

**PERAN VITAMIN B1, B6, B12 TERHADAP INTENSITAS NYERI DAN  
KADAR PROSTAGLANDIN E2 PADA PASCA BEDAH SEKSIO  
SESAREA**

(The Role of Vitamin B1, B6, and B12 in Pain Intensity and Prostaglandin E2  
Levels in Post-Cesarean Section Surgery)

**Dendy Iswara**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1  
PROGRAM STUDI ILMU ANESTESI, TERAPI INTENSIF DAN  
MANAJEMEN NYERI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2024**

**PERAN VITAMIN B1, B6, B12 TERHADAP INTENSITAS NYERI DAN  
KADAR PROSTAGLANDIN E2 PADA PASCA BEDAH SEKSIO  
SESAREA**

**Tesis**

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Spesialis-1 (SP.1)

**Program Studi**

**Ilmu Anestesi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri**

Disusun dan diajukan oleh:

**Dendy Iswara**

**C135182004**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1  
PROGRAM STUDI ILMU ANESTESI, TERAPI INTENSIF DAN  
MANAJEMEN NYERI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)**

**PERAN VITAMIN B1, B6, DAN B12 TERHADAP INTENSITAS NYERI DAN  
KADAR PROSTAGLANDIN E2 PADA PASCA BEDAH SEKSIO SESAREA**

**Disusun dan diajukan oleh:**

**dr. Dendy Iswara  
Nomor Pokok : C135182004**

**Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi dan  
Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin**

**Pada tanggal 20 Agustus 2024**

**Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan**

**Menyetujui :**

**Pembimbing Utama,**

**Prof. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An-TL Subsp.M.N(K),  
Subsp.An.O.(K)  
NIP. 19590323 198702 1 001**

**Pembimbing Pendamping,**

**dr. Madonna Damavanthie Datu, Sp.An-TL  
Subsp.M.N(K), FCFPM  
NIP. 19760517 200604 2 012**



#### **PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul " Peran Vitamin B1, B6, dan B12 Terhadap Intensitas Nyeri dan Kadar Prostaglandin E2 Pada Pasca Bedah Seksio Sesarea" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing Prof. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An-TI, Subsp.An.M.N.(K), Subsp.An.O(K) selaku Pembimbing I dan dr. Madonna Damayanthie Datu, Sp.An-TI, Subsp.An.M.N.(K), FCPM selaku pembimbing II. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 21 November 2024



Dendy Iswara

C 135 182 004

## KATA PENGANTAR

Puji Syukur saya panjatkan kepada Tuhan yang Maha Esa karena atas berkat dan rahmat-Nya dan disertai usaha dan dukungan yang diberikan, penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan baik. Penelitian ini disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan studi pada program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Anestesiologi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri Universitas Hasanuddin.

Berkenaan dengan penulisan penelitian ini, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih untuk bantuan dan dukungan dari banyak pihak yang telah memungkinkan selesainya penyusunan maupun penyajian hasil penelitian ini, kepada :

1. Prof. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, SpAn-TI Subsp.M.N(K) selaku Pembimbing I dan dr. Madonna Damayanthie Datu, SpAn-TI Subsp.M.N(K) selaku pembimbing II. yang dengan penuh perhatian dan kesabaran meluangkan waktunya untuk memberi masukan dan bimbingan selama penyusunan hasil penelitian ini.
2. Seluruh Dokter Konsulen Departemen Anestesi Universitas Hasanuddin yang telah meluangkan waktunya untuk mengawasi dalam proses penelitian serta telah membagi ilmunya.
3. Kepada seluruh keluarga saya, Ayah, ibu, kakak, adik, istri yang mendukung saya dalam proses penyusunan penelitian ini.
4. Pegawai dan staf Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, serta seluruh karyawan yang telah membantu dalam proses penyusunan hasil penelitian ini.
5. Seluruh teman-teman Residen Anestesi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terutama yang telah meluangkan waktunya untuk membantu dalam penyusunan penelitian ini. Penulis sangat berterimakasih.
6. Terima kasih juga penulis ucapkan kepada pihak-pihak lain yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu.

Akhir kata, penulis ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu dalam segala pelaksanaan kegiatan dan memohon maaf apabila ada kesalahan yang disengaja maupun tidak disengaja dalam rangkaian tugas penulis. Penulis juga menyadari bahwa dalam penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan. Karena itu, penulis memohon saran dan kritik yang sifatnya membangun demi kesempurnaannya dan semoga bermanfaat bagi kita semua

Makassar, November 2024

Dendy Iswara

## **Abstrak**

### **Pendahuluan:**

Obat anti inflamasi non-steroid (OAINS) telah lama digunakan sebagai modalitas nyeri, termasuk pasca seksio sesarea. Baru-baru ini ditemukan bahwa penambahan multivitamin B (vitamin B1, B6, dan B12) dapat membantu meredakan nyeri dan inflamasi, yang dimediasi oleh prostaglandin E2 (PGE2). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efikasi penambahan multivitamin B terhadap nyeri dan kadar PGE2 pasca seksio sesarea.

### **Metode Penelitian:**

Penelitian ini adalah uji klinis acak tersamar ganda yang dilaksanakan di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RS jejaring Pendidikan dari April hingga Juni 2024. Pasien dibagi ke dua kelompok: kelompok intervensi (mendapatkan Vitamin B1, B6 dan B12 1 jam sebelum tindakan pembedahan) dan kelompok kontrol.

### **Hasil Penelitian:**

Total terdapat 28 pasien yang dibagi ke dua kelompok secara merata. Pada 4, 6, 8, 12, dan 24 jam kelompok intervensi mengalami penurunan derajat nyeri lebih besar jika dibandingkan dengan kelompok control. Hasil perbandingan PGE 2 pada 4 jam dan 8 jam pasca operasi juga ditemukan perbedaan yang bermakna antara kelompok intervensi dan control, di mana kadar PGE2 lebih rendah pada kelompok intervensi. Lebih lanjut, terdapat hubungan signifikan antara derajat nyeri dengan kadar PGE2 pada pasien yang dilakukan tindakan section caesaria ( $p < 0,05$ ).

### **Kesimpulan:**

Penambahan multivitamin B dapat menurunkan nyeri dan kadar PGE2 pasca seksio sesarea.

## **ABSTRACT**

**Background:** Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have been commonly used for pain management, including after cesarean sections. Recently, it has been discovered that adding B vitamins (B1, B6, and B12) can help alleviate pain and inflammation, which is mediated by prostaglandin E2 (PGE2). This study aims to assess the effectiveness of adding B vitamins in reducing pain and PGE2 levels following a cesarean section.

**Methods:** This study is a double-blind randomized clinical trial conducted at RSUP Wahidin Sudirohusodo and its affiliated teaching hospitals from April to June 2024. Patients were divided into two groups: an intervention group (receiving vitamins B1, B6, and B12 one hour before the surgical procedure) and a control group.

**Results:** A total of 28 patients were evenly divided into two groups. At 4, 6, 8, 12, and 24 hours post-operation, the intervention group experienced a greater reduction in pain compared to the control group. Additionally, comparisons of PGE2 levels at 4 and 8 hours post-surgery revealed significant differences between the intervention and control groups, with lower PGE2 levels observed in the intervention group. Moreover, a significant correlation was found between pain levels and PGE2 levels in patients who underwent cesarean sections ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The addition of B vitamins can reduce pain and PGE2 levels following a cesarean section.

**Keywords:** Vitamin B1, vitamin B6, vitamin B12, prostaglandin E2, pain, cesarean section

## DAFTAR ISI

SAMPUL.....	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK.....	vi
DAFTAR GAMBAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	2
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Hipotesis.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
1.5.1 Manfaat Ilmiah.....	4
1.5.2 Manfaat Praktis.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Nyeri Pembedahan.....	6
2.1.1 Pengertian nyeri pembedahan.....	6
2.1.2 Patofisiologi nyeri pembedahan.....	6
2.1.3 Nyeri nosiseptif.....	9
2.1.4 Patofisiologi nyeri pembedahan tingkat molekuler.....	11
2.1.5 Hubungan prostaglandin E2 dengan nyeri.....	13
2.1.6 Dampak nyeri pembedahan.....	16
2.2 Seksio Sesaria.....	17
2.2.1 Pengertian dan epidemiologi seksio sesaria.....	17
2.2.2 Indikasi seksio sesarea.....	18
2.2.3 Nyeri pasca seksio sesarea.....	19
2.2.4 Manajemen nyeri pada seksio sesarea.....	19
2.3 Vitamin B1, B6 dan B12.....	22

2.3.1	Pengertian dan sumber vitamin B1, B6 dan B12 .....	22
2.3.2	Farmakologi vitamin B1, B6 dan B12 .....	25
2.3.3	Toksisitas vitamin B1, B6 dan B12 .....	29
2.3.4	Mekanisme aksi vitamin B1, B6 dan B12 .....	31
2.3.5	Mekanisme antinosiseptif vitamin B1, B6, B12 .....	35
2.3.6	Peran vitamin B1, B2 dan B12 pada manajemen nyeri dan kadar prostaglandin E2 .....	39
BAB III KERANGKA TEORI .....		43
BAB IV KERANGKA KONSEP .....		44
BAB V METODOLOGI PENELITIAN .....		45
5.1	Desain Penelitian .....	45
5.2	Tempat dan Waktu Penelitian .....	45
5.2.1	Tempat Penelitian .....	45
5.2.2	Waktu Penelitian .....	45
5.3	Populasi dan Sampel Penelitian .....	45
5.3.1	Populasi Penelitian .....	45
5.3.2	Sampel Penelitian .....	45
5.4	Perkiraan Besar Sampel .....	45
5.5	Kriteria Inklusi, Eksklusi Dan Drop Out .....	46
5.5.1	Kriteria Inklusi .....	46
5.5.2	Kriteria Eksklusi .....	46
5.6	Kriteria Drop Out .....	46
5.7	Ijin Penelitian dan Kelaikan Etik .....	47
5.8	Metode Kerja .....	47
5.8.1	Alokasi sampel .....	47
5.8.2	Cara kerja .....	47
5.9	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel .....	49
5.9.1	Identifikasi Variabel .....	49
5.9.2	Klasifikasi variabel .....	50
5.10	Definisi Operasional .....	50
5.11	Pengolahan dan Analisis Data .....	52
5.12	Jadwal Penelitian .....	52
5.13	Personalia Penelitian .....	53
5.14	Alur Penelitian .....	54

BAB VI HASIL PENELITIAN .....	55
6.1 Karakteristik Subyek Penelitian .....	55
6.2 Perbandingan Derajat Nyeri Pada Pasien Sectio Caesaria .....	55
6.3 Perbandingan Kadar Prostaglandin E2 .....	57
6.4 Korelasi Antara Derajat Nyeri Dengan Kadar Prostaglandin E2 Serum Pada Pasien Seksio sesarea .....	59
BAB VII PEMBAHASAN .....	61
7.1 Perbandingan Derajat Nyeri Pada Pasien Sectio Caesaria .....	61
7.2 Perbandingan Kadar Prostaglandin E2 pada Pasien Seksio Sesarea .....	63
7.3 Korelasi Antara Derajat Nyeri Dengan Kadar Prostaglandin E2 Serum Pada Pasien Sectio Caesaria .....	64
7.4 Keterbatasan Penelitian .....	65
BAB VIII SIMPULAN DAN SARAN .....	67
8.1 Simpulan .....	67
8.2 Saran .....	67
DAFTAR PUSTAKA .....	68

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Mekanismes nyeri nosiseptif .....	9
Gambar 2 Nyeri pasca operasi dikaitkan dengan peningkatan peradangan suunit GluR1 reseptor AMPA melalui fosforilasi ser-831 .....	12
Gambar 3 Mekanisme PGE2 perifer menyebabkan hyperalgesia inflamasi .....	15
Gambar 4 Struktur kimia vitamin B1 .....	22
Gambar 5 Struktur kimia vitamin B12 .....	24
Gambar 6 Mekanisme kerja biokimia vitamin B1 .....	31
Gambar 7 Mekanisme anti vitamin B12 .....	34
Gambar 8 Mekanisme aksi intraseluler vitamin B1 di jalur nosiseptif .....	37
Gambar 9 Kerangka teori .....	43
Gambar 10 Kerangka konsep .....	44
Gambar 11 Alur penelitian .....	54
Gambar 12 Perbandingan intensitas nyeri antara kelompok intervensi dan kelompok kontrol .....	56
Gambar 13 Perbandingan kadar Prostaglandin E2 pada kedua kelompok .....	58

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Nyeri merupakan tanda klinis peradangan.<sup>1</sup> Nyeri merupakan masalah penting bagi pasien pasca pembedahan karena setiap tahun jutaan orang menjalani pembedahan dan mengalami nyeri dengan berbagai tingkatan nyeri pasca pembedahan. Sebanyak 75% pasien yang menjalani pembedahan mengalami nyeri akut. Nyeri akut harus dicegah dan dikendalikan agar mencegah komplikasi pasca operasi, mempercepat penyembuhan, meminimalkan efek samping yang ditimbulkan oleh analgesik, mencegah nyeri akut menjadi nyeri kronis, serta mengurangi frekuensi dan keparahan nyeri.<sup>2</sup>

Nyeri kronis yang timbul pada pasien pasca seksio sesaria dilaporkan mencapai sekitar 10-50% kasus. Berbagai komplikasi timbul akibat insisi pasca operasi seperti peradangan, tromboemboli, kerusakan saraf, dan banyak komplikasi yang tidak diinginkan baik bagi ibu maupun bayinya. Perkembangan nyeri lebih lanjut akibat seksio sesaria dapat menunda perlekatan antara ibu dan bayi dan menimbulkan dampak buruk pada bayi.<sup>3</sup> Nyeri kronis pasca seksio sesarea juga mempengaruhi kualitas hidup pasien.<sup>4</sup> Manajemen nyeri yang efektif diperlukan pada seksio sesaria agar menghasilkan pemulihan dini sehingga pasien diharapkan dapat dengan segera merawat bayi baru lahir dengan baik.<sup>5</sup>

Manajemen nyeri berguna untuk mencegah sensitisasi sentral. Manajemen nyeri dengan intervensi analgesik multimodal dapat mengurangi intensitas atau bahkan menghilangkan nyeri hiperalgesia akut pasca operasi dan nyeri kronis setelah operasi.<sup>6</sup> Manajemen nyeri pada seksio sesaria menurut rekomendasi *procedure specific postoperative pain management (PROSPECT)* dapat dilakukan pada pra bedah, intraoperatif setelah bayi dilahirkan dan pasca bedah.<sup>7</sup> Saat ini, opioid banyak digunakan untuk meredakan nyeri pasca pembedahan namun sering memberikan analgesia suboptimal dengan efek samping yang serius. Pemberian opioid tunggal juga dapat menyebabkan peningkatan ambang batas sensitivitas nyeri dalam jangka panjang, yang menyebabkan hiperalgesia tertunda. Oleh

karena itu, diperlukan pencarian obat untuk mengurangi keparahan nyeri pasca operasi dengan efek samping yang minimal.<sup>6</sup>

Vitamin B telah digunakan sebagai monoterapi atau dikombinasikan dengan obat lain, seperti obat anti-inflamasi pada nyeri pasca operasi.<sup>8</sup> Vitamin B merupakan vitamin yang larut dalam air, terdiri tiamin (B1), riboflavin (B2), niasin (B3), asam pantotenat (B5), piridoksin (B6), biotin (B7), folat (B9), dan cobalamin (B12). Vitamin B1 (tiamin), B6 (piridoksin) dan B12 (cobalamin) yang telah banyak dilaporkan mekanisme aksinya sebagai analgesik dan antinosiseptif. Kemungkinan mekanisme analgesik dan anti-neuralgik vitamin B terutama vitamin B1 dan B12 berupa interaksi dengan mediator yang menyebabkan nyeri pada nosiseptor, meningkatkan ketersediaan dan efektivitas norepinefrin dan 5-hidroksitriptamin pada jalur downstream penghambatan nyeri, regenerasi serabut saraf yang rusak, stabilisasi rangsangan saraf listrik dengan menghambat pelepasan ektopik, dan meningkatkan transportasi aksonal, meningkatkan kecepatan konduksi saraf.<sup>8</sup>

Mekanisme kerja vitamin B berkaitan dengan nyeri yaitu mampu meningkatkan sintesis dan sekresi serotonin di berbagai wilayah otak. Selain itu, efek analgesik vitamin B dapat meningkatkan kontrol penghambatan neuron nosiseptif aferen di sumsum tulang belakang dan mengurangi respons neuron talamus terhadap stimulasi nosiseptif. Namun, mekanisme lain telah diajukan, misalnya vitamin B6 telah terbukti mampu menghalangi sintesis prostaglandin E2 pada manusia. Mengingat bukti ini, ada kemungkinan untuk menyarankan bahwa beberapa mekanisme dapat terlibat dalam kombinasi vitamin diklofenak-B untuk mendapatkan analgesia yang besar dibandingkan dengan analgesia dengan diklofenak saja. Mekanisme nyata yang terlibat dalam potensiasi kombinasi tersebut menunggu penjelasan di masa depan.<sup>10</sup> Vitamin B6 sangat mempengaruhi dan memodulasi secara selektif dalam produksi serotonin dan asam  $\gamma$ -aminobutyric (GABA).<sup>11</sup>

Prostaglandin E2 (PGE2) merupakan mediator penting dari sensitisasi perifer dan sentral. PGE2 diproduksi secara konstitutif dalam jumlah rendah oleh siklooksigenase (COX)-1, namun kadarnya melonjak sebagai respons terhadap

peradangan setelah induksi COX-2 secara perifer dan sentral.<sup>12</sup> Perubahan konsentrasi PGE2 dalam cairan sinovial telah terbukti berkorelasi dengan derajat nyeri. Pengikatan prostaglandin ke reseptornya mengaktifkan kinase, yang memfosforilasi bentuk  $\alpha_3$  dari reseptor glisin, suatu neurotransmitter yang menghambat aktivitas neuron target. Mengurangi aktivitas reseptor dan juga penghambatannya dapat memfasilitasi transmisi sinyal nyeri ke otak.<sup>13</sup>

Vitamin B1, B6 dan B12 dinyatakan dapat meredakan nyeri (pada dosis yang lebih tinggi dari dosis nutrisi) bila diberikan bersama dengan NSAID. Vitamin B1, B6 dan B12 oral bersama dengan diklofenak yang diberikan selama 4 minggu menghasilkan lebih banyak pereda nyeri dibandingkan dengan diklofenak saja.<sup>14</sup> Pada seksia sesaria, penambahan vitamin B1, B6 dan B12 pada gabapentin menurunkan intensitas nyeri pasca operasi dan juga jumlah total konsumsi analgesik dalam 12 jam pertama pasca operasi seksio sesarea.<sup>6</sup> Penelitian mengenai penggunaan vitamin B2 dan dalam kombinasi vitamin B1, B2 dan B12 terhadap nyeri masih sangat terbatas. Pada penelitian sebelumnya dilaporkan bahwa kadar prostaglandin dan intensitas nyeri menurun secara signifikan setelah pemberian vitamin B6 untuk dismenore primer.<sup>11</sup> Penelitian penggunaan vitamin B1, B6, dan B12 terhadap prostaglandin E2 belum pernah dilakukan sebelumnya. Oleh karena itu, penelitian ini tertarik untuk mengkaji efek pemberian pemberian vitamin B1, B6 dan B12 terhadap intensitas nyeri dan kadar prostaglandin E2 pada pasien pasca bedah seksio sesarea.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Rumusan masalah penelitian ini yaitu

1. Apakah pemberian vitamin B1, B6 dan B12 dapat menurunkan intensitas nyeri pada pasien pasca bedah seksio sesarea?
2. Apakah pemberian vitamin B1, B6 dan B12 dapat menurunkan kadar prostaglandin E2 pada pasien pasca bedah seksio sesarea?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian vitamin B1, B6, B12 terhadap intensitas nyeri dan kadar prostaglandin E2 pada pasien pasca bedah seksio sesarea.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Membandingkan intensitas nyeri pada pasien pasca bedah seksio sesarea antara yang diberi vitamin B1, B6, B12 dan yang tidak diberi vitamin B1, B6, B12.
2. Membandingkan kadar prostaglandin E2 pada pasien pasca bedah seksio sesarea antara yang diberi vitamin B1, B6, B12 dan yang tidak diberi vitamin B1, B6, B12.
3. Menilai korelasi antara intensitas nyeri dengan kadar prostaglandin E2 pada pasien pasca bedah seksio sesarea.

### **1.4 Hipotesis**

Hipotesis penelitian ini yaitu

1. Pemberian vitamin B1, B6, B12 dapat menurunkan intensitas nyeri pasca bedah seksio sesarea.
2. Pemberian vitamin B1, B6, B12 dapat menurunkan kadar prostaglandin E2 pasca bedah seksio sesarea.

### **1.5 Manfaat Penelitian**

#### **1.5.1 Manfaat Ilmiah**

Menjadi sumbangan data ilmiah pada keilmuan mengenai efek pemberian vitamin B1, B6 dan B12 pada intensitas nyeri dan kadar prostaglandin E2.

#### **1.5.2 Manfaat Praktis**

Kombinasi vitamin B1, B6 dan B12 dapat digunakan sebagai terapi tambahan untuk manajemen nyeri pasca bedah seksio sesarea dan dapat memberikan kemajuan pelayanan anestesi di masa yang akan datang.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Nyeri Pembedahan**

##### **2.1.1 Pengertian nyeri pembedahan**

Nyeri menurut International Association for the Study of Pain (IASP), didefinisikan sebagai pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan, terkait dengan kerusakan jaringan aktual atau potensial.<sup>15,16</sup> Nyeri pasca pembedahan yang dialami pasien didefinisikan sebagai nyeri berdenyut, kesemutan, terbakar, tumpul, tajam, dan menekan.<sup>2</sup> Nyeri pasca pembedahan terutama bersifat somatik nosiseptif, sebagai respons terhadap kerusakan akibat pembedahan. Trauma dan nyeri pembedahan menyebabkan respons endokrin yang meningkatkan sekresi kortisol, katekolamin, dan hormon stres lainnya. Takikardia, hipertensi, penurunan aliran darah regional, gangguan respon imun, hiperglikemia, lipolisis, dan keseimbangan nitrogen negatif juga terjadi. Semua ini berperan penting dalam morbiditas dan mortalitas pada periode pasca operasi.<sup>17</sup>

Nyeri pasca pembedahan kronis merupakan nyeri dalam jangka waktu minimal 3 bulan, baik yang berlanjut setelah episode nyeri akut atau setelah periode tanpa gejala dan dengan tingkat keparahan yang cukup untuk berdampak pada kualitas hidup yang berhubungan dengan kesehatan. Nyeri pasca pembedahan kronis mempengaruhi 5-60% pasien setelah semua jenis operasi dan dapat menjadi kondisi yang parah dan melemahkan. Beberapa mekanisme yang terlibat dan faktor risiko terjadinya nyeri pasca pembedahan kronis meliputi karakteristik pasien, genetik, psikologis, kondisi nyeri sebelum operasi, nyeri parah pasca operasi, jenis operasi, dan penyakit penyerta yang terkait.<sup>18</sup> Nyeri merupakan pengalaman multidimensi, yang dipersonalisasi untuk setiap pasien. Perbedaan pengalaman nyeri dipengaruhi oleh respons biologis, keadaan dan sifat psikologis, serta konteks sosial.<sup>19</sup>

##### **2.1.2 Patofisiologi nyeri pembedahan**

Etiologi nyeri akut pasca operasi bersifat multifaktorial. Prosedur bedah menyebabkan cedera pada jaringan. Cedera bedah memicu berbagai respons

dalam matriks nyeri, mulai dari sensitisasi jalur nyeri perifer dan sentral hingga perasaan takut, cemas, dan frustrasi. Meskipun nyeri berkurang dalam beberapa hari pertama setelah operasi pada sebagian besar pasien, beberapa pasien mengalami nyeri statis atau menaik dalam kebutuhan nyeri dan analgesik.<sup>19</sup>

Sensitisasi sentral berperan penting dalam nyeri pasca pembedahan, terutama nyeri yang bersifat somatik nosiseptif sebagai akibat dari kerusakan akibat pembedahan. Setelah kerusakan yang terjadi pada reseptor nosiseptif selama operasi, terjadi keadaan hiperalgesik. Hal ini dibagi menjadi hiperalgesia primer, akibat sensitisasi nosiseptor perifer, dan hiperalgesia sekunder, yang berhubungan dengan sensitisasi sumsum tulang belakang dan sistem saraf pusat.<sup>20</sup> Setelah rangsangan nosiseptif, mediator primer seperti prostaglandin, leukotrien, serotonin, dan bradikinin dilepaskan. Mediator primer ini merangsang pelepasan peptida seperti peptida terkait gen kalsitonin (CGRP) dan zat P di lokasi cedera. Vasodilatasi diinduksi oleh histamin, pelepasan faktor pertumbuhan saraf, dan efek simpatik pelepasan refleksi norepinefrin, yang dikenal sebagai "sup inflamasi". Impuls nosiseptor perifer berjalan melalui serabut sinapsis delta dan C di lamina II dan V. di sumsum tulang belakang. Serabut C juga membuat sinapsis di lamina I sumsum tulang belakang, yang dikenal sebagai neuron tingkat kedua. Ada dua jenis neuron tingkat kedua di sumsum tulang belakang: yang pertama, di lamina I, merespons impuls di serabut C; yang kedua, terletak di lamina V, merespons rangsangan berbahaya.<sup>17</sup>

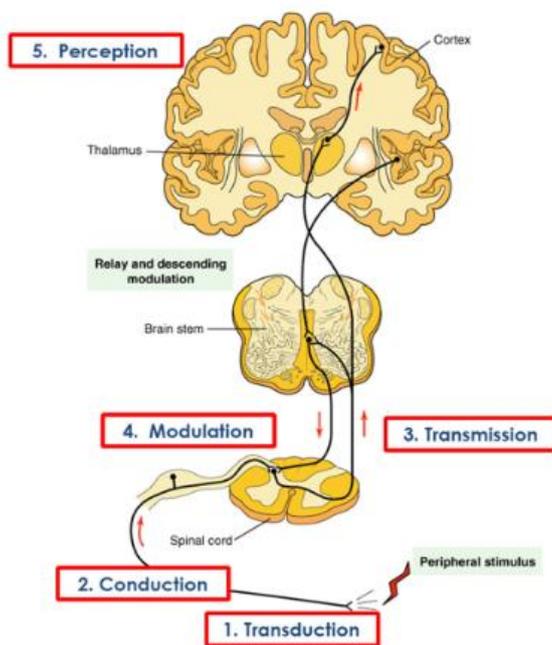
Neurotransmitter seperti glutamat dan aspartat yang terdapat di lamina V menyebabkan transmisi sinaptik yang cepat. Hal ini terjadi dengan mengikat dan mengaktifkan reseptor kainate (KAR), reseptor yang mengatur Na<sup>+</sup> dan K<sup>+</sup>, masuknya ion, dan reseptor amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA). Baik AMPA maupun KAR hampir tidak dapat ditembus oleh ion Ca<sup>+</sup>. Setelah reseptor AMPA dan KAR diaktifkan, priming NMDA dimulai. Reseptor N-metil-d-aspartat (NMDA) terletak secara pascasinaps di tanduk posterior sumsum tulang belakang. Mereka bertanggung jawab untuk memediasi reaksi yang disebabkan oleh pelepasan polisintaptik dari serat aferen nosiseptif primer. Pengaktifan reseptor NMDA ini berkaitan dengan transmisi pada serabut aferen

nosiseptif, kemungkinan pada serabut A-delta dan C.<sup>21</sup> Reseptor NMDA berhubungan dengan pembelajaran dan memori, perkembangan dan plastisitas saraf, serta keadaan nyeri akut dan kronis. Reseptor NMDA mengintervensi dalam memulai dan mempertahankan sensitisasi sentral, terkait dengan kerusakan atau peradangan pada jaringan perifer. Sedangkan untuk modulasi, opioid endogen dan eksogen dapat bekerja pada terminal presinaptik nosiseptor aferen primer melalui reseptor opioid mu yang secara tidak langsung menghambat saluran kalsium dan membuka saluran kalsium. saluran kalium. Penghambatan kalsium memasuki terminal presinaptik dan pelepasan potasium menyebabkan hiperpolarisasi dan menghambat pelepasan neurotransmitter nyeri, dan oleh karena itu menyebabkan analgesia. Aktivasi jalur saraf menurun kortikal melibatkan pelepasan neurotransmitter: beta-endorfin, enkephalin, dinorfin. Peptida ini memodulasi rasa sakit, bahkan dalam situasi stres.<sup>17</sup>

Aktivasi jalur downstream oleh endorfin terjadi melalui reseptor spesifik: opioid. Sistem ini diaktifkan di sekitar materi abu-abu periaqueductal di otak tengah. Neuron-neuron ini diproyeksikan ke formasi retikuler meduler dan lokus coeruleus tempat masing-masing serotonin dan norepinefrin diproduksi. Serabut desendens kemudian diproyeksikan ke funikulus dorsolateral kornu dorsal sumsum tulang belakang untuk bersinapsis dengan neuron aferen primer. Neuron modulasi nyeri desenden berperan melepaskan neurotransmitter di sumsum tulang belakang, seperti serotonin dan norepinefrin. Pelepasan serotonin dan norepinefrin menghambat pelepasan pemancar nyeri pada sinyal aferen nosiseptif dan menghambat transmisi nyeri tingkat kedua seluler. Pemberian opioid mengaktifkan reseptor opioid di otak tengah. Selain itu, pengaktifan reseptor opioid pada sel transmisi nyeri orde kedua mencegah transmisi sinyal nyeri ke atas, pengaktifan reseptor opioid di terminal pusat serabut C di sumsum tulang belakang mencegah pelepasan neurotransmitter nyeri, dan pengaktifan reseptor opioid perifer menghambat pelepasan neurotransmitter nyeri. aktivasi nosiseptor dan menghambat sel-sel yang melepaskan mediator inflamasi.<sup>17</sup>

### 2.1.3 Nyeri nosiseptif

Nyeri nosiseptif merupakan nyeri yang muncul dari kerusakan aktual atau ancaman kerusakan pada jaringan non-saraf dan disebabkan oleh aktivasi nosiseptor. Nyeri nosiseptif merupakan jenis nyeri yang paling umum, salah satunya nyeri akibat pembedahan.<sup>22</sup> Mekanisme nyeri nosiseptif terdiri dari Transduksi impuls saraf, konduksi, transmisi, modulasi, dan persepsi (Gambar 1).<sup>23</sup>



Gambar 1. Mekanisme nyeri nosiseptif

Dikutip dari: Bonezzi C, Fornasari D, Cricelli C, Magni A, Ventriglia G. Not all pain is created equal: basic definitions and diagnostic work-up. *Pain Ther.* 2020;9(s1):1–15.

Mekanisme nyeri noniseptif dijelaskan sebagai berikut:<sup>23</sup>

#### 1. Transduksi

Transduksi dimulai ketika terminal perifer dari serabut C nosiseptif dan serabut A-delta ( $A\delta$ ) didepolarisasi oleh energi mekanik, termal, atau kimiawi yang berbahaya. Selaput terminal ini mengandung protein dan saluran ion tegangan-gated yang mengubah energi termal, mekanik, atau kimia menjadi potensial aksi (AP). Terminal nosiseptor tersebar padat di seluruh kulit dan

ditemukan lebih sedikit di periosteum, persendian, tendon, otot, dan paling sedikit di permukaan organ.

## 2. Konduksi

Konduksi potensial aksi (AP) adalah fase kedua nosisepsi. Sebuah AP yang dihasilkan di terminal nociceptor dilakukan melintasi proses perifer ke proses pusat yang mendepolarisasi terminal presinaptik. Terminal presinaptik berinteraksi dengan jaringan interneuron dan neuron urutan kedua di tanduk dorsal. Interneuron dapat memfasilitasi atau menghambat transmisi ke second order neuron.

## 3. Transmisi

Transmisi, fase ketiga dimulai ketika AP nosiseptif mencapai terminal presinaptik di tanduk dorsal. AP menyebabkan terminal presinaptik serat A $\delta$  dan C melepaskan berbagai zat pro-nosiseptif ke dalam celah sinaptik. Terminal presinaptik serat-C diketahui melepaskan glutamat yang mengaktifkan reseptor  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol propionat (AMPA) postsinaptik; substansi P (SP), yang mengaktifkan reseptor NK1 postsinaptik; dan peptida terkait gen kalsitonin (CGRP), yang mengaktifkan reseptor CGRP postsinaptik.

## 4. Modulasi

Modulasi transmisi nosiseptif adalah proses adaptif yang melibatkan mekanisme eksitasi dan penghambatan. Dalam keadaan berfungsi normal, respons neuron urutan kedua dapat ditekan atau difasilitasi bergantung pada peristiwa lain yang penting bagi organisme.

## 5. Persepsi

Persepsi nyeri nosiseptif tergantung pada pemrosesan saraf di sumsum tulang belakang dan beberapa daerah otak. Nyeri menjadi lebih dari sekadar pola potensial aksi nosiseptif saat mencapai otak. Potensi aksi yang naik ke traktus spinothalamic didekodekan oleh thalamus, korteks sensorimotor, korteks insular, dan cingulate anterior untuk dirasakan sebagai sensasi yang tidak menyenangkan yang dapat dilokalkan ke wilayah tubuh tertentu. Potensi aksi yang naik ke saluran spinobulbar didekodekan oleh amigdala dan hipotalamus

untuk menghasilkan rasa urgensi dan intensitas. Hal ini merupakan integrasi sensasi, emosi, dan kognisi yang menghasilkan persepsi kita tentang rasa sakit.

Nyeri tersebut berperan dalam mengirimkan sinyal peringatan untuk melindungi tubuh dari cedera (lebih lanjut) sebagai respons terhadap tekanan kimiawi, panas, atau mekanis yang berbahaya. Reseptor nyeri untuk rangsangan berbahaya ini memiliki ambang yang relatif tinggi, dibandingkan misalnya dengan reseptor taktil. Serabut saraf perifer A-delta bermielin terlibat dalam transmisi cepat sinyal berumur pendek ke tanduk dorsal sumsum tulang belakang, yang kemudian meneruskan sinyal ke sistem saraf pusat. Serabut saraf perifer C yang tidak bermielin mengirimkan impuls yang lambat dan berumur panjang, misalnya sinyal nyeri nosiseptif yang dipicu oleh mediator inflamasi seperti histamin. Nyeri nosiseptif dapat dibagi lagi menjadi nyeri somatik dan visceral. Nyeri somatik adalah nyeri superfisial atau dalam yang berasal dari jaringan perifer (misalnya kulit, otot, tulang). Nyeri visceral berasal dari perut atau organ tertentu.<sup>22</sup>

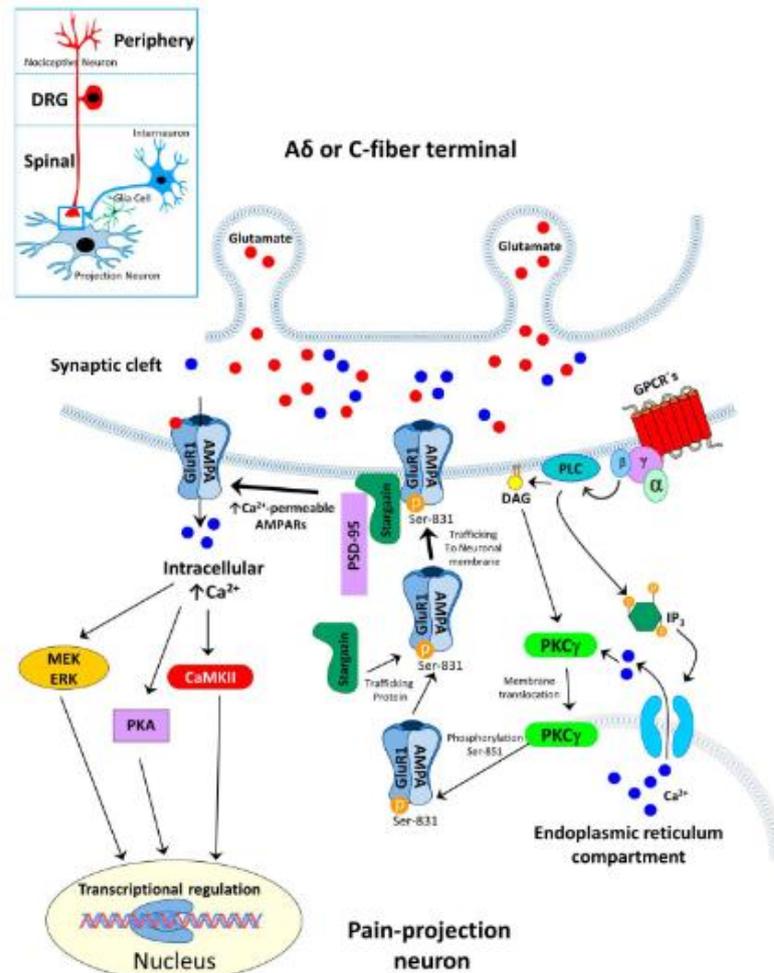
#### **2.1.4 Patofisiologi nyeri pembedahan tingkat molekuler**

Pola perilaku nyeri setelah insisi pembedahan menunjukkan bahwa terjadi sensitisasi perifer dan sentral. Aktivasi dan sensitisasi nosiseptor perifer dan neuron tanduk dorsal tulang belakang diidentifikasi, dan mekanisme spesifiknya dijelaskan sebagai berikut:<sup>24</sup>

##### **1. Sensitisasi tulang belakang setelah insisi pembedahan**

Mekanisme nyeri yang dimediasi reseptor AMPA dan hiperalgesia setelah insisi pembedahan melalui fosforilasi subunit reseptor AMPA GluR1 di Serine-831 melalui fosfo kinase C gamma (PKC $\gamma$ ), tetapi tidak melalui isoform PKC konvensional lainnya (PKC $\alpha$ , bI dan bII), menyebabkan peningkatan perdagangan reseptor AMPA permeabel Ca<sup>2+</sup> di membran plasma saraf dan mungkin berperan dalam nyeri insisional. Fosforilasi reseptor AMPA meningkat di bawah tekanan setelah insisi, pada saat yang sama hiperalgesia mekanik akibat insisi berkepanjangan. Selain fosforilasi reseptor AMPA, satu subunit, GluR1, tetapi bukan GluR2, diregulasi di sumsum tulang belakang ipsilateral ke insisi. Regulasi pengiriman permukaan

subunit reseptor AMPA tulang belakang disebabkan oleh stargazin (anggota keluarga protein pengatur reseptor AMPA), dan regulasi selektif stargazin mampu mengurangi penargetan sinaptik subunit GluR1 dan perilaku nyeri yang tidak menimbulkan rasa sakit dan hiperalgesia mekanis disebabkan oleh sayatan plantar (Gambar 2).<sup>25</sup>



Gambar 2. Nyeri pasca operasi dikaitkan dengan peningkatan perdagangan subunit GluR1 reseptor AMPA melalui fosforilasi Ser-831  
 Dikutip dari: Pogatzki-zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain from mechanisms to treatment. 2017;2.

Pada Gambar 2, insisi plantar bedah meningkatkan translokasi membran PKC $\gamma$ , tetapi tidak pada isoform PKC lainnya, dan menginduksi fosforilasi situs Ser-831 subunit GluR1 dari reseptor AMPA. Stargazin berinteraksi dengan subunit terfosforilasi di kompartemen retikulum endoplasma. Peningkatan

fosforilasi subunit GluR1 dan interaksi stargazin meningkatkan penyisipan reseptor AMAPA yang dapat ditembus Ca<sup>2+</sup> dalam kepadatan postsinaptik (melalui PSD-95) yang meningkatkan transmisi nosiseptif tulang belakang.<sup>24</sup>

## 2. Sensitisasi perifer setelah sayatan

Setelah insisi plantar, serabut C dan Ad perifer menjadi peka dan berpengaruh terhadap nyeri dan panas yang tidak hilang serta hiperalgesia mekanis pada hari-hari awal setelah insisi. Beberapa mekanisme yang mendasarinya menyatakan bahwa nosiseptor otot berperan sentral dalam asal mula perilaku menjaga setelah insisi dimana mekanismenya merupakan aktivitas spontan serabut C yang tersensitisasi setelah insisi. Sebaliknya, insisi kulit tanpa cedera jaringan otot bertanggung jawab menyebabkan hiperalgesia mekanis setelah insisi.<sup>26</sup> Peran mekanisme perifer spesifik yang berkontribusi terhadap hiperalgesia setelah insisi dijelaskan berdasarkan 2 aspek penting yaitu yang pertama, ada nosiseptor berbeda yang berperan terhadap hiperalgesia mekanis setelah insisi. Kedua, mekanisme molekuler dari proses sensitisasi fiber bertanggung jawab atas hiperalgesia mekanis setelah insisi berbeda dalam banyak hal dibandingkan entitas nyeri lainnya.<sup>24</sup>

### 2.1.5 Hubungan prostaglandin E2 dengan nyeri

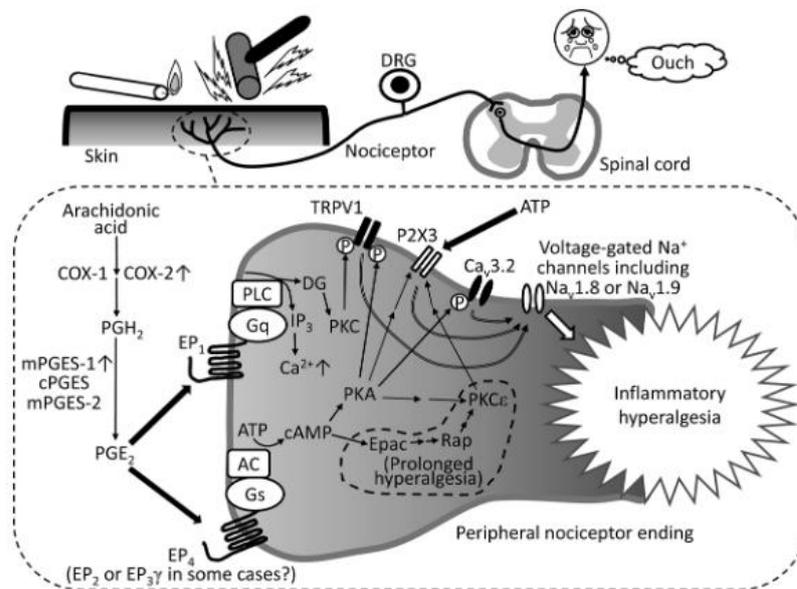
Prostaglandin E2 (PGE2) merupakan karakteristik hiperalgesik dan dapat menginduksi dan mempertahankan sensitisasi sentral pada kondisi nyeri inflamasi, nyeri pasca operasi, dan nyeri neuropatik. Rendahnya kadar PGE2 menunjukkan gangguan aktivasi mikroglia dan allodynia mekanis pada tanduk dorsal setelah cedera saraf tepi.<sup>27</sup> PGE2 merupakan mediator penting dari sensitisasi nyeri inflamasi dan mediator utama sensitisasi nyeri sentral dan perifer.<sup>13</sup> Perubahan konsentrasi PGE2 dalam cairan sinovial telah terbukti berkorelasi dengan derajat nyeri yang dialami. PGE2 menyebabkan rasa sakit tidak hanya dengan menstimulasi neuron di lokasi perifer yang meradang, namun prostaglandin juga bekerja pada sumsum tulang belakang sehingga menyebabkan sensitisasi nyeri. Pengikatan prostaglandin ke reseptornya mengaktifkan kinase, yang memfosforilasi bentuk  $\alpha 3$  dari reseptor glisin, suatu neurotransmitter yang

menghambat aktivitas neuron target. Hal ini mengurangi aktivitas reseptor dan juga penghambatannya, sehingga memfasilitasi transmisi sinyal nyeri ke otak.<sup>13</sup>

PGE2 merupakan mediator dalam sensitisasi perifer dan sentral, sebagian melalui prostaglandin E2 receptor-1 (EP-1), dan merupakan target potensial untuk mengobati nyeri viseral. Mekanisme yang menimbulkan nyeri setelah cedera dan peradangan mencakup mekanisme yang terlibat dalam nosisepsi akut dan hipersensitivitas nyeri. Nosisepsi akut dihasilkan dari aktivasi oleh rangsangan termal, mekanis, atau kimiawi pada reseptor transduser (misalnya, reseptor/saluran ion vanilloid VR-1 yang sensitif terhadap panas, saluran ion penginderaan asam (ASIC) dan saluran ion penginderaan asam akar dorsal (DRASIC) saluran ion natrium, dan saluran ion gerbang ligan purin P2X3 yang sensitif terhadap adenosin trifosfat) yang terletak di dalam terminal perifer aferen primer nosiseptif. Hal tersebut memungkinkan inisiasi dan konduksi potensial aksi ke sistem saraf pusat, diikuti dengan pelepasan neurotransmitter dari terminal pusat aferen primer yang mengaktifkan neuron tingkat kedua. Neurotransmitter ini termasuk asam amino glutamat rangsang, yang dapat mengaktifkan saluran ion gerbang ligan AMPA/kainate dan N-metil-D-aspartat, dan jika stimulus cukup kuat, zat P, yang mengaktifkan reseptor NK-1, semuanya yang terletak di dalam neuron tanduk dorsal di sumsum tulang belakang. Karena blok Mg<sup>2+</sup> yang bergantung pada tegangan pada saluran ion N-metil-D-aspartat, pengikatan glutamat biasanya akan menghasilkan efek minimal tanpa adanya depolarisasi membran atau fosfat. Perubahan tersebut hanya terjadi setelah serangkaian atau berkelanjutan masukan aferen nosiseptif dan berkontribusi terhadap sensitisasi sentral yang bergantung pada aktivitas akut.<sup>12</sup>

Inflamasi telah terbukti meningkatkan kadar PGE2 jaringan. PGE 2 tidak secara langsung terlibat dalam nosiseptif akut karena tidak secara independen menghasilkan potensial aksi dalam nosiseptor, namun sebaliknya menyadarkan aferen somatik dan visceral serat-C terhadap sejumlah rangsangan melalui aktivasi PKA dalam terminal perifer nosiseptor. Sensitisasi perifer menginduksi hipersensitivitas nyeri dalam jaringan yang meradang dan berkontribusi terhadap allodynia primer dan hiperalgesia dan dapat dilemahkan dengan pemberian

antagonis EP-1 subkutan ke area tersebut. Setelah peradangan jaringan, kadar PGE2 dan COX-2 telah terbukti meningkat baik di dalam jaringan yang meradang maupun di sumsum tulang belakang. PGE2 yang dihasilkan secara terpusat memiliki banyak tindakan termasuk memfasilitasi pelepasan neurotransmitter dari terminal sentral nosiseptor. PGE2 sentral juga dapat mempengaruhi hipersensitivitas nyeri dengan menghasilkan disinhibisi tulang belakang karena PGE2 menghambat arus penghambatan yang dimediasi reseptor glisin. PGE2 dapat meningkatkan eksitabilitas neuron tanduk dorsal dengan mendepolarisasi membran neuron tanduk dorsal melalui aktivasi saluran kation nonselektif. Meningkatkan eksitabilitas tanduk dorsal neuron akan mengubah daya tanggap dan sifat medan reseptifnya, sehingga menghasilkan sensitisasi sentral. Amplifikasi masukan yang sebelumnya berada di bawah ambang batas dan di atas ambang batas pada sinapsis pengaktif dan sinapsis yang berdekatan menginduksi hipersensitivitas nyeri terhadap masukan yang sebelumnya tidak berbahaya dan menyebar ke luar jaringan yang meradang (alodinia sekunder/hiperalgesia).<sup>12</sup>



Gambar 3. Mekanisme PGE2 perifer menyebabkan hiperalgesia inflamasi  
 Dikutip dari: Kawabata A. Prostaglandin E2 and pain - An update. Biol Pharm Bull. 2011;34(8):1170–3.

Pada Gambar 3, pada jaringan yang meradang, COX-2 dan COX-1 yang diregulasi ke atas menghasilkan PGH 2 dari asam arakidonat yang dilepaskan oleh

fosfolipase A<sub>2</sub>, dan kemudian mPGES-1 yang diregulasi ke atas selain cPGES dan mPGES-2 menghasilkan PGE<sub>2</sub> dari PGH<sub>2</sub>. PGE<sub>2</sub> merangsang reseptor EP<sub>1</sub> dan EP<sub>4</sub>, masing-masing menyebabkan aktivasi PKC dan PKA di nosiseptor perifer. Dalam situasi tertentu, PGE<sub>2</sub> dapat menyebabkan aktivasi PKA melalui reseptor EP<sub>2</sub> atau EP<sub>3</sub>. PKC dan/atau PKA menyadarkan/mengaktifkan beberapa molekul termasuk saluran TRPV<sub>1</sub>, reseptor P<sub>2X3</sub> purinergik, saluran kalsium tipe T Ca<sub>v3.2</sub> dan kemudian saluran natrium dengan gerbang tegangan, khususnya Nav<sub>1.8</sub> atau Nav<sub>1.9</sub> yang resisten terhadap tetrodotoksin, menghasilkan hiperalgesia inflamasi. Selama hiperalgesia inflamasi yang berkepanjangan, selain PKA, cAMP mengaktifkan Epac, yang selanjutnya menyebabkan aktivasi PKC melalui jalur Rap, yang menyebabkan aktivasi molekul lain seperti P<sub>2X3</sub>.<sup>28</sup>

#### **2.1.6 Dampak nyeri pembedahan**

Trauma dan nyeri pembedahan menyebabkan respon endokrin yang meningkatkan sekresi kortisol, katekolamin, dan hormon stres lainnya sehingga dapat menyebabkan takikardia, hipertensi, penurunan aliran darah regional, gangguan respon imun, hiperglikemia, lipolisis, dan keseimbangan nitrogen negatif. Dampak tersebut berperan penting dalam morbiditas dan mortalitas pasca pembedahan. Respons terhadap nyeri pasca pembedahan dapat berdampak pada berbagai sistem dalam tubuh meliputi:<sup>17</sup>

##### **1. Sistem pernapasan**

Cedera dada dan perut bagian atas atau sayatan bedah menyebabkan perubahan pada sistem pernapasan. Pengendalian nyeri pasca operasi yang tidak memadai akan menurunkan volume aliran darah, meningkatkan laju pernapasan, mengubah fungsi paru-paru, menurunkan kapasitas vital, atau mengurangi volume cadangan residu fungsional, yang secara klinis berarti peningkatan frekuensi atelektasis dan akumulasi sekresi bronkial, sehingga memicu timbulnya nyeri pasca operasi, hipoksemia, pneumonia, dan gagal napas.

##### **2. Sistem kardiovaskular**

Nyeri meningkatkan denyut jantung, tekanan darah, dan kontraktilitas miokard, sehingga kebutuhan oksigen miokard meningkat. Pengobatan nyeri pasca operasi yang adekuat akan menurunkan aktivitas sistem simpatis, iskemia miokard, dan ketidakstabilan hemodinamik. Selain itu, analgesia pasca operasi yang adekuat memungkinkan pasien dapat berjalan lebih cepat sehingga menurunkan risiko trombosis vena.

### 3. Sistem pencernaan

Hiperaktif simpatis menyebabkan ileus dan meningkatkan kejadian mual, muntah, dan sekret usus.

### 4. Sistem metabolisme endokrin

Pelepasan hormon yang disebabkan oleh kerusakan bedah terjadi sebagai akibat dari stimulasi sistem saraf otonom pusat dan perifer, yang menginduksi pelepasan hormon katabolik (kortisol, glukagon) dan katekolamin, serta menghambat hormon anabolik (insulin, testosteron). Jaringan yang terluka berkontribusi terhadap respon humoral dengan melepaskan beberapa mediator, seperti sitokin, leukotrien, prostaglandin, oksida nitrat, endotoksin, dll. Efek klinis yang terjadi yaitu hipermetabolisme dengan proteolisis dan hiperglikemia, hipernatremia, hipokalemia, dan hipomagnesemia, yang dapat meningkat. pelepasan hormon antidiuretik (ADH) dan aldosteron.

### 5. Fungsi kekebalan dan infeksi

Fungsi kekebalan diubah setelah operasi besar melibatkan beberapa faktor seperti respons neuroendokrin, hipotermia, dan transfusi darah. Konsekuensi klinis dari perubahan imunologi ini adalah peningkatan kerentanan terhadap komplikasi infeksi.

## 2.2 Seksio Sesarea

### 2.2.1 Pengertian dan epidemiologi seksio sesarea

Operasi seksio sesarea merupakan prosedur bedah yang bertujuan untuk menyelamatkan hidup ibu dan janin ketika komplikasi tertentu muncul selama kehamilan dan persalinan.<sup>29</sup> Menurut Hongjun *et al.*, operasi seksio sesarea

merupakan persalinan buatan di mana janin dilahirkan melalui sayatan di dinding depan perut dan dinding rahim.<sup>30</sup> Seksio sesarea merupakan persalinan janin melalui sayatan perut terbuka (laparotomi) dan sayatan di dalam rahim (histerotomi). Pada seksio sesarea harus melintasi semua lapisan yang memisahkannya dari janin. Pertama, kulit diiris, diikuti oleh jaringan subkutan. Lapisan selanjutnya adalah fascia yang menutupi otot rectus abdominis. Fascia perut anterior biasanya terdiri dari dua lapisan. Satu terdiri dari aponeurosis dari otot rektus miring eksternal, dan yang lainnya adalah lapisan menyatu yang mengandung aponeurosis abdominis melintang dan otot miring internal. Setelah memisahkan otot-otot rektus, yang membentang dari cephalad ke kaudal, ahli bedah memasuki rongga perut melalui peritoneum parietal.<sup>31</sup>

Seksio sesarea awalnya dilakukan untuk menyelamatkan nyawa ibu dan/atau bayinya.<sup>32</sup> Operasi seksio sesarea telah meningkat secara signifikan di seluruh dunia dalam beberapa dekade terakhir terutama di negara-negara berpenghasilan menengah dan tinggi. Menurut data dari 150 negara dari tahun 1990 hingga 2014, operasi seksio sesarea meningkat secara global sebesar 12,4% (dari 6,7% menjadi 19,1%) dengan tingkat kenaikan tahunan rata-rata 4,4%. Peningkatan operasi seksio sesaria di Asia (15,1%, dari 4,4% menjadi 19,5%) dengan tingkat kenaikan tahunan rata-rata tertinggi (6,4%).<sup>29</sup> Jumlah pasien seksio sesarea di Indonesia, khususnya rumah sakit pemerintah adalah 20-25% dari total persalinan, sedangkan di rumah sakit swasta jumlahnya lebih tinggi yaitu sekitar 30-80% dari total jumlah persalinan.<sup>30</sup>

WHO menyarankan tingkat Operasi seksio sesarea 10-15% sebagai batas atas.<sup>32,33</sup> Rekomendasi dinas kesehatan bahwa persalinan dengan seksio sesarea tidak boleh lebih dari 20%.<sup>30</sup> Tingkat operasi seksio sesaria lebih tinggi dari yang disarankan pada tingkat populasi tidak berhubungan dengan penurunan tingkat kematian ibu dan neonatal, sehingga tidak diperlukan untuk mencapai kematian ibu dan neonatal.<sup>32</sup>

### **2.2.2 Indikasi seksio sesarea**

Indikasi utama operasi seksio sesarea meliputi: operasi seksio sesarea berulang (24%), gawat janin (21%), persalinan berkepanjangan (16%),

oligohidramnion (14%) dan kehamilan lewat bulan (13%).<sup>34</sup> Penelitian lain melaporkan bahwa indikasi utama seksio sesarea adalah distosia (44%).<sup>33</sup> Meskipun awalnya operasi seksio sesarea hanya diindikasikan secara medis, peningkatan operasi seksio sesarea saat ini terjadi karena alasan non medis seperti aksesibilitas sosial, budaya, perubahan karakteristik ibu dan gaya praktik profesional, meningkatnya tekanan malpraktek, serta faktor ekonomi, organisasi menjadi faktor yang mendorong meningkatnya operasi seksio sesarea.<sup>29</sup>

### **2.2.3 Nyeri pasca seksio sesarea**

Seksio sesaria berhubungan dengan nyeri sedang hingga-berat yang dapat mempengaruhi pemulihan, kesejahteraan psikologis ibu, kuantitas air susu ibu (ASI) dan ikatan ibu-anak.<sup>7</sup> Penelitian pada 50 ibu yang menjalani seksio sesarea di Jawa Timur, Indonesia menunjukkan bahwa sebanyak 38 ibu (76%) mengalami tingkat nyeri berat.<sup>3</sup> Perempuan pasca operasi caesar mengalami nyeri akibat trauma operasi. Variabilitas nyeri pasca operasi individu dipengaruhi oleh banyak faktor, termasuk sensitivitas terhadap nyeri, faktor psikologis, usia, dan genetika. Penelitian pada 60 perempuan di Bandung, Jawa Barat, Indonesia menunjukkan bahwa intensitas nyeri pada perempuan pasca operasi seksio sesarea adalah tingkat nyeri ringan dengan rata-rata tingkat nyeri 2,8. Wanita dengan tingkat nyeri ringan sebanyak 81,6%.<sup>35</sup> Pada penelitian di Cina terhadap 527 perempuan menyatakan bahwa angka kejadian nyeri pasca operasi kronis pada 3, 6 dan 12 bulan setelah operasi seksio sesarea masing-masing sebesar 18,3%, 11,3% dan 6,8%.<sup>36</sup> Satu dari empat perempuan melaporkan nyeri yang berhubungan dengan operasi tiga bulan setelah operasi seksio sesarea, dan keluhan tersebut dipengaruhi oleh tingkat kecemasan, merokok, dan adanya nyeri hebat pada periode awal pasca operasi.<sup>4</sup>

### **2.2.4 Manajemen nyeri pada seksio sesarea**

Manajemen nyeri pasca seksio sesarea bertujuan untuk memberikan kenyamanan pada pasien, menghambat impuls nosiseptif, menumpulkan respon neuroendokrin terhadap nyeri yang dengan demikian mempercepat kembalinya fungsi fisiologis, memungkinkan mobilisasi dini untuk mencegah risiko tromboemboli yang meningkat selama kehamilan, dan dalam rangka pemberian

ASI yang efektif. Analgesia multimodal merupakan pendekatan yang tepat untuk tatalaksana nyeri pasca pembedahan pada pasien yang menjalani seksio sesarea, dapat dipertimbangkan sesuai dengan pilihan dan kebutuhan masing-masing individu sesuai rekomendasi PROSPECT dan memperhatikan potensi transfer obat analgesia ke dalam ASI.<sup>37</sup>

Tabel 1. Rekomendasi PROSPECT untuk manajemen nyeri pada seksio sesarea elektif tahun 2020

<b>Tindakan</b>	<b>Keterangan</b>
Pra bedah	<p>a. <i>Long-acting</i> opioid intratekal (misalnya morfin 50–100 µg atau diamorfin hingga 300 µg). Morfin epidural 2–3 mg atau diamorfin hingga 2–3 mg dapat digunakan sebagai alternatif, misalnya, ketika kateter epidural digunakan sebagai bagian dari teknik gabungan tulang belakang-epidural</p> <p>b. Parasetamol oral</p>
Intraoperatif setelah melahirkan	<p>a. Parasetamol intravena jika tidak diberikan sebelum operasi</p> <p>b. Obat antiinflamasi non-steroid intravena</p> <p>c. Deksametason intravena</p> <p>d. Jika morfin intratekal tidak digunakan, infiltrasi luka anestesi lokal (tembakan tunggal) atau infus luka terus menerus dan / atau teknik analgesia regional (blok bidang fasia seperti blok bidang transversus abdominis dan blok lumborum quadratus)</p>
Pasca bedah	<p>a. Parasetamol oral atau intravena</p> <p>b. Obat antiinflamasi non-steroid oral atau intravena</p> <p>c. Opioid untuk penyelamatan atau ketika strategi lain yang direkomendasikan tidak dimungkinkan (misalnya kontra-indikasi untuk anestesi regional)</p> <p>d. Tambahan analgesik termasuk stimulasi saraf listrik transkutan</p>

---

Teknik bedah	a. Joel-Cohen incision
	b. Non-closure of peritoneum
	c. Abdominal binders

---

Dikutip dari: Roofthoof E, Joshi GP, Rawal N, Van de Velde M, Joshi GP, Pogatzki-Zahn E, et al. PROSPECT guideline for elective caesarean section: updated systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia*. 2021;76(5):665–80.

Manajemen nyeri yang optimal pasca seksio sesaria elektif di bawah anestesi neuraxial berdasarkan rekomendasi PROSPECT 2020 yaitu:<sup>7</sup>

1. Menerapkan strategi untuk meminimalkan pemanfaatan opioid sistemik dan mengembangkan praktik peresepan opioid pasca-pelepasan individual atau bertingkat untuk mengurangi konsumsi analgesik opioid yang tidak perlu setelah operasi caesar elektif.
2. Menambahkan morfin intratekal 50-100 µg atau diamorfin 300 µg ke anestesi tulang belakang. Morfin epidural 2-3 mg atau diamorfin 2-3 mg dapat digunakan sebagai alternatif, misalnya, ketika kateter epidural digunakan sebagai bagian dari teknik gabungan tulang belakang-epidural.
3. Resep parasetamol dan obat anti-inflamasi non-steroid (NSAID) diberikan setelah melahirkan dan dilanjutkan secara teratur pasca operasi.
4. Memberikan dosis tunggal deksametason intravena (yaitu) setelah melahirkan tanpa adanya indikasi kontra.
5. Mempertimbangkan satu suntikan infiltrasi anestesi lokal, infus anestesi lokal luka terus menerus dan / atau blok bidang fasia, jika morfin intratekal tidak digunakan.
6. Menggunakan teknik bedah yang seperti Joel-Cohen incision, non-closure of peritoneum dan abdominal binders.
7. Mempertimbangkan penggunaan stimulasi saraf listrik transkutan sebagai tambahan analgesik.

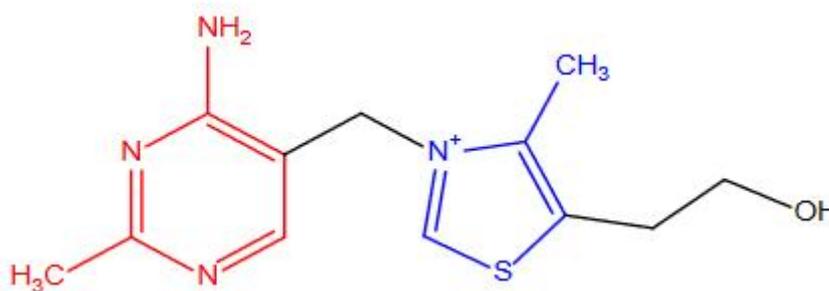
## 2.3 Vitamin B1, B6 dan B12

### 2.3.1 Pengertian dan sumber vitamin B1, B6 dan B12

Vitamin B, juga dikenal sebagai vitamin B kompleks, berperan penting dalam metabolisme katabolik dan anabolik. Sebanyak 8 vitamin yang larut dalam air ini diekskresikan melalui urin dan perlu diisi ulang setiap hari. Vitamin B diidentifikasi sebagai berikut: tiamin (B1), riboflavin (B2), niasin (B3), asam pantotenat (B5), piridoksin (B6), biotin (B7), folat (B9), dan cobalamin (B12). Vitamin B berperan dalam banyak reaksi penting dalam metabolisme manusia. Karena larut dalam air, maka tidak disimpan di dalam tubuh dan harus diganti setiap hari. Vitamin B ditemukan secara alami dalam berbagai makanan, suplemen, dan makanan olahan yang diperkaya.<sup>38</sup> Berbagai sumber vitamin B1, B6 dan B12 dijelaskan sebagai berikut:

#### 1. Vitamin B1 (Tiamin)

Vitamin B1 juga sebelumnya dikenal sebagai “aneurin” karena mencegah gejala neurologis hipovitaminosis. Saat ini, dikenal sebagai tiamin. Tiamin adalah senyawa yang larut dalam air yang terdiri dari pirimidin (atau tepatnya 4-amino-2-metilpirimidin) dan tiazol/4-metil-5-(2-hidroksietil)-tiazolium/cincin, yang dihubungkan oleh jembatan metilen (Gambar 4).<sup>39</sup>



Gambar 4. Struktur kimia vitamin B1 (tiamin)

Dikutip dari: Hrubša M, Nejmanov I, Vopršalov M, Kujovsk L, Javorsk L, Mercolini L, et al. Biological properties of vitamins of the B-complex, part 1: Vitamins B1, B2, B3, and B5. *Nutrients*. 2022;14(3):484.

Tiamin ditemukan di sebagian besar makanan, meskipun biji-bijian, daging babi, ikan, dan ragi merupakan sumber yang kaya akan tiamin. Makanan olahan seperti sereal, roti, produk susu, dan susu formula diperkaya dengan tiamin karena sebagiannya dihilangkan selama pemrosesan.<sup>38</sup>

## **Vitamin B6 (Piridoksin)**

Nama Vitamin B6 mengacu pada kelompok enam senyawa piridin (vitamin B6) larut dalam air yang terdiri dari piridoksin, piri doksamin, piridoksal dan masing-masing bentuk terfosforilasinya. Bentuk vitamin B6 yang aktif secara biologis adalah piridoksal fosfat (PLP), yang berfungsi sebagai koenzim bagi lebih dari 160 reaksi enzimatik. Reaksi tersebut meliputi transaminasi, racemizations, dekarboksilasi dan pembelahan aldol, mempengaruhi metabolisme karbohidrat, protein, dan lipid. Yang paling penting fungsi aktif vitamin B6 terfosforilasi dalam sel terkait untuk biosintesis serta degradasi asam amino, adalah pusat reaksi transaminasi. Fungsi lebih lanjut termasuk glukoneogenesis (melalui glikogen fosforilase), pengikatan reseptor steroid, sintesis neurotransmitter, dan biosintesis heme. Meskipun perannya jauh melampaui, salah satu peran pentingnya adalah dalam sintesis neurotransmitter seperti produksi L-DOPA, serotonin dari 5-HTP, dan gamma-aminobutyric asam (GABA) dari glutamat.<sup>34,38</sup>

Rekomendasi kebutuhan harian untuk vitamin B6 adalah untuk usia 14-70 pada kedua jenis kelamin adalah 1,3-1,7 mg/hari. Kebutuhannya bisa mencapai 2 mg/hari pada ibu hamil. Tingkat asupan yang dapat ditoleransi untuk piridoksin adalah: untuk usia 14-18 tahun: 80 mg/hari, usia 19-70 tahun: 100 mg/hari, dan >70 tahun 100 mg/hari. Dalam nutrisi parenteral, persyaratan piridoksin adalah 4-6 mg per hari.<sup>38,41</sup>

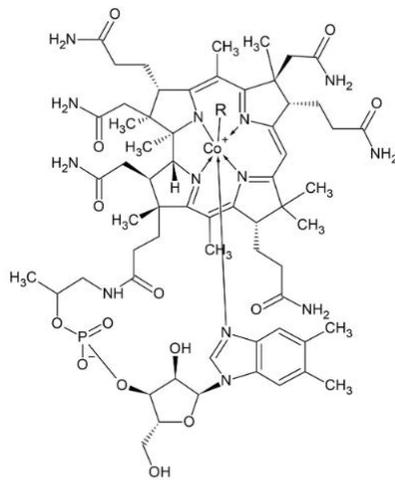
Populasi dengan risiko terbesar untuk terjadinya defisiensi vitamin B6 termasuk alkoholik, pasien dialisis ginjal (terutama terapi penggantian ginjal terus menerus), orang tua, pasca-operasi infeksi, penyakit kritis, kehamilan, dan orang yang menerima terapi medis yang menghambat aktivitas vitamin (yaitu, isoniazid, penisilamin, antikanker, kortikosteroid, dan/atau antikonvulsan). Defisiensi akibat asupan makanan yang buruk akan kronis memerlukan suplemen oral. Tidak ada dosis spesifik yang dianjurkan tetapi dosis oral 50-100 mg selama satu sampai dua minggu aman dan tersedia luas. Tanda-tanda klinis yang diamati dengan kelebihan piridoksin bersifat sensorik, neuropati dengan ataksia atau arefleksia, gangguan

kulit dan sensasi dalam dan lesi dermatologis. Tidak ada efek samping karena asupan piridoksin dalam makanan yang tinggi yang pernah dilaporkan. Namun, dosis tambahan oral yang besar (>500 mg/hari) telah mengakibatkan berbagai efek samping. Efek negatif telah dikaitkan dengan asupan berkepanjangan 300 mg / hari juga.<sup>38</sup>

Dosis pemberian secara intravena adalah 100 mg yang dapat diulang tergantung kondisi. Pemberian secara intravena diberikan selama lebih dari 5 menit pada pemberian injeksi intravena, dan selama 30 menit pada pemberian secara infus.<sup>42</sup>

#### Vitamin B12 (cobalamin)

Vitamin B 12 (cobalamin) adalah salah satu biomolekul nonpolimer terbesar dan paling kompleks secara struktural yang dijelaskan di alam, dengan berat molekul 1355 dalton untuk sianofom yang sering digunakan. Istilah umum cobalamin mengacu pada sekumpulan struktur bernama korinoid, yang terdiri dari satu atom kobalt (Co) pusat yang terkoordinasi dengan 4 atom nitrogen ekuator yang disumbangkan oleh residu pirol (Gambar 6).<sup>40</sup> Cobalamin adalah kelas molekul cincin kobalt dan korin yang memiliki aktivitas vitamin. Situs koordinasi keenam dari cincin korrin adalah gugus siano (-CN), gugus hidroksil (-OH), gugus metil (-CH<sub>3</sub>-) atau gugus 5'-deoksiadenosin, yang menghasilkan empat bentuk vitamin B, termasuk, sianokobalamin, hidroskobalamin, metilkobalamin, dan adenosilkobalamin.<sup>41</sup> Cobalamin ditemukan dalam produk hewani dan makanan yang diperkaya.<sup>38</sup>



R = 5'-deoxyadenosyl, OH, CN, CH<sub>3</sub>

Gambar 5. Struktur kimia vitamin B12 (cobalamin)

Dikutip dari: Sobczyńska-Malefora A, Delvin E, McCaddon A, Ahmadi KR, Harrington DJ. Vitamin B12 status in health and disease: a critical review. Diagnosis of deficiency and insufficiency—clinical and laboratory pitfalls. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2021;58(6):399–429.

### 2.3.2 Farmakologi vitamin B1, B6 dan B12

#### Vitamin B1 (tiamin)

Tiamin bebas merupakan basa yang stabil pada pH asam, tetapi terurai oleh sinar ultraviolet dan iradiasi gamma, serta rentan terhadap panas. Dalam larutan basa, dan dengan adanya zat pengoksidasi, tiamin diubah menjadi tiokrom, suatu zat fluoresen, yang digunakan untuk menentukan kadar vitamin dalam makanan dan obat-obatan. Dalam produk farmasi, biasanya digunakan dalam bentuk garam tiazolinium padat yang larut dalam air, misalnya tiamin hidroklorida atau tiamin mononitrat. Ada juga turunan vitamin lipofilik sintetik, misalnya allithiamin, yang dapat melewati membran biologis dengan lebih mudah.<sup>39</sup>

Tiamin yang tertelan dari sumber makanan mudah diserap di usus kecil bagian proksimal (jejunum bagian atas). Penyerapan bergantung pada dosis dan melibatkan dua mekanisme: transpor aktif yang dimediasi pembawa, selama asupan oral kurang dari 5 mg; dan difusi pasif, pada dosis yang lebih tinggi. Sebagian besar tiamin makanan terjadi dalam bentuk terfosforilasi, dan fosfatase usus menghidrolisisnya menjadi tiamin bebas sebelum vitamin diserap. Tiamin bebas diserap ke dalam sel mukosa usus (enterosit), terutama oleh dua transporter jenuh dan berafinitas tinggi, THTR1 (dikodekan oleh gen SLC19A2) dan THTR2

(dikodekan oleh gen SLC19A3). Manusia juga memperoleh vitamin B1 dari mikrobiota bakteri di usus besar, tempat sintesis tiamin dan TPP. Tiamin diserap ke dalam kolonosit melalui mekanisme yang dimediasi oleh pembawa serupa, seperti di enterosit, dan TPP memasuki sel-sel ini melalui transporter tiamin pirofosfat kolon manusia (dikodekan oleh gen SLC44A44). Konsentrasi total tiamin (tiamin bebas dan bentuk terfosforilasinya) dalam darah lengkap berada pada kisaran 75–200 nmol/L. Dari darah, tiamin diambil ke dalam sel-sel berbagai jaringan oleh transporter yang disebutkan sebelumnya, yaitu THTR1, THTR2, dan OCT, sementara RFC1 memungkinkan transfer TMP lagi. Menjadi vitamin yang larut dalam air dengan waktu paruh sekitar 10 hari, tiamin tidak disimpan dalam tubuh manusia dalam jumlah banyak. Kandungan tubuhnya kurang lebih 25–30 mg. Dalam kondisi asupan yang tidak mencukupi, defisiensi dapat berkembang dalam jangka waktu 2-3 minggu. Ekskresi tiamin sebagian besar dimediasi oleh ginjal, dan lajunya bergantung pada filtrasi glomerulus dan reabsorpsi/sekresi tubulus. Pengambilan kembali urin ke darah di tubulus proksimal diaktifkan terutama oleh transporter yang telah disebutkan sebelumnya THTR1, THTR2, dan OCT1 di membran brush border sel tubulus ginjal dan THTR1 dan OCT2/3 di membran basolateral.<sup>39</sup>

Tiamin tersedia sebagai suplemen makanan, dan, dalam kasus defisiensi yang parah, ini merupakan obat yang berharga. Suplemen multivitamin biasanya mengandung sekitar 1,5 mg tiamin. Tunjangan Diet yang Direkomendasikan (RDA) untuk suplai optimal organisme, yang harus dikonsumsi setiap hari, masing-masing adalah 1,1 mg/hari dan 1,2 mg/hari untuk wanita dan pria. Dosis oral tunggal tiamin dalam hal kadar darah utuh dan plasma hingga dosis maksimum yang diberikan 1500 mg (setara dengan lebih dari 1000 kali RDA), pada subjek sehat.<sup>42</sup> Pada pasien yang sakit kritis, pasokan tiamin dalam tubuh akan habis dalam waktu 5-7 hari. Oleh karena itu, dosis vitamin pada pasien dengan infeksi berat, operasi, atau politrauma jauh lebih tinggi, tidak hanya karena peningkatan kebutuhan dalam jaringan tetapi, terutama, karena peningkatan kehilangan urin. Dalam kasus defisiensi parah (misalnya beri-beri), WHO merekomendasikan dosis harian 50–100 mg i.v. pada orang dewasa,

kemudian 10 mg/hari i.m. selama sekitar satu minggu, diikuti dengan po harian. dosis 3-5 mg selama setidaknya enam minggu.<sup>39</sup>

### **Vitamin B6 (pirodixin)**

Vitamin B6 rata-rata dalam tubuh manusia diperkirakan sekitar ~ 1.000 µmol (167 mg), di mana 80% vitamin B6 disimpan di otot (Jungert *et al.*, 2020). Dalam plasma, vitamin B6 tersimpan dalam bentuk PLP dan terikat dengan albumin, sedangkan dalam eritrosit, PLP akan berikatan dengan hemoglobin. PLP dalam bentuk bebas dapat didefosforilasi oleh alkaline phosphatase menjadi PL, yang mampu melintasi membran biologis (Wilson *et al.*, 2019). 56-57

Piridoksin dimetabolisme secara hepatic untuk selanjutnya disimpan terutama dalam bentuk PLP di hati, otot, dan otak. PLP juga merupakan bentuk vitamin B6 utama dalam plasma darah dengan albumin sebagai protein pengikat utama, Baik volume distribusi dan pengikatan protein rendah dengan waktu paruh plasma adalah 1,7 jam dan waktu paruh biologis adalah 15–20 hari. Di dalam hati, ginjal, dan otak vitamin B6 difosforilasi kembali untuk kemudian diubah menjadi bentuk PLP oleh enzim oksidase. Fosforilasi dan perubahan oksidatif vitamin B6 juga dapat terjadi didalam sel darah merah di mana PLP terikat pada hemoglobin. Sebanyak 50% jumlah vitamin B6 dalam tubuh disimpan dalam otot. PLP didalam hati diikat oleh apoenzim dan beredar di dalam darah dalam keadaan terikat dengan albumin. PLP yang tidak terikat diubah menjadi asam 4-piridoksik dan diekskresikan melalui ginjal menjadi metabolit utama yang selanjutnya dikeluarkan melalui urin. (Wilson *et al.*, 2019). 57

### **Vitamin B12 (cobalamin)**

Cobalamin terikat pada protein karena manusia mengonsumsi vitamin B12 secara oral. Cobalamin yang tidak terikat dapat diserap secara aktif dengan kecepatan lebih tinggi melalui membran di bawah lidah dibandingkan melalui difusi pasif di saluran pencernaan, terutama bila dikombinasikan dengan penambah penyerapan. Ketika kompleks protein B12 mencapai usus, lambung mengeluarkan asam dan enzim yang memisahkan B12 dari protein. Protein lain yang mengambil dan membawa B12 melalui usus kecil dan lambung adalah

protein-R (alias cobalophilin, haptocorrin, dan transcobalamin I). Sel lambung juga menghasilkan protein yang disebut faktor intrinsik (IF) yang diteruskan ke usus kecil (protein R ditemukan dalam air liur dan lambung). Cobalamin kemudian membawa bagian akhir dari usus kecil, ileum, ke bagian intrinsik. Sekitar 60% dari keseluruhan volume B12 dalam tubuh terkandung di hati dan 30% disimpan di otot. Orang biasanya mengeluarkan 1,4 µg/hari B12 melalui empedu melalui usus kecil dan mengikat transcobalamin II-II setelah B12 diserap ke dalam sel usus (TC2). Transcobalamin II menangkap B12 dan meneruskannya ke jaringan tubuh lain melalui darah dan cairan serebrospinal. Transcobalamin II juga mengangkut B12 ke hati untuk penyimpanan transcobalamin III. Kelebihan B12 diekskresikan melalui urin. Hal ini biasanya terjadi hanya setelah injeksi B12.<sup>41</sup>

Kelarutan vitamin B12 masing-masing kira-kira 10 dan 75 mg/ml, dalam pelarut ini. Dalam air, vitamin B12 juga larut pada konsentrasi 50 mg/ml. Cobalamin mudah diserap di jalur ileum dan sublingual melalui difusi pasif. Cobalamin dari makanan hadir bersama dengan protein makanan dan harus dilepaskan di dalam lumen lambung pada paparan pH rendah untuk meningkatkan penyerapan di usus kecil. Individu mengonsumsi sekitar 2,4 µg vitamin B12 setiap hari, dimana sekitar 50-60% diserap. Waktu paruh biologis cobalamin selama 6 hari.<sup>41</sup>

Cobalamin dapat diberikan secara oral atau intramuskular tergantung pada penyebab, gejala, dan kebutuhan pasien. Seorang pasien dengan defisiensi cobalamin parah awalnya diobati dengan rute intramuskular. Jika kekurangannya tidak terlalu parah, maka formulasi oral juga membantu dalam mengisi kembali tingkat B12. Cobalamin intramuskular tetap dalam dua bentuk, sianokobalamin dan hidroskobalamin. Di Amerika Serikat, suntikan cobalamin biasanya diberikan 1 mg setiap hari selama minggu pertama pengobatan, kemudian seminggu sekali pada bulan berikutnya, dan kemudian setiap bulan. Jika defisiensi cobalamin berkembang karena pola makan vegan yang ketat, formulasi oral sudah cukup dalam kasus ini. Cobalamin oral dosis tinggi juga cukup untuk mengisi

kembali tingkat B12 yang diserap melalui penyerapan pasif atau jika pasien menolak untuk menerima suntikan dan perlu cobalamin oral 1-2 mg setiap hari.<sup>47</sup>

### **2.3.3 Toksisitas vitamin B1, B6 dan B12**

#### **Vitamin B1 (tiamin)**

Tiamin dianggap aman, dengan toksisitas rendah. Pada manusia, tiamin yang dikonsumsi secara oral biasanya diberikan dalam jangka waktu lama tanpa efek samping, bahkan pada dosis beberapa ratus miligram setiap hari. Dengan demikian, tiamin yang diminum secara oral memiliki risiko efek samping yang sangat rendah. Hal ini terkait dengan fakta bahwa asupan oral di atas 5 mg berhubungan dengan efektivitas penyerapan yang lebih rendah. Selain itu, kelebihan tiamin yang diserap diekskresikan dalam urin. Pada individu yang menerima suplementasi tiamin parenteral, efek samping yang paling sering dilaporkan disebabkan oleh reaksi alergi, yang meliputi sensasi panas, urtikaria, pruritus, angioedema, diaforesis, sianosis, dan anafilaksis. Efek samping yang jarang terjadi pada dosis 100–300 mg (iv) dan, lebih sering, pada dosis yang lebih tinggi hingga 500 mg (iv) setiap hari. Orang yang alergi sebaiknya tidak mengonsumsi suplemen tiamin untuk menghindari reaksi hipersensitivitas. Tiamin aman digunakan saat menyusui. Beberapa produk tiamin parenteral mungkin mengandung aluminium. Oleh karena itu, produk ini harus digunakan dengan hati-hati pada individu dengan gangguan ginjal, terutama pada bayi prematur, untuk menghindari akumulasi aluminium dan toksisitas aluminium selanjutnya.<sup>39</sup>

#### **Vitamin B6 (piridoxin)**

Pyridoxine memiliki efek ganda pada sel saraf, menjadi pelindung saraf di bagian bawah, tetapi neurotoksik pada konsentrasi yang lebih tinggi. Piridoksin diperkirakan aman dikonsumsi pada dosis 100 mg/hari atau kurang pada orang dewasa. Sulit untuk dijelaskan mengapa hanya piridoksin dosis rendah efektif dalam melemahkan sitotoksitas yang diinduksi glutamat. Neuropati yang diinduksi oleh piridoksin dosis tinggi dapat diduga terjadi akibat respons desensitisasi dalam beberapa langkah jalur neuroprotektif (Bernstein, 1990). 55

Salah satu penelitian menggunakan piridoksin untuk pengobatan fibromialgia. Suplementasi vitamin B6 dianggap dapat memengaruhi neurobiologi nyeri dan

memodifikasi ketidakseimbangan neurotransmitter menuju peningkatan ambang nyeri pada kondisi nyeri nosioplastik (Justo *et al.*, 2016). Hal ini juga berpotensi memodifikasi perubahan neuroplastisitas yang terjadi pada penyakit psikologis melalui peran pentingnya dalam jalur triptofan/serotonin, dan sintesis katekolamin (Nava-Mesa dan Aispuru Lanche, 2021). Studi klinis yang berhubungan dengan efek vitamin B6 pada kondisi nyeri masih langka. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan hasil yang menjanjikan dari efek vitamin B6 pada kondisi nyeri nosioplastik lainnya seperti nyeri pinggang dan sakit kepala migrain. Sadeghi *et al.* menunjukkan bahwa 80 mg piridoksin per hari melemahkan keparahan dan durasi sakit kepala migrain (Sadeghi *et al.*, 2015). Penggunaan piridoksin sebagai terapi harus memiliki indikasi yang jelas dengan penggunaan terapeutik yang direkomendasikan serta juga harus dilakukan pemantauan plasma terutama apabila dengan dosis tinggi. Hal ini dikarenakan piridoksin dengan dosis yang lebih tinggi dapat menyebabkan cedera saraf melalui induksi Bax dan caspase-8 (Vroljik *et al.*, 2017). Namun, efek neurotoksik ini jarang terjadi dan hanya terjadi dengan dosis harian yang tinggi (>500 mg/hari) dan/atau durasi pengobatan yang lebih lama (>6 bulan) (Calderon-Ospina dan Nava-Messa, 2020)

.55,56,57

### **Vitamin B12 (cobalamin)**

Efek samping yang umum terjadi dari pemberian cobalamin intramuskular adalah rasa sakit yang parah terutama pada orang kurus. Cobalamin yang disuntikkan juga dapat menyebabkan pendarahan jika pasien mengonsumsi antikoagulan. Meskipun reaksi alergi jarang terjadi, namun dapat menyebabkan anafilaksis yang mengancam jiwa. Suntikan lebih menyebabkan alergi dibandingkan pil, dan hidroskobalamin tampaknya lebih menyebabkan alergi dibandingkan sianokobalamin, meskipun reaksi dapat terjadi pada semua bentuk cobalamin. Pilihan penatalaksanaan untuk reaksi alergi meliputi desensitisasi, antihistamin, dan steroid. Efek samping umum lainnya adalah demam, gatal atau ruam, kesemutan atau mati rasa pada sendi, sesak napas, penambahan berat badan yang cepat, polisitemia, hipokalemia, gagal jantung kongestif, edema paru, dan trombosis pembuluh darah. Anafilaksis dapat terjadi karena kepekaan terhadap

bagian kobalt atau molekul cobalamin. Cobalamin harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan atrofi saraf optik Leber karena dapat meningkatkan keparahan penyakit. Penggunaan yang hati-hati juga dianjurkan pada gagal ginjal karena adanya komponen aluminium dalam sianokobalamin. Biasanya, toksisitas atau overdosis cobalamin tidak terjadi, dan tidak ada obat penawar untuk cobalamin.<sup>47</sup>

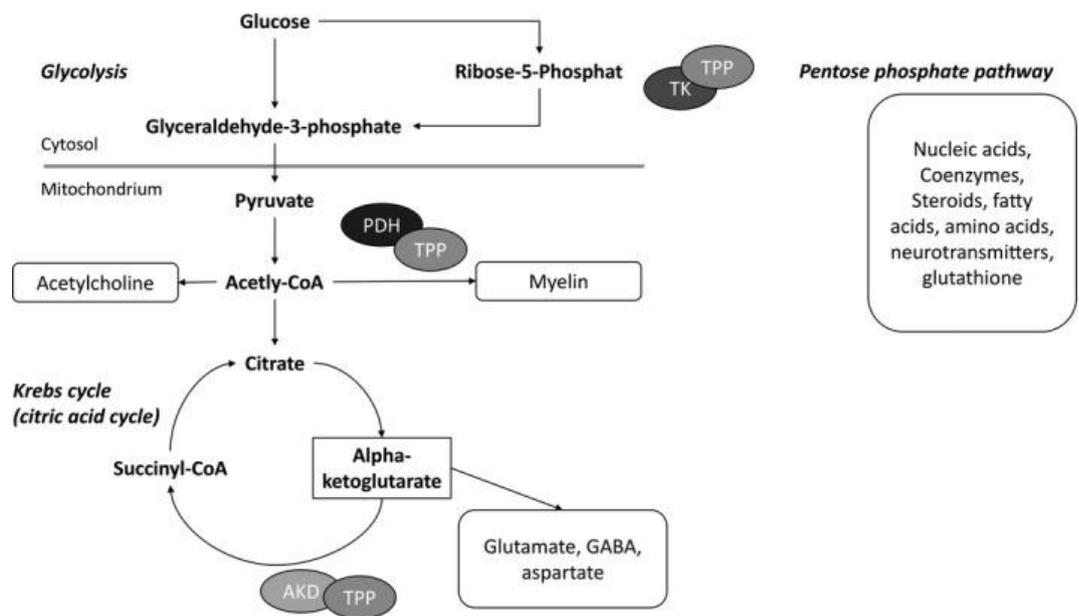
### **2.3.4 Mekanisme aksi vitamin B1, B6 dan B12**

#### **Vitamin B1 (tiamin)**

Vitamin B bertindak sebagai koenzim dalam beberapa proses enzimatik yang mendukung setiap aspek fungsi fisiologis seluler, termasuk fungsi utama dalam otak dan sistem saraf. Kekurangan vitamin B apa pun dapat berdampak negatif pada metabolisme asam amino, glukosa, dan asam lemak mitokondria melalui siklus asam sitrat dan rantai transpor elektron.<sup>38</sup> Tiamin diserap di duodenum dan diubah dengan magnesium sebagai kofaktor menjadi bentuk aktifnya, tiamin pirofosfat (TPP). TPP bertindak sebagai kofaktor pada tahap penting siklus asam sitrat dan jalur pentosa fosfat. TPP juga memainkan peran utama dalam metabolisme aerobik glukosa untuk produksi energi. Kadar tiamin yang rendah dapat menyebabkan perubahan aktivitas mitokondria, gangguan metabolisme oksidatif, dan berkurangnya produksi energi. Kematian sel dapat terjadi, terutama neuron, yang lebih rentan karena kebutuhan energinya yang tinggi. Tiamin dapat bertindak sebagai pemulung radikal bebas. TPP sangat penting untuk produksi asetilkolin dan mielin serta pemeliharaan kadar asam glutamat, aspartat, dan gamma-aminobutirat.<sup>38</sup>

Fungsi yang paling penting dari tiamin adalah berkontribusi besar terhadap metabolisme energi sel dan, sebagai kofaktor penting dalam konversi karbohidrat, membantu menyediakan energi ke sel-sel saraf. Selain fungsi koenzimatiknya, tiamin juga diyakini terlibat langsung dalam stimulasi saraf dengan cara non-koenzimatik karena gangguannya terhadap struktur dan fungsi membran sel serta kemampuannya mengatur saluran ion. Pada tingkat molekuler, setelah diambil oleh sel melalui proses yang biasanya aktif, tiamin bebas pada awalnya terfosforilasi untuk membentuk tiamin difosfat (TDP) yang aktif secara biokimia,

yang secara sinonim dikenal sebagai tiamin pirofosfat (TPP). TPP bertindak sebagai koenzim untuk enzim yang menggunakan tiamin dalam tiga jalur utama metabolisme glukosa; yaitu, untuk transketolase (TK) pada jalur pentosa fosfat, untuk piruvat dehidrogenase (PDH) pada glikolisis, dan untuk alfa-ketoglutarat dehidrogenase (AKD) pada siklus Krebs (Gambar 6).<sup>48</sup>



Gambar 6. Mekanisme kerja biokimia vitamin B1 (tiamin)

Dikutip dari: Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther.* 2020;26(1):5–13

### Vitamin B6 (pyridoxin)

Vitamin B6 (piridoksin) ada dalam tiga bentuk berbeda di alam: pyridoxine, pyridoxal, dan pyridoxamine. Senyawa ini berfungsi sebagai prodrugs dalam arti bahwa mereka harus dimetabolisme untuk menghasilkan metabolit aktif yang disebut pyridoxal 5'-phosphate (PLP), yang bertanggung jawab untuk fungsi biologis vitamin. PLP bekerja sebagai koenzim dalam beberapa reaksi termasuk konversi triptofan menjadi niasin, transaminasi dan dekarboksilasi asam amino, deaminasi asam sistein dan hidroksiamino, dan metabolisme asam lemak. Dengan cara ini, PLP diperlukan untuk sintesis neurotransmitter seperti serotonin, dopamin, norepinefrin, dan asam gamma-aminobutirat (GABA). Ini mempromosikan efek

sintesis neurotransmitter, bersama dengan mempromosikan sintesis mielin dan senyawa penting lainnya untuk serabut saraf, membuat piridoksin dianggap sebagai vitamin B neurotropik.<sup>10</sup>

Mengenai sifat antinosisseptif, studi awal pada tikus telah mendokumentasikan bahwa piridoksin mampu menghambat nyeri nosiseptif somatogenik serta nyeri nosiseptif viseral yang bergantung pada dosis dan dalam model nyeri neuropatik karena kompresi ganglion akar dorsal (DRG) atau ligasi saraf siatik pada tikus. Efek ini dapat dijelaskan, setidaknya sebagian, dengan propagasi impuls nyeri yang lebih rendah melalui penghambatan efek dua saluran kation yang diekspresikan dalam serabut saraf, yang dioperasikan oleh glutamat atau oleh ATP seperti yang dijelaskan di bawah ini. Penghambatan produk akhir glikosilasi protein berupa penurunan stres oksidatif. Temuan ini menunjukkan bahwa vitamin B6 memiliki sifat antioksidan dan dapat memiliki peran penting dalam menghindari kerusakan saraf terkait dengan neuropati diabetik, yang pada gilirannya dapat menyebabkan nyeri neuropatik.<sup>10</sup>

Sifat anti nosiseptif dari vitamin B6 juga disebabkan penurunan kadar glutamat intraseluler dan permukaan seluler saluran kalsium. Sensitisasi sentral adalah mekanisme kunci dalam nyeri kronis, alodinia, dan hiperalgesia sekunder. Hal ini disebabkan oleh meningkatnya reaktivitas terhadap rangsangan sensorik berbahaya atau tidak berbahaya karena hiperresponsif neuron yang terletak di sistem saraf pusat (SSP). Inflamasi perifer dan stimulus nosiseptif yang terus-menerus selanjutnya menyebabkan pelepasan neurotransmitter yang lebih tinggi (misalnya substansi P dan glutamat) dari terminal sentral aferen primer di medula spinalis dan nukleus trigeminal. Konsentrasi tinggi neurotransmitter ini menyebabkan keadaan hipereksitabilitas neuron yang dikenal sebagai sensitisasi sentral. Aktivasi reseptor N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA) postsinaptik untuk glutamat adalah proses penting untuk inisiasi dan pemeliharaan sensitisasi sentral.<sup>10</sup>

Dari model *in vitro*, telah diusulkan bahwa piridoksin dapat menurunkan kadar glutamat intraseluler, menginduksi enzim glutamat dekarboksilase yang mengubah glutamat menjadi GABA yang merupakan neurotransmitter kontra

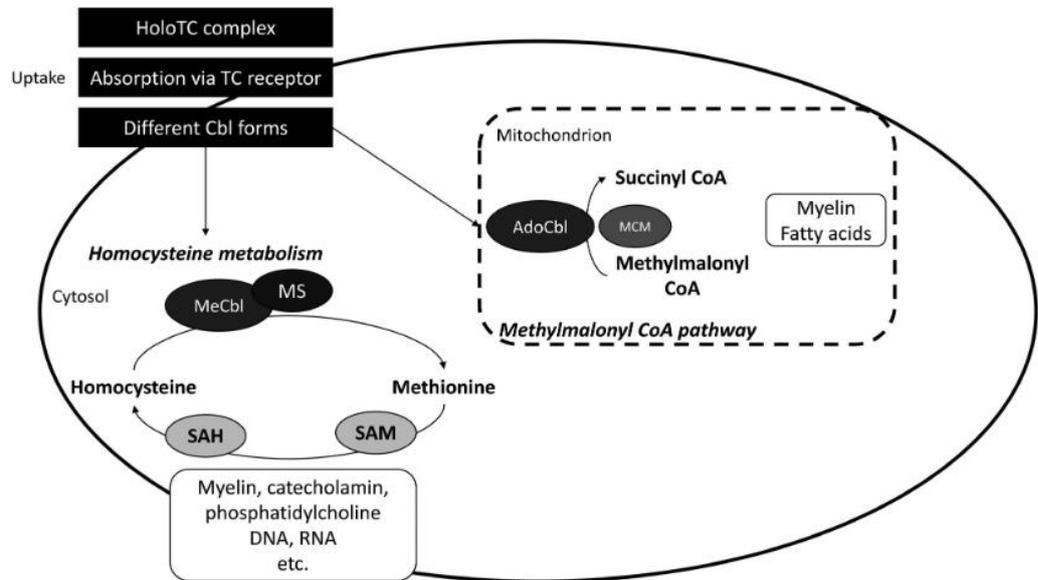
regulasi glutamat, sehingga mengganggu salah satu mekanisme terpenting sensitisasi sentral. Selain itu, telah didokumentasikan bahwa piridoksin menghambat pelepasan glutamat yang disebabkan oleh depolarisasi pada ujung saraf glutamatergik korteks serebral tikus. Mekanisme ini tidak hanya mendukung efek kontrol sensitisasi sentral untuk vitamin B6 yang penting dalam manajemen nyeri tetapi juga kemungkinan efek neuroprotektif.<sup>10</sup>

### **Vitamin B12 (cobalamin)**

Cobalamin diperlukan untuk produksi sel darah merah, fungsi neurologis, dan sintesis mielin. Cobalamin berfungsi sebagai kofaktor dalam sintesis DNA dan RNA serta sintesis dan metabolisme hormon, protein, dan lipid.<sup>38</sup> Cobalamin secara khusus diberikan fungsi dalam sintesis DNA oligodendrosit penghasil mielin dan sintesis mielin. Selubung mielin mengelilingi akson banyak saraf dan berfungsi sebagai isolasi listrik, sehingga memfasilitasi kecepatan konduksi yang cepat. Melalui kontribusi penting terhadap pembentukan dan remyelinasi mielin, secara signifikan mendukung regenerasi saraf setelah cedera. Selain peran utama ini, cobalamin terlibat dalam metabolisme Hcy, metabolisme saraf (proses transmetilasi), sintesis asam lemak dan asam nukleat, produksi energi serta proses pematangan sel dan bahkan mendukung pemeliharaan saluran pencernaan mukosa usus yang utuh.<sup>48</sup>

Tingkat cobalamin juga mempengaruhi jumlah glutathione tereduksi dengan fungsi antioksidan dalam eritrosit dan hati, ketersediaan glutathione tereduksi yang lebih rendah pada defisiensi cobalamin dapat menyebabkan sel mengalami peningkatan stres oksidatif. Jalurnya dari asupan nutrisi vitamin B12 hingga kegunaan seluler dari bentuk koenzim adalah kompleks dan melibatkan beberapa langkah di mana cobalamin (Cbl) diikat dan diangkut melalui usus dan darah oleh berbagai protein seperti haptocorrin, faktor intrinsik, dan transcobalamin II. Kompleks holotranscobalamin akhirnya diserap oleh sel target setelah berikatan dengan reseptor transcobalamin. Cbl secara alami muncul dalam beberapa bentuk yang hanya berbeda pada kelompok prostetikanya, yang semuanya dibelah dan dimetabolisme menjadi varian koenzim metilkobalamin (MeCbl) dan adenosylcobalamin (AdoCbl) setelah penyerapan. Bentuk Cbl di

mitokondria diubah melalui proses enzimatik yang kompleks menjadi AdoCbl, yang mendukung enzim metilmalonil CoA mutase (MCM) dan dengan demikian membantu mengkatalisis pembentukan suksinil CoA, zat antara penting dalam siklus Krebs, dari metilmalonil CoA (Gambar 7).<sup>48</sup>



Gambar 7. Mekanisme aksi vitamin B12 (cobalamin)

Dikutip dari: Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther.* 2020;26(1):5–13

### 2.3.5 Mekanisme antinosiseptif vitamin B1, B6, B12

Pengaruh beberapa vitamin B pada model kimia dan termal nosisepsi pada tikus diselidiki telah diteliti dengan hasil penggunaan gabungan tiamin, piridoksin atau riboflavin dan cobalamin menginduksi efek antinosiseptif. Efek antinosiseptif vitamin B melibatkan penghambatan sintesis aksi mediator inflamasi.<sup>49</sup> Selama hampir 30 tahun efek analgesik tiamin (vitamin B1), piridoksin (vitamin B6), dan cobalamin (vitamin B12) telah dipelajari pada dosis terapeutik (jauh lebih tinggi daripada dosis nutrisi), serta dalam kombinasi dengan NSAID (terutama diklofenak). Efek analgesik tersebut dapat dijelaskan melalui berbagai mekanisme kerja, termasuk efek antiinflamasi dan antioksidan, aktivasi reseptor adenosin, modulasi saluran natrium berpintu tegangan (tiamin), pemblokiran reseptor P2X oleh ATP (piridoksin), dan efek GABAergik dan serotoninerjik (cobalamin dan

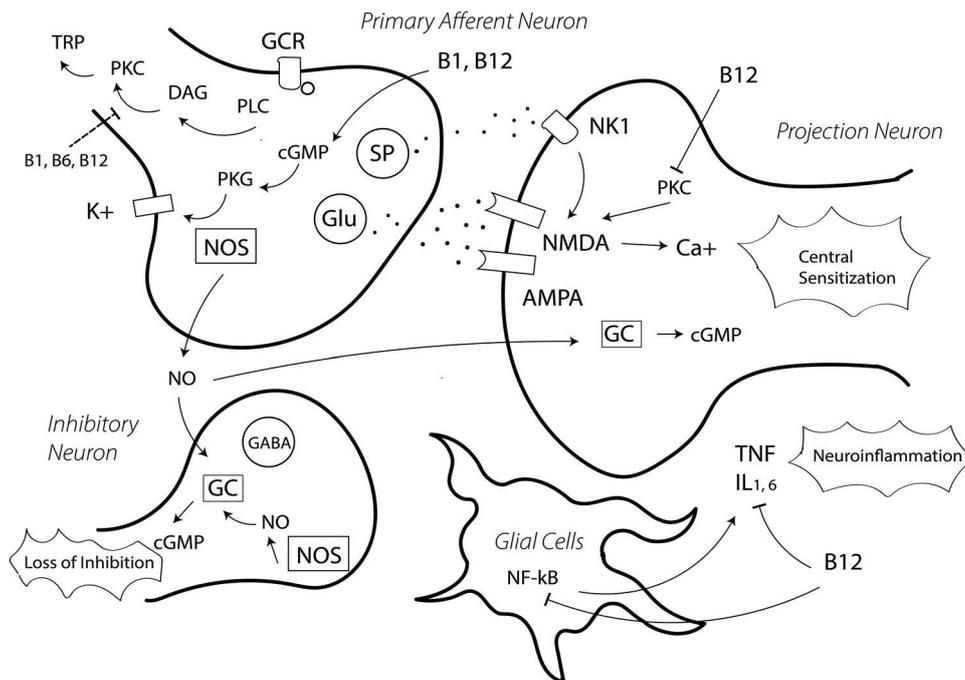
piridoksin), serta sistem neurotransmitter lainnya. Efek antinosisseptif morfin oleh vitamin B dapat dijelaskan melalui jalur intraseluler yang berhubungan dengan toleransi morfin (p-NR1 dan p-PKC) dan efek imunomodulator pada sumsum tulang belakang (IBA1 dan IL-1 $\beta$ ). Efek antiinflamasi vitamin B telah dijelaskan pada model nyeri hewan seperti allodynia mekanis dan nyeri neuropatik.<sup>50</sup>

Efek antinosisseptif yang disebabkan oleh vitamin B bergantung pada aksinya pada sistem saraf pusat. Peningkatan aktivitas tanduk punggung dorsal dan thalamus neuron yang diinduksi oleh stimulasi listrik serat C atau pemanasan kulit yang berbahaya direduksi oleh piridoksin atau gabungan tiamin, piridoksin dan cobalamin. Efek tersebut berhubungan dengan perubahan sintesis neurotransmitter yang berperan penting dalam modulasi respons nosiseptif di SSP. Defisiensi piridoksin dikaitkan dengan berkurangnya kandungan 5-hidroksitriptamin dan neurotransmitter lain di hipotalamus, sedangkan pengobatan dengan vitamin piridoksin meningkatkan sintesis 5-hidroksitryptamine di otak. Efek antinosisseptif vitamin B juga mungkin melibatkan penghambatan sintesis mediator inflamasi yang dapat mengaktifkan atau menyadarkan serat aferen primer. Vitamin B mengurangi rasa sakit yang terkait dengan kondisi peradangan pada manusia. Meskipun bukti klinis menunjukkan efek analgesik dari beberapa vitamin B, hanya ada sedikit penelitian yang menunjukkan efeknya pada berbagai aspek respon inflamasi, termasuk nosisepsi dan edema.<sup>49</sup>

Vitamin B memodulasi aktivitas rangsang pada tingkat sistem syaraf pusat (SSP) melalui beberapa jalur sinyal intraseluler. NO/cyclic guanosine monophosphate (cGMP) berperan dalam hiperalgesia dan allodynia di tingkat sumsum tulang belakang dalam beberapa model nyeri. Modulasi kaskade intraseluler ini memiliki efek antinosisseptif setelah stimulasi serat tipe C pada nyeri inflamasi pada tikus. Vitamin B mengatur aktivitas jalur NO/cGMP pada tingkat GMP jaringan, efek antialodynic vitamin ini melalui mekanisme ini layak. Memang, telah ditemukan bahwa vitamin B yang berbeda (khususnya piridoksin) memiliki efek antinosisseptif yang dimediasi oleh aktivasi guanylyl cyclase pada model nyeri viseral (uji menggeliat), dan mekanisme ini juga terjadi pada nyeri

inflamasi. Oleh karena itu, beberapa penelitian telah melaporkan bahwa aktivasi *guanylyl cyclase* dengan peningkatan cGMP berikutnya dapat menyebabkan antinosisseptif.<sup>51</sup>

Vitamin B1 (tiamin) menghambat jalur DAG-PKC. Selain itu, telah ditunjukkan bahwa tiamin mampu memblokir tiga jalur utama yang terkait dengan stres metabolik dan oksidatif pada model polineuropati diabetik: jalur DAG- PKC, jalur heksosamin, dan jalur produk akhir glikasi lanjut. Vitamin B berpartisipasi dalam modulasi beberapa jalur intraseluler dan ada kemungkinan bahwa efek analgesik vitamin B pada tingkat sumsum tulang belakang dapat dijelaskan dengan regulasi kaskade pensinyalan ini.<sup>51</sup>



**Gambar 8. Mekanisme aksi intraseluler vitamin B di jalur nosiseptif**

Dikutip dari: Paez-Hurtado AM, Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO. Mechanisms of action of vitamin B1 (thiamine), B6 (pyridoxine), and B12 (cobalamin) in pain: a narrative review. *Nutr Neurosci* [Internet]. 2023;26(3):235–53.

Singkatan: reseptor asam -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionat (AMPA); siklik guanosin monofosfat (cGMP); diasilgliserol (DAG); guanylate cyclase (GC); reseptor berpasangan G-protein (GCR); glutamat (Glu); interleukin (IL); reseptor neurokinin (NK); Reseptor N-metil- D-aspartat (NMDA); oksida nitrat (NO); sintase oksida nitrat (NOS); faktor inti kappa B (NF-kB); protein kinase C (PKC); protein kinase G (PKG); fosfolipase C (PLC); zat P (SP); faktor nekrosis tumor (TNF); saluran kation potensial reseptor transien (TRP).

Pada Gambar 8, sinapsis pertama antara neuron aferen primer dan sel orde kedua (neuron proyeksi), serta kontrol penghambatan dari interneuron GABAergik di sumsum tulang belakang ditampilkan. Tiamin dan cobalamin dapat menurunkan rangsangan melalui GMPc-PKC-K+jalur di neuron aferen nosiseptif. Mekanisme tersebut dapat mengurangi kemungkinan sensitisasi perifer setelah cedera jaringan atau saraf. Cobalamin juga terlibat dalam modulasi peradangan saraf yang bekerja pada sel glial (yaitu astrosit dan mikroglia) dan memblokir aktivitas PKC dan fosforilasi reseptor NMDA di neuron proyeksi. Bersama-sama, mekanisme tersebut mungkin terlibat dalam mengurangi sensitisasi sentral dan nyeri kronis.<sup>51</sup>

Pada suprasupinal, sistem modulatori nyeri desendens melibatkan struktur seperti materi abu-abu periaqueductal di otak tengah, serta struktur di pons (yaitu lokus coeruleus) dan di medula oblongata (yaitu medula ventromedial rostral/RVM). Efek analgesik vitamin B, serta turunannya dan bentuk aktifnya yang dijelaskan sebelumnya, mungkin terkait dengan perubahan sintesis neurotransmitter yang berpartisipasi dalam sistem modulator nyeri dan sistem saraf perifer. Misalnya, vitamin B12 dapat meningkatkan ketersediaan dan efektivitas norepinefrin dan 5-hidroksitriptamin pada SSP. Neurotransmitter tersebut adalah bagian dari sistem penghambatan menurun dari batang otak ke sumsum tulang belakang. Monoterapi dengan piridoksin serta kombinasi dengan vitamin B12 berpartisipasi dalam sintesis berbagai monoamina seperti serotonin, serta mengatur ekspresi reseptor serotonin (5HT). 5HT diketahui memainkan peran penting dalam sistem modulasi nyeri desenden, khususnya dari RVM ke kornu posterior medula spinalis. Demikian pula, defisiensi piridoksin dikaitkan dengan penurunan kadar 5HT dan GABA di hipotalamus. serta norepinefrin dalam plasma dan di tingkat batang otak. Untuk semua alasan ini, pemberian kombinasi vitamin B kompleks mungkin memainkan peran yang sangat penting dalam aktivasi sistem modulasi nyeri desenden dengan meningkatkan ketersediaan pusat sistem neurotransmisi ini dan juga untuk memodulasi keadaan hipereksitabilitas di SSP.<sup>51</sup>

### **2.3.6 Peran vitamin B1, B2 dan B12 pada manajemen nyeri dan kadar prostaglandin E2**

Prostaglandin E2 (PGE2) yang menginduksi pelepasan glutamat dari astrosit dewasa. Aktivitas saluran reseptor N-Methyl-D-Aspartate (NMDAR) dalam neuroblas adalah sensor yang tinggi terhadap tingkat glutamat sekitar. PGE2 adalah sinyal fisiologis untuk menginduksi pelepasan glutamat dari astrosit yang penting untuk mengendalikan kelangsungan hidup dan proliferasi neuroblas. Sinyal ini dapat diperkuat setelah iskemia atau pelepasan PGE2 yang disebabkan oleh cedera dan dapat berkontribusi terhadap peningkatan neurogenesis terkait cedera.<sup>52</sup> PGE2 mendorong pelepasan glutamat yang bergantung pada  $Ca^{2+}$  dari kultur astrosit dan juga dari irisan otak akut dalam kondisi yang menekan pelepasan eksositosis neuron. Ketika diterapkan pada wilayah hipokampus CA1, PGE2 menginduksi peningkatan  $[Ca^{2+}]_i$  pada astrosit dan neuron. Peningkatan  $[Ca^{2+}]_i$  pada neuron dimediasi oleh glutamat yang dilepaskan dari astrosit, karena dihilangkan oleh antagonis GluR.<sup>53</sup>

Jalur baru pelepasan pemancar yang diatur dari astrosit dan menguraikan keberadaan cross-talk glutamatergik terintegrasi antara neuron dan astrosit in situ yang berperan penting dalam plastisitas sinaptik dan neurotoksisitas. Astrosit merespons stimulasi sendiri AMPAR dan mGluR dengan melepaskan glutamat melalui proses baru yang bergantung pada  $Ca^{2+}$  yang dimediasi oleh prostaglandin. Peningkatan astrosit  $[Ca^{2+}]_i$  yang kuat dan langsung yang diinduksi oleh PGE2 tampaknya penting untuk aktivasi pelepasan. Mekanisme dimana PGE2 meningkatkan  $[Ca^{2+}]_i$  dan langkah-langkah yang secara spesifik menghubungkan kenaikan  $[Ca^{2+}]_i$  dengan pelepasan pemancar menunggu penjelasan lebih lanjut. Glutamat yang dilepaskan dari astrosit setelah stimulasi PGE2 memicu peningkatan  $[Ca^{2+}]_i$  di sejumlah besar neuron dari wilayah hipokampus CA1. Karena peningkatan  $[Ca^{2+}]_i$  sangat penting dalam berbagai fungsi saraf, termasuk fenomena seperti potensiasi atau depresi jangka panjang, modulasi astrosit dari  $[Ca^{2+}]_i$  dalam neuron mungkin mengungkapkan partisipasi sel glial yang tidak terduga dalam plastisitas transmisi sinaptik. Selain itu, karena GluR pada astrosit diaktivasi oleh glutamat yang dilepaskan secara sinaptik.

Karena prostaglandin dapat merupakan produk dari perubahan fungsi sistem saraf pusat dan dibentuk oleh glia sebagai respons terhadap agen pro-inflamasi, pelepasan glutamat yang dimediasi prostaglandin dari astrosit juga dapat berperan patofisiologis dalam sejumlah penyakit atau cedera otak.<sup>53</sup>

Nyeri adalah pengalaman sensorik dan emosional yang kompleks dengan komponen nosiseptif, nosiplastik, dan neuropatik. Keterlibatan vitamin B neurotropik (B1, B6, dan B12) sebagai modulator peradangan dan nyeri telah lama dibahas. Tinjauan literatur yang dilakukan menunjukkan bahwa, melalui mekanisme yang berbeda, vitamin B mengatur beberapa mediator inflamasi dan saraf pada nyeri nosiseptif dan neuropatik. Beberapa dari proses ini termasuk mengarahkan aktivasi sistem modulasi nyeri downstream dan jalur intraseluler spesifik, efek antiinflamasi, antioksidan, dan regeneratif saraf. Selain itu, data terbaru menunjukkan efek antinosiseptif, antiallodynic, dan anti-hiperalgesik dari kombinasi vitamin ini, serta efek sinergisnya dengan analgesik yang diketahui. Oleh karena itu, memahami bagaimana vitamin B1, B6, dan B12 memengaruhi beberapa mekanisme nosiseptif dapat menjadi hal yang penting dalam pengobatan berbagai kondisi nyeri.<sup>51</sup>

Vitamin B adalah kelompok vitamin yang larut dalam air termasuk tiamin, riboflavin, niasin dan niacinamide, piridoksin, cobalamin, asam folat, asam pantotenat, biotin, kolin, inositol, dan asam para-aminobenzoat (PABA). Secara khusus, beberapa vitamin B ini (tiamin, piridoksin, dan sianokobalamin) telah digunakan, tidak hanya dalam pengobatan nyeri dan peradangan akibat kekurangan vitamin, berikut bukti bahwa vitamin B dalam bentuknya yang terpisah (B1, B6, dan B12) memiliki efek antinosiseptif atau analgesik. Dalam hal ini, dalam percobaan pada hewan, tiamin (vitamin B1) mampu menghasilkan antinosiseptif pada model nyeri yang diinduksi oleh asam asetat pada tikus, pada uji formalin fase kedua pada tikus, dan pada model nyeri yang diinduksi oleh listrik. seraf aferen. Studi klinis menunjukkan bahwa pemberian turunan tiamin, benfotiamin, menyebabkan perbaikan yang signifikan pada pasien dengan polineuropati alkoholik dan pada pasien dengan neuropati diabetik. Pemberian cobalamin (vitamin B12) secara sistemik pada pasien dengan nyeri punggung bawah mampu

menghasilkan penurunan nyeri yang signifikan dan juga menurunkan konsumsi asetaminofen sebagai terapi tambahan. Piridoksin sendiri atau dalam kombinasi dengan tiamin dan cobalamin dilaporkan mampu meningkatkan sintesis dan sekresi serotonin di berbagai wilayah otak. Selain itu, efek analgesik vitamin B telah dikaitkan dengan peningkatan kontrol penghambatan neuron nosiseptif aferen di sumsum tulang belakang dan mengurangi respons neuron talamus terhadap stimulasi nosiseptif. Efek analgesik yang disebabkan oleh vitamin B sebagian dihambat oleh nalokson, menunjukkan bahwa vitamin B dapat melepaskan opioid endogen yang dapat mengaktifkan reseptor opioid. Selain itu, terdapat bukti eksperimental yang menunjukkan bahwa efek yang ditimbulkan oleh kombinasi vitamin B melibatkan sistem nitric oxide-cGMP. Namun, mekanisme lain telah diajukan, misalnya piridoksin telah terbukti mampu menghalangi sintesis prostaglandin E2 pada manusia.<sup>10</sup>

PGE2 berpartisipasi dalam komunikasi sel yang bergantung pada glutamat, menunjukkan fungsi fisiologis mediator ini di otak utuh. Tindakan autokrin/parakrin PGE2 dapat berpartisipasi dalam kontrol spasial propagasi sinyal astroitik. Oleh karena itu, ada kemungkinan bahwa perubahan sintesis PG selama peradangan otak dan keadaan patologis lainnya mempunyai dampak besar pada komunikasi kimia di otak. Stimulasi PGE2, misalnya, bekerja di hilir CXCL12, serta jalur TNF $\alpha$ . Meskipun kedua jalur ini diduga terlibat dalam sinyal fisiologis otak yang dimediasi glutamat, kemungkinan besar sintesis PGE2 akan diperkuat selama kondisi inflamasi, mengikuti nasib pembawa pesan inflamasi di bagian hulu. Karena seluruh jalur meningkatkan pelepasan glutamat dari sel astroglial, kadar PGE2 yang jauh lebih tinggi mungkin mewakili pembawa pesan utama yang menyebabkan peningkatan patologis kadar glutamat ekstraseluler.<sup>54</sup>

Beragamnya tindakan PG di otak, karakterisasi aturan yang mengatur pelepasan PG dari sel glial ini memiliki motif tambahan yang menarik. Sintesis PG dalam sel-sel ini, serta pada jenis sel lainnya, bergantung pada aktivitas enzimatis COX pada substrat asam arakidonatnya, yang dilepaskan dari fosfolipid oleh enzim fosfolipase A2 yang bergantung pada kalsium. Ketergantungan kalsium pada produksi PG menimbulkan pertanyaan apakah sel mengintegrasikan

sinyal kalsium, menghasilkan sintesis dan pelepasan PG yang berkelanjutan, atau mempertahankan kode temporalnya, sehingga menghasilkan pelepasan yang mengikuti kinetika dan pola umum  $[Ca^{2+}]_i$ .<sup>11</sup>

Vitamin B12 (cobalamin) pada pelepasan glutamat di terminal saraf terisolasi (sinaptosom) yang dibuat dari korteks prefrontal tikus diperiksa. Cobalamin menghambat pelepasan glutamat yang ditimbulkan oleh 4-aminopyridine dengan cara yang bergantung pada konsentrasi. Tindakan penghambatan cobalamin dihambat oleh penghambat transporter vesikuler bafilomycin A1, bukan oleh penghambat transporter glutamat L-transpyrrolidine-2,4-dicarboxylic acid atau penghambat glutamat nontransportable DL-threo-beta-benzyloxyaspartate, yang menunjukkan bahwa penghambatan pelepasan ini dihasilkan dari pengurangan eksositosis vesikular dan bukan dari penghambatan penghabisan  $Ca^{2+}$  yang tidak bergantung pada  $Ca^{2+}$  melalui transporter glutamat. Artinya bahwa cobalamin berdampak pada penurunan aktivasi protein kinase C, yang selanjutnya mengurangi masuknya  $Ca^{2+}$  melalui saluran  $Ca^{2+}$  tipe N- dan P/Q yang bergantung pada tegangan sehingga menyebabkan penurunan pelepasan glutamat yang ditimbulkan.<sup>55</sup>