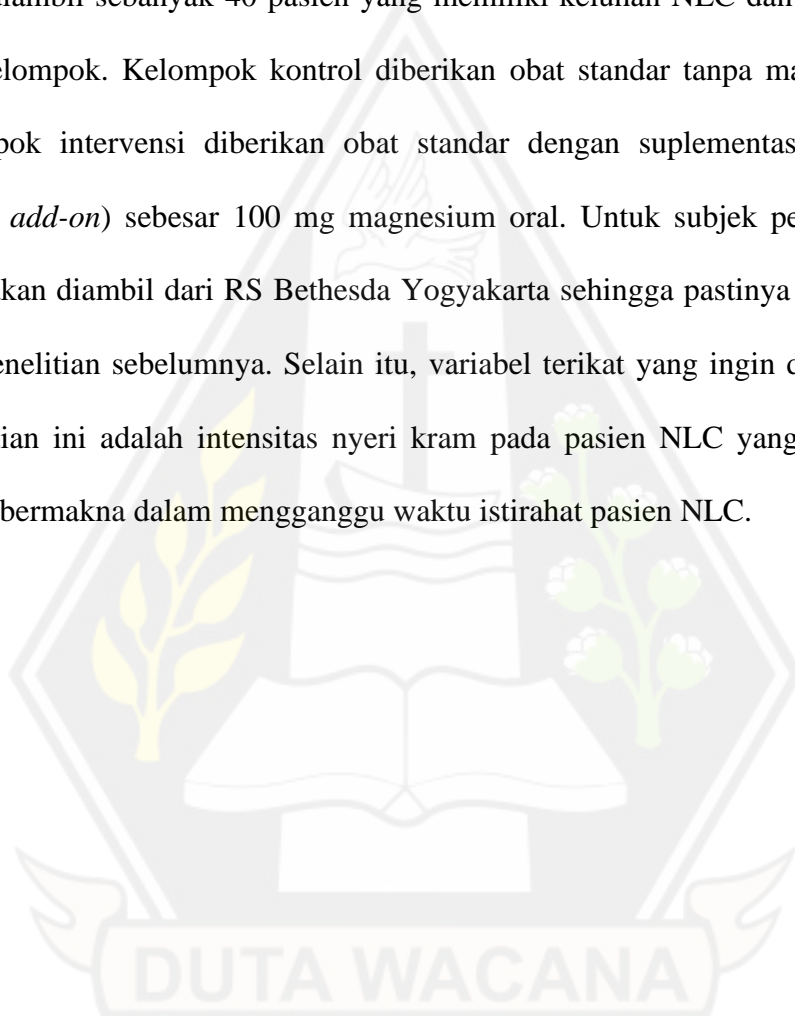
Peneliti, Tahun	Judul	Metode	Subjek/ Data	Hasil penelitian
Paul Sebo et al., 2014	Effect of magnesium therapy on nocturnal leg cramps: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis using simulations	Meta-analisis dari RCT disertai simulasi	321 pasien dari 6 RCT yang dicari melalui <i>database</i> elektronik dari <i>Medline, Embase</i> dan <i>Cochrane Library</i> dari awal hingga akhir agustus 2012. Selain itu, ada 40 pasien dari RCT tambahan yang dicari melalui arsip ClinicalTrials.gov (n=361)	Efektivitas magnesium setara dengan pengurangan 1 kram dalam 3 minggu pada pasien non-hamil dibandingkan plasebo. Sedangkan, efektivitas magnesium setara dengan pengurangan 1 kram dalam seminggu pada pasien hamil dibandingkan plasebo. Jadi, terapi magnesium dianggap kurang efektif sebagai pengobatan NLC pada non-hamil, sedangkan terdapat sedikit efek pada wanita hamil.

Noga R. M. et al., 2017	Effect of magnesium oxide supplementation on nocturnal leg cramps: A randomized clinical trial	Double blinded randomized controlled trial	94 orang yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan randomisasi. - 48 orang diberi magnesium oksida - 46 orang diberi plasebo	Penurunan frekuensi NLC baik pada populasi yang diberikan magnesium dan placebo dengan anggapan suplementasi magnesium dapat mengurangi sebanyak 1 kram lebih banyak dibandingkan placebo dalam 4 minggu. Namun, tidak ada perbedaan antar kelompok mengenai tingkat keparahan dan durasi NLC, kualitas hidup, serta kualitas tidur. Jadi, suplementasi magnesium ditemukan tidak lebih efektif dibandingkan placebo.
Garrison SR et al., 2020	Magnesium for skeletal muscle cramps	Meta-analisis dengan generic inverse variance	11 percobaan (9 paralel group, 2 cross-over) dengan total 735 individu memenuhi kriteria inklusi, yang terbagi menjadi: n cross-over: 118 n wanita hamil: 408	Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik dalam frekuensi kram atau intensitas kram yang diamati baik pada pasien geriatri maupun sirosis hepatis yang dilakukan intervensi magnesium dibandingkan placebo. Selain itu, magnesium oral terkait

			n pasien geriatri dengan efek samping dengan kram gastrointestinal seperti idiopatik: 271	diare yang dialami pada n pasien sirosis 11-37% peserta, dimana hepatitis dengan didominasi oleh efek kram idiopatik: 29	samping minor saja.
			Tidak menyelesaikan uji coba: 27	intravena terkait dengan sensasi terbakar, pusing, dan hipotensi	asimptomatik.
Jing et al., 2021	Liu Effect of oral magnesium supplementation for relieving leg cramps during pregnancy: A meta-analysis of randomized controlled trials	Review sistematis dan Meta-analisis dari RCT	332 pasien NLC yang memenuhi kriteria inklusi dari 4 RCT.	- 166 pasien diberi suplementasi magnesium	Setelah diberi perlakuan suplementasi magnesium sebesar 300-360 mg selama 2-4 minggu, didapati frekuensi kram kaki setelah pengobatan pada kelompok perlakuan tidak lebih menurun dibandingkan kelompok kontrol, serta suplementasi magnesium tidak mempengaruhi pemulihan kram kaki dan tidak memiliki efek samping yang signifikan pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Suplementasi magnesium oral masih belum efektif

				dalam pengobatan kram kaki selama kehamilan.
Olha Barna et al., 2021	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study assessing the efficacy of magnesium oxide monohydrate in the treatment of nocturnal leg cramps	Double blinded RCT	183 subjek pasien NLC yang memenuhi kriteria inklusi penelitian. - 95 pasien diberi suplementasi magnesium 226 Mg sebelum tidur selama 60 hari (88 menyelesaikan penelitian) - 88 pasien sisanya diberi plasebo sebagai kontrol selama 60 hari (87 menyelesaikan penelitian) - Pengambilan data 1: sebelum intervensi - Pengambilan data 2: 30 hari setelah intervensi - Pengambilan data 3: 60 hari setelah intervensi	Setelah diberi perlakuan selama 60 hari, terdapat penurunan yang signifikan dalam durasi dan rasa sakit gejala NLC, serta terdapat peningkatan kualitas tidur dan kualitas hidup pasien NLC pada subjek yang diberi magnesium dibandingkan plasebo. Magnesium Oxide Monohydrate (MOMH) terbukti efektif, dan aman dalam pengobatan NLC

Perbedaan penelitian kali ini dari penelitian sebelumnya terdapat pada metode, jumlah sampel, kriteria inklusi subjek, dosis suplementasi magnesium, tempat penelitian, dan variabel terikat dari penelitian. Metode yang digunakan adalah *open label (non-blinded) RCT* dengan *pre-posttest group*. Jumlah sampel yang diambil sebanyak 40 pasien yang memiliki keluhan NLC dan dibagi dalam dua kelompok. Kelompok kontrol diberikan obat standar tanpa magnesium dan kelompok intervensi diberikan obat standar dengan suplementasi magnesium (terapi *add-on*) sebesar 100 mg magnesium oral. Untuk subjek penelitian yang digunakan diambil dari RS Bethesda Yogyakarta sehingga pastinya akan berbeda dari penelitian sebelumnya. Selain itu, variabel terikat yang ingin diamati dalam penelitian ini adalah intensitas nyeri kram pada pasien NLC yang mana dirasa cukup bermakna dalam mengganggu waktu istirahat pasien NLC.



BAB V

KESIMPULAN & SARAN

5.1 KESIMPULAN

Pemberian terapi tambahan magnesium tidak terbukti lebih efektif dalam menurunkan nyeri kram secara bermakna dibandingkan dengan terapi obat standar pada pasien *Nocturnal Leg Cramps*.

5.2 SARAN

5.2.1 Bagi Klinisi

Hasil dari studi ini dapat menjadi pertimbangan bagi dokter dan para klinisi bahwa pemberian terapi tambahan magnesium masih belum terbukti efektif dalam menurunkan skala nyeri kram pada pasien *Nocturnal Leg Cramps* dibandingkan terapi obat standar NLC saja. Selain itu, dokter dan para klinisi juga dapat menimbang efektivitasnya dalam segi biaya dan outcome yang diberikan.

5.2.2 Penelitian Selanjutnya

Untuk penelitian berikutnya disarankan untuk menggunakan data primer dengan melakukan penelitian eksperimental RCT metode *blinded* sehingga hasil pengukuran nyeri didapatkan lebih maksimal karena pasien tidak mengetahui obat-obatan yang dikonsumsi. Pada penelitian selanjutnya dapat juga dilakukan intervensi yang lebih lama dengan dosis yang lebih tinggi untuk dapat melihat perbandingan efek obat yang lebih signifikan. Diharapkan juga pada penelitian

selanjutnya agar dapat menambah jumlah sampel yang lebih besar dan perbandingan proporsi antara kedua kelompok memiliki jumlah sampel yang setara agar kekuatan penelitian yang didapatkan juga lebih tinggi. Selain itu, penelitian juga dapat lebih menitikberatkan bukan hanya pada penurunan skala nyeri, melainkan pada frekuensi kram, kualitas tidur, dan kualitas hidup dari pasien NLC.



DAFTAR PUSTAKA

- Allen, R. E., & Kirby, K. A. (2012). Nocturnal Leg Cramps. *American Family Physician*, 86(4), 350–355. <https://www.aafp.org/afp/2012/0815/p350.html>
- Bahk, J. W., Kim, H., Jung-Choi, K., Jung, M. C., & Lee, I. (2012). Relationship between prolonged standing and symptoms of varicose veins and nocturnal leg cramps among women and men. *Ergonomics*, 55(2), 133–139. <https://doi.org/10.1080/00140139.2011.582957>
- Barna, O., Lohoida, P., Holovchenko, Y., Bazylevych, A., Velychko, V., Hovbakh, I., Bula, L., & Shechter, M. (2021). A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study assessing the efficacy of magnesium oxide monohydrate in the treatment of nocturnal leg cramps. *Nutrition Journal*, 20(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12937-021-00747-9>
- Blyton, F., Chuter, V., & Burns, J. (2012). Unknotting night-time muscle cramp: A survey of patient experience, help-seeking behaviour and perceived treatment effectiveness. *Journal of Foot and Ankle Research*, 5(1), 7. <https://doi.org/10.1186/1757-1146-5-7>
- Bonezzi, C., Fornasari, D., Cricelli, C., Magni, A., & Ventriglia, G. (2020). Not All Pain is Created Equal: Basic Definitions and Diagnostic Work-Up. *Pain and Therapy*, 9(s1), 1–15. <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00217-w>
- Bordoni, B., Varacallo, M., & Sugumar, K. (2022). Muscle Cramps. *StatPearls*, 461–464. <https://doi.org/10.1002/9781444317008.ch121>
- Breda, A. P., Pereira De Albuquerque, A. L., Jardim, C., Morinaga, L. K., Suesada, M. M., Fernandes, C. J. C., Dias, B., Lourenço, R. B., Salge, J. M., & Souza, R. (2014). Skeletal muscle abnormalities in pulmonary arterial hypertension. *PLoS ONE*, 9(12), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114101>
- Brown, T. M. (2015). Sleep-Related Leg Cramps: A Review and Suggestions for

- Future Research. *Sleep Medicine Clinics*, 10(3), 385–392. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2015.05.002>
- Bufford W., T. (2016). Hypertension and Aging. *HHS Author Manuscript, Ageing Res Rev*, 96–111. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.01.007>.Hypertension
- Buttaravoli, P. M. (2022). Muscle Cramps: (Charley Horse). In *Minor Emergencies* (4th ed., pp. 515–517). <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323662031001199?scrollTo=%23top#refInSituful1>
- Carees, J. B., Ciarlone, S. L., & Sullivan, E. A. (2015). The Natural History of Muscle Cramps in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *HHS Author Manuscript, Muscle Nerve*, 53(4), 513–517. <https://doi.org/10.1002/mus.24892>
- Castro, M. (2007). Placebo versus best-available-therapy control group in clinical trials for pharmacologic therapies: Which is better? *Proceedings of the American Thoracic Society*, 4(7), 570–573. <https://doi.org/10.1513/pats.200706-073JK>
- Cogen, J. D., & Loughmanee, D. A. (2014). Sleep-Related Movement Disorders. In *Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine: Second Edition* (Second Edi, Vol. 42). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0318-0.00042-5>
- de Williams, A. C. C. (2018). Pain Assessment. In *Essentials of Pain Medicine* (4th ed., pp. 39–46). Elsevier. <https://doi.org/10.7748/en.15.7.6.s12>
- Di Magno, L., Di Pastena, F., Bordone, R., Coni, S., & Canettieri, G. (2022). The Mechanism of Action of Biguanides: New Answers to a Complex Question. *Cancers*, 14(13), 1–32. <https://doi.org/10.3390/cancers14133220>
- El-Tallawy, S. N., Nalamasu, R., Salem, G. I., LeQuang, J. A. K., Pergolizzi, J. V., & Christo, P. J. (2021). Management of Musculoskeletal Pain: An Update with Emphasis on Chronic Musculoskeletal Pain. *Pain and Therapy*, 10(1), 181–209. <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00235-2>

- Food and Drug Administration. (2016). *Food Labeling: Revision of the Nutrition and Supplement Facts Labels*. 81(103), 240–402.
- Fritz, J. M., & Cleland, J. (2003). Effectiveness versus efficacy: More than a debate over language. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, 33(4), 163–165. <https://doi.org/10.2519/jospt.2003.33.4.163>
- Ganong, W. F., Barrett, K. E., & Boitano, S. (2012). *Ganong 's Review of Medical Physiology* (24th ed.). McGraw-Hill Companies, Inc.
- Garrison, S. R., Birmingham, C. L., Koehler, B. E., McCollom, R. A., & Khan, K. M. (2011). The effect of magnesium infusion on rest cramps: Randomized controlled trial. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 66 A(6), 661–666. <https://doi.org/10.1093/gerona/glq232>
- Garrison, S. R., Dormuth, C. R., Morrow, R. L., Carney, G. A., & Khan, K. M. (2012). Nocturnal leg cramps and prescription use that precedes them: A sequence symmetry analysis. *Archives of Internal Medicine*, 172(2), 120–126. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.1029>
- Garrison, S. R., Korownyk, C. S., Kolber, M. R., Allan, G. M., Musini, V. M., Sekhon, R. K., & Dugré, N. (2020). Magnesium for skeletal muscle cramps. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009402.pub3>
- Giglio, P., Undevia, N., & Spire, J. P. (2005). The primary parasomnias: A review for neurologists. *Neurologist*, 11(2), 90–97. <https://doi.org/10.1097/01.nrl.0000149970.67188.d6>
- González-Roldán, A. M., Terrasa, J. L., Sitges, C., van der Meulen, M., Anton, F., & Montoya, P. (2020). Age-Related Changes in Pain Perception Are Associated With Altered Functional Connectivity During Resting State. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12(May), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00116>
- Grandner, M. A., & Winkelman, J. W. (2017). Nocturnal leg cramps: Prevalence

- and associations with demographics, sleep disturbance symptoms, medical conditions, and cardiometabolic risk factors. *PLoS ONE*, *12*(6), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178465>
- Haefeli, M., & Elfering, A. (2006). Pain assessment. *European Spine Journal*, *15*(SUPPL. 1), 17–24. <https://doi.org/10.1007/s00586-005-1044-x>
- Hallegraef, J., de Greef, M., Krijnen, W., & van der Schans, C. (2017). Criteria in diagnosing nocturnal leg cramps: a systematic review. *BMC Family Practice*, *18*(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s12875-017-0600-x>
- Harmsen, J. F., Sistig, A., Fasse, A., Hackl, M., Wegmann, K., & Behringer, M. (2021). Neuromuscular Electrical Stimulation Reduces Leg Cramps in Patients With Lumbar Degenerative Disorders: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Neuromodulation*, *24*(8), 1483–1492. <https://doi.org/10.1111/ner.13315>
- Herzberg, J., Medical, K., City, K., Stevermer, K. J., & Healthcare, M. (2017). *FPIN 's Help Desk Answers Treatments for Nocturnal Leg Cramps*. 96(7).
- Joensuu, J., Mustajoki, P. P., Mustonen, P. K., Kaila, M., & Koskela, T. (2021). Prevention of leg cramps by using compression stockings or magnesium supplements in the 50–84 age group: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, *22*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05753-0>
- Khan, S., Sohail, S., Farheen, H., Ramzan, T., Imtiaz, I., & Mehmood, Z. (2022). Frequency of Nocturnal Leg Cramp Symptoms and Gender Comparison of Stress, Physical Activity and Sleep Disturbances in Middle Aged Adults with Nocturnal Leg Cramps. *Journal of Turkish Sleep Medicine*, *9*(3), 199–203. <https://doi.org/10.4274/jtasm.galenos.2022.59454>
- Krishnan, K. C., Mehrabian, M., & Lusic, A. J. (2018). Sex differences in metabolism and cardiometabolic disorders. *Current Opinion in Lipidology*, *29*(5), 404–410. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000536>

- Laursen, D. R. T., Hansen, C., Paludan-Müller, A. S., & Hróbjartsson, A. (2020). Active placebo versus standard placebo control interventions in pharmacological randomised trials. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000055>
- Liu, J., Song, G., Zhao, G., & Meng, T. (2021). Effect of oral magnesium supplementation for relieving leg cramps during pregnancy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 60(4), 609–614. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2021.05.006>
- Madla, C. M., Gavins, F. K. H., Merchant, H. A., Orlu, M., Murdan, S., & Basit, A. W. (2021). Let's talk about sex: Differences in drug therapy in males and females. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 175. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.05.014>
- Maor, N. R., Alperin, M., Shturman, E., Khairaldein, H., Friedman, M., Karkabi, K., & Milman, U. (2017). Effect of magnesium oxide supplementation on nocturnal leg cramps: A randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*, 177(5), 617–623. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9261>
- Mense, S. (2008). Muscle Pain: Mechanisms and Clinical Significance. *Deutsches Arzteblatt*, 105(12), 214–219. <https://doi.org/10.3238/artzebl.2008.0214>
- Miwa, T., Hanai, T., Morino, K., Katsumura, N., & Shimizu, M. (2020). Effect of L-carnitine supplementation on muscle cramps induced by stroke: A case report. *Nutrition*, 71(2020), 110638. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110638>
- Nugent, S. M., Lovejoy, T. I., Shull, S., Dobscha, S. K., & Morasco, B. J. (2021). Associations of Pain Numeric Rating Scale Scores Collected during Usual Care with Research Administered Patient Reported Pain Outcomes. *Pain Medicine (United States)*, 22(10), 2235–2241. <https://doi.org/10.1093/pm/pnab110>
- Patino, C. M., & Ferreira, J. C. (2018). Inclusion and exclusion criteria in research

- studies: definitions and why they matter. *J Bras Pneumol*, 44(2), 84–88. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562018000000088>
- Rabbitt, L., Mulkerrin, E. C., & O’Keeffe, S. T. (2016). A review of nocturnal leg cramps in older people. *Age and Ageing*, 45(6), 776–782. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw139>
- Raja S, Carr D, Cohen M, Finnerup N, Flor H, & Gibson S. (2021). The Revised IASP definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain [revista en Internet]* 2021 [acceso 4 de marzo de 2022]; 161(9): 1-16. *Pain*, 161(9), 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>.The
- Rana, A. Q., Khan, F., Mosabbir, A., & Ondo, W. (2014). Differentiating nocturnal leg cramps and restless legs syndrome. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 14(7), 813–818. <https://doi.org/10.1586/14737175.2014.927734>
- Russell, I. J. (2011). Future perspectives in generalised musculoskeletal pain syndromes. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 25(2), 321–331. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2011.03.003>
- Sastroasmoro, S., & Ismael, S. (2011). Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis Edisi ke-4. In *CV. Sagung Seto*.
- Schug, S. A., Palmer, G. M., Scott, D. A., Halliwell, R., & Trinca, J. (2016). Acute pain management: Scientific evidence, fourth edition, 2015. *Medical Journal of Australia*, 204(8), 315-317.e1. <https://doi.org/10.5694/mja16.00133>
- Schwalfenberg, G. K., & Genuis, S. J. (2017). The Importance of Magnesium in Clinical Healthcare. *Scientifica*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/4179326>
- Sebo, P., Cerutti, B., & Haller, D. M. (2014). Effect of magnesium therapy on nocturnal leg cramps: A systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis using simulations. *Family Practice*, 31(1), 7–19. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmt065>
- Seifollah, S., Mousavi, B., Zeraati, A., Moradi, S., & Mousavi, M. B. (2015). The

- Effect of Gabapentin on Muscle Cramps During Hemodialysis A Double-Blind Clinical Trial. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 26(6), 1142–1148.
- Shi En Lam, C., Zhang, M., & Lim, I. (2022). Primary care approach to calf cramps. *Singapore Medical Journal*, 63(12), 746–752. <https://doi.org/10.4103/SINGAPOREMEDJ.SMJ-2021-343>
- Singal, A. G., Higgins, P. D. R., & Waljee, A. K. (2014). A primer on effectiveness and efficacy trials. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 5(2), e45-4. <https://doi.org/10.1038/ctg.2013.13>
- Singh, S., Kaur, H., Singh, S., & Khawaja, I. (2018). Parasomnias: A Comprehensive Review. *Cureus*, 10(12), 1–9. <https://doi.org/10.7759/cureus.3807>
- Skovlund, E., & Breivik, H. (2016). Analysis of pain-intensity measurements. *Scandinavian Journal of Pain*, 13, 123–124. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2016.08.005>
- Supakatisant, C., & Phupong, V. (2015). Oral magnesium for relief in pregnancy-induced leg cramps: A randomised controlled trial. *Maternal and Child Nutrition*, 11(2), 139–145. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8709.2012.00440.x>
- Templeton, K. J. (2020). Sex and Gender Issues in Pain Management. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 102, 32–35. <https://doi.org/10.2106/JBJS.20.00237>
- Wang, L. H., & Lopate, G. (2022). Muscle Pain and Cramps. In *Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice* (8th ed., Vol. 02, pp. 379-387.e1). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-64261-3.00029-2>
- Yeziarski, R. P. (2012). The Effects of Age on Pain Sensitivity: Preclinical Studies. *Pain Medicine*, 13(SUPPL. 2), 1–15. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01311.x>