TESIS

PENGARUH VITAMIN B1, B6 DAN B12 TERHADAP INTENSITAS NYERI DAN KADAR GLUTAMAT DALAM DARAH PADA OPERASI SEKSIO SESAREA

Effects of Vitamins B1, B6 and B12 on Pain Intensity and Glutamate Level in The Blood in Cesarean Sections

Felicia Tarang

PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR 2024

Optimized using
trial version
www.balesio.com

PENGARUH VITAMIN B1, B6 DAN B12 TERHADAP INTENSITAS NYERI DAN KADAR GLUTAMAT DALAM DARAH PADA OPERASI SEKSIO SESAREA

Karya Akhir
Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif

Disusun dan diajukan oleh:

Felicia Tarang

PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1

PROGRAM STUDI ILMU ANESTESI, TERAPI INTENSIF DAN MANAJEMEN NYERI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR

2024

Optimized using
trial version
www.balesio.com

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

PENGARUH VITAMIN B1, B6, DAN B12 TERHADAP INTENSITAS NYERI DAN KADAR GLUTAMAT DALAM DARAH PADA OPERASI SEKSIO SESAREA

Disusun dan diajukan oleh:

dr. Felicia Tarang
Nomor Pokok : C135182003

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 23 April 2024

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,	Pembimbing Pendamping,
Prof. DR. dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An-TI, Subsp.MN(K), Subsp.AO(K)	**dr. Madonna D. Datu, Sp.An-TI, Subsp.MN(K)**
NIP. 19590323 198702 1 001	**NIP. 19760517 200604 2 012**

Pymt. Ketua Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin	Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Dr. dr. Haizah Nurdin, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp.T.I.(K)	**Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes,Sp.PD-KGH,Sp.GK**
NIP. 19810411 201404 2 001	**NIP. 19680530 199603 2 001**

Optimized using
trial version
www.balesio.com

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul "Pengaruh Vitamin B1, B6 dan B12 Terhadap Intensitas Nyeri dan Kadar Glutamat Dalam Darah Pada Operasi Seksio Sesarea" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing Prof. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An- TI, Subsp.MN(K), Subsp.AO(K) selaku pembimbing satu dan dr. Madonna D. Datu, Sp.An-TI, Subsp.MN(K) selaku pembimbing dua. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. 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 ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 24 April 2024

Felicia Tarang

C135182003

Optimized using
trial version
www.balesio.com

PRAKATA

Puji Tuhan atas segala rahmat, berkat, dan kasih karunia-Nya sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

Saya menyampaikan rasa hormat dan terima kasih kepada keluarga dan orang-orang terdekat saya yang selalu memberikan semangat, dukungan, dan doa agar saya dapat menyelesaikan tesis ini dengan baik.

Saya juga berterima kash kepada dosen pembimbing Prof. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An- TI, Subsp.MN(K), Subsp.AO(K) dan dr. Madonna D. Datu, Sp.An-TI, Subsp.MN(K), yang telah meluangkan waktu dan selalu memberikan arahan, masukan, dan bimbingan selama proses penelitian. Terima kasih atas kesabaran, dedikasi dan dukungannya.

Saya mengucapkan terima kasih kepada seluruh staf pengajar Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif atas segala dukungan dan bimbingan yang diberikan selama proses pendidikan. Saya juga mengucapkan terima kasih kepada seluruh staf administrasi Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif atas segala bantuan yang diberikan selama prsoes pendidikan. Tidak lupa, saya mengucapkan terima kasih kepada teman sejawat PPDS Anestesiologi dan Terapi Intensif, yang senantiasa memberikan semangat dalam menjalani pendidikan. Semoga tesis ini dapat memberikan manfaat dan kontribusi bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan praktik medis di masa depan.

Makassar, 24 April 2024

Felicia Tarang

Optimized using
trial version
www.balesio.com

ABSTRAK

Latar Belakang: Seksio sesarea (SC) digunakan sebagai solusi ketika persalinan normal tidak memungkinkan karena alasan medis tertentu. Beban global pemulihan bedah obstetri mencakup sekitar 140.000.000 kelahiran setiap tahun dengan perkiraan tingkat sesarea global 23%. Salah satu masalah yang harus diatasi dalam pemulihan seksio sesarea adalah masalah nyeri. Bukti baru menunjukkan potensi terapeutik vitamin B1, B6, dan B12 dalam kondisi nyeri yang berbeda.

Tujuan: Bertujuan untuk mengetahui efektivitas vitamin B1, B6, dan B12 terhadap intensitas nyeri dan kadar glutamat dalam darah pada seksio sesarea. **Subjek dan Metode**: Penelitian dengan desain eksperimental rancangan acak tersamar ganda pada pasien yang dilakukan seksio sesarea di RS Batara Siang Pangkep, bulan Januari hingga Februari 2024. Sebanyak 26 subyek penelitian dibagi rata dalam dua kelompok: Kelompok kontrol tidak mendapat suplemen dan kelompok perlakuan mendapatkan vitamin B1 100 mg, vitamin B6 100 mg, vitamin B12 5000 mcg dalam bentuk sediaan ampul (Neurosanbe®) 1 jam sebelum operasi. Pencatatan intensitas nyeri (*numerical rating scale* = NRS) pada jam ke 2, 4, 8, 12, 24 pasca seksio sesarea, yaitu berupa nyeri diam dan nyeri gerak dan pengambilan sampel darah untuk mengukur kadar glutamat dilakukan pada sebelum pemberian vitamin, segera setelah operasi dan 8 jam setelah operasi.

Hasil: Perbedaan median kadar glutamat 8 jam pasca operasi kelompok kontrol (16,89) dibandingkan kelompok perlakuan (10,31) adalah signifikan (p=0,003). Puncak intensitas nyeri gerak maupun diam adalah 24 jam pasca seksio sesarea pada kedua kelompok. Terdapat perbedaan signifikan antar kelompok pada nyeri diam maupun gerak di semua waktu pengukuran, dengan intensitas nyeri di kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan kontrol.

Simpulan: Vitamin B1, B6, dan B12 dapat berperan dalam menurunkan kadar glutamat dan berperan dalam menurunkan intensitas nyeri pada pasien yang menjalani seksio sesarea

Kata kunci: Nyeri, glutamat, vitamin B1, vitamin B6, vitamin B 12, seksio sesarea

Optimized using
trial version
www.balesio.com

ABSTRACT

Background: : Caesarean section is used as a solution when normal delivery is not possible due to certain medical reasons. The global burden of obstetric surgical recovery includes approximately 140,000,000 births annually with an estimated global cesarean rate of 23%. One of the problems that must be overcome in cesarean section recovery is pain. New evidence shows the therapeutic potential of vitamins B1, B6, and B12 in different pain conditions.

Objective: Aims to determine the effects of vitamin B1, B6, dan B12 on pain intensity and glutamate level during caesarean section.

Subject and Methods: This was randomized, double-blind experimental study in patients undergoing caesarean section at Batara Siang Pangkep Hospital from Januari to February 2024. A total of 26 study subjects were divided equally into two groups: The control group received no supplements, and the treatment group received vitamin B1 100 mg, vitamin B6 100 mg, vitamin B12 5000 mcg in ampoule dosage form (Neurosanbe®) 1 hour before surgery. Pain intensity (numerical rating scale = NRS) was recorded at 2, 4, 8, 12, 24 hours after surgery, in the form of pain at rest and pain motion and blood samples were taken to measure glutamate levels before administering vitamins, immediately after surgery and 8 hours after surgery.

Results: The difference in median glutamate level 8 hours post-surgery in the control group (16.89) compared to the treatment group (10.31) was significant (p=0.003). The peak mobile and stationary pain intensities were at 24 hours post cesarean section in both groups. There were significant differences when compared between groups on mobile and stationary pain intensities at all measurement times, with pain intensity in the treatment group being lower than the control group.

Conclusion: Vitamins B1, B6, and B12 might play a role in reducing glutamate level and could play a role in reducing pain intensity in patients undergoing caesarean section surgery.

Key words: pain, glutamate, vitamin B1, vitamin B6, vitamin B 12, caesarean section.

Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR ISI

Lembar Pengesahan…… iii

Lembar Pernyataan Keaslian Tesis…….. iv

PRAKATA……v

ABSTRAK 6

ABSTRACT 7

PENDAHULUAN.....1

1.1 Latar Belakang.....1

1.2 Rumusan Masalah.....4

1.3 Hipotesis 4

1.4 Tujuan Penelitian.....5

2.2.1 Tujuan Umum 5

2.2.2 Tujuan Khusus 5

1.5 Manfaat Penelitian.....5

TINJAUAN PUSTAKA.....6

2.1 Nyeri Pascabedah.....6

2.1.1 Definisi Nyeri.....6

2.1.2 Patofisiologi Nyeri Pascabedah.....6

2.1.3 Penilaian Nyeri.....9

2.2 Seksio Sesarea 10

2.2.1 Epidemologi nyeri pasca seksio sesarea 11

2.2.2 Manajemen Nyeri Pasca Seksio Sesarea.....11

2.3 Vitamin B1, B6 dan B12 13

2.4 Efek pemberian vitamin B1, B6 dan B12 terhadap kadar Glutamat ...34

2.5 Waktu Puncak Glutamat pada Pasca Trauma atau Pembedahan Dan Nilai Normal Dalam Darah.....39

KERANGKA TEORI.....41

KERANGKA KONSEP 42

METODOLOGI PENELITIAN 43

5.1 Desain peneltian 43

5.2 Tempat dan waktu penelitian.....43

i 43

penelitian dan cara pengambilan sampel 43

an besar sampel 43

inklusi dan eksklusi 44

Optimized using
trial version
www.balesio.com

5.6.1 Kriteria inklusi 44
5.6.2 Kriteria eksklusi 44
5.6.3 Kriteria *drop out* 45
5.7 Ijin Penelitian Dan Kelayakan Etik 45
5.8 Metode Kerja 45
5.9 Alur penelitian 48
5.10 Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel 49
5.11 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif 49
5.12 Pengolahan dan Analisa Data 51
5.13 Jadwal Penelitian 52
5.14 Personalia Penelitian 52
HASIL DAN ANALISIS DATA 53
6.1 Perbandingan Kedua Kelompok Penelitian 53
6.2 Kebutuhan Rescue Opioid dan Efek Samping 57
6.3 Pembahasan 58
6.4 Analisis Hasil Penelitian 62
6.5 Keterbatasan Penelitian 63
PENUTUP 64
7.1 Kesimpulan 64
7.2 Saran 64
DAFTAR PUSTAKA 65

Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR TABEL

Tabel 1. PROSPECT guideline for elective cesarean section 13
Tabel 2. Recommended dietary allowance for pregnant woman 31
Tabel 3. Perbandingan data demografi kelompok penelitian 53
Tabel 4. Perbandingan kadar glutamat kelompok penelitian 54
Tabel 5. Perbandingan Intensitas nyeri kelompok penelitian..... 55

Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Elemen proses terjadinya nyeri 9
Gambar 2. Numeric rating scale..... 10
Gambar 3. Struktur kimia vitamin B1..... 14
Gambar 4. Mekanisme thiamin pada jalur GMP ON-siklik 17
Gambar 5. Struktur kimia vitamin B6..... 19
Gambar 6. Absorbsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi vitamin B6 20
Gambar 7. Struktur kimia vitamin B12..... 25
Gambar 8. Metabolisme vitamin B12 26
Gambar 9. Physiologic effect summary of complex B vitamins 38
Gambar 10. Mekanisme aksi intraselular vitamin B dijalur nosiseptif 32
Gambar 11. Mekanisme antinosiseptif utama vitamin B1, B6 dan B12 dalam Sistem saraf pusat..... 33
Gambar 12. Lokalisasi dan fungsi reseptor dan transporter glutamanergik 35
Gambar 13. Grafik kadar glutamat kedua kelompok penelitian 55
Gambar 14. Grafik perbandingan intensitas nyeri diam kelompok penelitian 57
Gambar 15. Grafik perbandingan intensitas nyeri gerak kelompok penelitian 57

Optimized using
trial version
www.balesio.com

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Seksio sesarea (SC) digunakan sebagai solusi ketika persalinan normal tidak memungkinkan karena alasan medis tertentu. Tiga petunjuk yang dapat menjadi tanda untuk melakukan SC adalah pertama-tama gejala pada ibu, beberapa tanda tersebut adalah kekuatan ibu dalam mengejan yang lemah, riwayat penyakit yang dimiliki oleh ibu seperti penyakit jantung atau penyakit kronis lainnya yang bisa mempengaruhi kekuatan ibu dan yang terakhir adalah usia ibu pada saat hamil sudah lebih dari 35 tahun juga bisa menjadi indikator persalinan dengan metode SC. Kedua adalah tanda dari sisi janin seperti berat janin lebih dari normal, janin dengan letak lintang, janin dengan letak sungsang, janin terlalu lama dipintu atas panggul sehingga bisa menyebabkan janin tertekan, atau dapat menyebabkan trauma jalan lahir yang serius, atau penyakit yang dapat menginfeksi anak yang dilahirkan. Faktor lain yang menyebabkan peningkatan tindakan SC antara lain ketuban pecah dini, preeklampsia, perdarahan, malposisi janin, gawat janin, rupture uteri, CPD dan distosia. Oleh karena itu, penting untuk memahami bahwa operasi seksio sesarea dikaitkan dengan nyeri pasca bedah derajat sedang hingga berat pada sebagian besar wanita, yang dapat menunda pemulihan dan aktivitas hidup sehari-hari, mempengaruhi ikatan antara ibu dengan anak, berdampak pada kesejahteraan psikologis ibu dan mempengaruhi ibu dalam hal menyusui.[1]

Peningkatan pemulihan setelah Sectio caesarea (ERACS) menyediakan sistem berbasis bukti untuk meningkatkan hasil ibu, pemulihan fungsional, ikatan ibu-bayi, dan pengalaman pasien. ERACS melibatkan upaya tim multidisiplin dari ahli anestesi, dokter kandungan, keperawatan, rumah sakit, dan pasien. Beban global pemulihan bedah obstetri mencakup sekitar 140.000.000 kelahiran setiap tahun dengan perkiraan tingkat sesar global 23%. Lama tinggal di rumah sakit untuk Sectio caesarea memiliki variasi besar di tingkat penyedia dan fasilitas. Nyeri pasca bedah kronis untuk Sectio caesarea mempengaruhi hingga 11% Wanita, 1 tahun kemudian dengan hampir 10% mengalami sakit parah. ERACS bertujuan untuk membakukan perawatan perioperatif pasien peripartum dan membantu meningkatkan hasil maternal dan neonatal.[1]

Sementara itu, manajemen nyeri pascabedah dapat dioptimalkan ;an menggunakan protokol *Procedure Specific Pain Management*)SPECT) dimana tujuan dari hal ini adalah memberikan rekomendasi

Optimized using
trial version
www.balesio.com

praktik untuk mencegah dan mengobati nyeri setelah prosedur bedah tertentu berbasis bukti, sehingga dapat menangani keterbatasan seorang pasien.[2]

Vitamin B, juga dikenal sebagai vitamin B-kompleks, memainkan peran penting dalam metabolisme katabolik dan anabolik. Delapan vitamin yang larut dalam air ini diekskresikan dalam urin dan membutuhkan pengisian 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 bertindak sebagai koenzim dalam beberapa proses enzimatik yang mendukung setiap aspek fungsi fisiologis seluler, termasuk fungsi utama dalam otak dan sistem saraf.[3]

Vitamin B1, B6, dan B12 telah terbukti mempengaruhi beberapa rute metabolisme dalam organisme. Vitamin B1, atau tiamin, memiliki sifat anti-oksidatif dan efek signifikan pada jalur oksida nitrat-cGMP, memberikan sifat anti-hiperalgesik dan anti-alodinat. Vitamin B6, atau piridoksin, memiliki efek modulator pada saluran kalsium, menghambat sintesis glutamat dan campur tangan dalam metabolisme karbohidrat. Vitamin B12 menunjukkan efek rekonstruktif dan meningkatkan sintesis faktor pertumbuhan epidermis. Menggabungkannya menghasilkan efek aditif yang selain berpartisipasi dalam fungsi tubuh yang vital, dapat membantu mengobati penyakit seperti rasa sakit.[4]

Keterlibatan vitamin B1 – tiamin, B6 – piridoksin, dan B12 – sianokobalamin sebagai modulator inflamasi dan nyeri telah lama dibahas. Bukti baru menunjukkan potensi terapeutik vitamin B1, B6 dan B12 dalam kondisi nyeri yang berbeda.[10] Seperti yang tertera pada rekomendasi PROSPECT tahun 2020 bahwa dalam sebuah penelitian yang dilakukan pada pasien yang menjalani seksio sesarea elektif, pada pasien yang tidak menerima analgesia apa pun, penambahan vitamin B1, B6 dan B12 dengan gabapentin akan mengurangi skor nyeri dan konsumsi opioid dibandingkan dengan penggunaan gabapentin saja. Tinjauan sistematis melaporkan penurunan skor nyeri yang terjadi dalam 24 jam yang signifikan secara klinis dengan gabapentin pra-operasi. Efek samping seperti sedasi dan pusing dilaporkan dalam beberapa penelitian.[11] Pemberian gabapentin perioperatif menghasilkan perbaikan analgesia yang tidak signifikan secara klinis setelah operasi seksio sesarea dan pemberiannya dikaitkan dengan insiden timbulnya efek sedasi yang lebih tinggi.[12]

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa vitamin B1, B6 dan B12 t memberikan efek potensial dengan NSAID lain, seperti diklofenak. Hal ; sama dapat dilihat saat menggabungkan vitamin B1, B6 dan B12 dengan pentin, acetaminophen, atau metamizol. Hubungan antara ketorolak dan nin B1, B6 dan B12 bahkan telah terbukti menurunkan rasa sakit pada

Optimized using
trial version
www.balesio.com

penelitian terhadap hewan.[12] Hasil penelitian terbaru telah menunjukkan efek menguntungkan dari vitamin B1, B6, dan B12 dalam mengurangi nyeri akut. Vitamin B1, B6 dan B12 (tiamin, piridoksin, dan sianokobalamin) yang diberikan tersendiri atau dalam kombinasi dengan asetaminofen, diklofenak, atau obat antiinflamasi nonsteroid lainnya telah digunakan sebagai pereda nyeri pada berbagai penyakit seperti penyakit degeneratif, tulang belakang, nyeri punggung, penyakit rematik, dan juga nyeri pada pasca operasi.[13] Penelitian lain sebelumnya telah mengevaluasi penggunaan vitamin B1, B6 dan B12 yang mampu mempotensiasi efek analgesik dari ketorolak. Temuan dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa pada pasien yang diberikan vitamin B1, B6 dan B12 dengan kombinasi dengan ketorolak, diperlukan setengah dari dosis ketorolak untuk mencapai efek analgesik yang sama; oleh karena itu, penggunaan vitamin B1, B6 dan B12 dapat menurunkan dosis ketorolak yang diperlukan yang pada gilirannya dapat mengurangi kemungkinan efek samping yang terjadi.[14]

Glutamat adalah neurotransmitter rangsang utama dalam sistem saraf. Sebagai asam amino dan neurotransmitter, glutamat memiliki beragam fungsi fisiologis normal. Glutamat memiliki efek rangsang pada sel-sel saraf, dan bahwa hal itu dapat merangsang sel-sel untuk kematian mereka dalam proses yang sekarang disebut sebagai "excitotoxicity". Konsentrasi glutamat tertinggi ditemukan di vesikel sinaptik di terminal saraf dari mana ia dapat dilepaskan oleh eksositosis. Konsentrasi glutamat dalam ruang ekstraseluler rendah dan dikontrol ketat oleh sejumlah besar mekanisme di sinaps. [37,38] Regulasi ketat konsentrasi glutamat ekstraseluler pada sinaps dan di lokasi ekstra-sinaptik sangat penting untuk transmisi sinaptik normal dan untuk mencegah eksitotoksisitas. Transporter glutamat mengatur konsentrasi glutamat dan terletak pada neuron pra dan pasca sinaptik serta pada astrosit sekitarnya, sejenis sel glial.[37,38]

Secara fisiologis, pelepasan glutamat yang tepat diperlukan untuk fungsi saraf normal seperti pembelajaran dan pembentukan memori atau plastisitas otak (Fonnum, 1984; Wroblewski dan Danysz, 1989; Bliss dan Collingridge, 1993). Sebaliknya, pelepasan glutamat yang berlebihan telah terlibat dalam sejumlah kondisi neuropatologis mulai dari serangan akut seperti stroke hingga gangguan neurodegeneratif dan kejiwaan kronis seperti penyakit Alzheimer (Meldrum dan Garthwaite, 1990; Obrenovitch dan Urenjak, 1997; Farber et al., 1998). Oleh karena itu, penghambatan pelepasan ımat dari terminal saraf mungkin memiliki konsekuensi penting dan gkin merupakan mekanisme potensial untuk tindakan neuroprotektif.[6]

Telah dilakukan suatu penelitian dari efek sianokobalamin (vitamin) pada pelepasan glutamat di terminal saraf terisolasi (sinaptosom) yang

Optimized using
trial version
www.balesio.com

dibuat dari korteks prefrontal tikus. Sianokobalamin menghambat pelepasan glutamat yang ditimbulkan oleh 4-aminopyridine dengan cara tergantung konsentrasi. Tindakan penghambatan sianokobalamin diblokir oleh transporter vesikular inhibitor bafilomisin A1, bukan oleh inhibitor transporter glutamat L-transpyrrolidine-2,4-dicarboxylic acid atau nontransportable glutamate inhibitor DL-threo-betabenzyloxyaspartate, menunjukkan bahwa penghambatan pelepasan ini dihasilkan dari pengurangan eksositosis vesikular dan bukan dari penghambatan penghilangan Ca2+-independen melalui transporter glutamat. Pemeriksaan efek sianokobalamin pada konsentrasi Ca2+ bebas sitosol mengungkapkan bahwa penghambatan pelepasan glutamat dapat dikaitkan dengan pengurangan masuknya Ca2+ yang bergantung pada tegangan. Konsisten dengan ini, N- dan P/Q-type Ca2+ channel blocker ω-conotoxin MVIIC, sebagian besar melemahkan efek penghambatan sianokobalamin pada pelepasan glutamat yang ditimbulkan 4-aminopyridine, tetapi dantrolene inhibitor rilis Ca2+ tidak berpengaruh. Sianokobalamin tidak mengubah potensi membran sinaptosomal istirahat atau 4-aminopyridine-dimediasi depolarisasi; dengan demikian, penghambatan 4-aminopyridine-evoked Ca2 + masuknya dan glutamat rilis yang dihasilkan oleh Sianokobalamin bukan karena rangsangan sinaptosomal menurun. Selain itu, penghambatan sianokobalalamin mediasi masuknya Ca2+ yang ditimbulkan 4-aminopiridin dan pelepasan glutamat secara signifikan dilemahkan oleh inhibitor protein kinase C GF109203X dan Ro318220. Selanjutnya, 4-aminopyridine-induced fosforilasi protein kinase C secara signifikan dikurangi oleh sianokobalamin. Hasil ini menunjukkan bahwa sianokobalamin memberi efek penurunan protein kinase C aktivasi, yang kemudian mengurangi masuknya Ca2 + melalui voltage-dependent N- dan P/Q-type Ca2 + channel menyebabkan penurunan dibangkitkannya glutamat rilis. [6]

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini:

1. Apakah vitamin B1, B6, dan B12 berperan dalam menurunkan intensitas nyeri?
2. Apakah vitamin B1, B6, dan B12 berperan pada dinamika kadar glutamat pada plasma?

1.3 Hipotesis

litian ini memiliki hipotesis

1. Intensitas nyeri (NRS) lebih rendah pada pemberian vitamin B1, B6, dan B12.

Optimized using
trial version
www.balesio.com

2. Dinamika kadar glutamat menurun pada pemberian vitamin B1, B6, dan B12.

1.4 Tujuan Penelitian

2.2.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah:

Untuk mengetahui pengaruh pemberian vitamin B1, B6, dan B12 terhadap kadar glutamat dalam darah dan menilai intensitas nyeri pada operasi seksio sesarea.

2.2.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar glutamat plasma pada pemberian vitamin B1, B6, dan B12.
2. Membandingkan kadar glutamat pada masing-masing kelompok kontrol.
3. Membandingkan intensitas nyeri pada masing-masing kelompok kontrol.
4. Menilai hubungan antara intensitas nyeri dan glutamat.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Manfaat Umum

   Penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan atau sumber rujukan dalam penelitian lanjutan mengenai pengaruh pemberian vitamin B1, B6, dan B12 terhadap intensitas nyeri dan kadar glutamat pada operasi seksio sesarea.
2. Manfaat Praktis

   Kegunaan praktis dari penelitian ini jika terbukti bermakna, maka penggunaan vitamin B1, B6, dan B12 dapat dijadikan sebagai salah satu pilihan multimodal analgesia pada pasien pascabedah seksio sesarea.
3. Manfaat Akademis

   Hasil penelitian ini diharapkan bermanfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang ilmu anestesi serta sebagai acuan proses pendidikan.
4. Manfaat Pelayanan Masyarakat

   Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan masukan khususnya bagi praktisi medis tentang efek pemberian vitamin B1, B6, dan B12 terhadap intensitas nyeri pada operasi seksio sesarea sebagai ultimodal analgesia sehingga praktisi medis khususnya dokter anestesi apat meningkatkan standar pelayanan kesehatan kepada masyarakat.

Optimized using
trial version
www.balesio.com

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Nyeri Pascabedah

2.1.1 Definisi Nyeri

International Association for Study of Pain (IASP), mendefinisikan nyeri sebagai suatu pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang secara tipikal disebabkan oleh, atau menyerupai, kerusakan jaringan aktual atau potensial. Nyeri memiliki dua komponen utama, yaitu komponen emosional (psikogenik) dan sensorik (fisik). Nyeri dapat dibagi berdasarkan waktu dan lamanya berlangsung (transien, intermiten, atau persisten), intensitas (ringan, sedang dan berat), karakteristik nyeri (tajam, tumpul, dan terbakar), ataupun penjalarannya (superfisial, dalam, lokal atau difus). Nyeri dapat menggambarkan penderitaan melalui komponen kognitif dan emosionalnya.[7,8]

Nyeri yang dirasakan pada pasien setelah menjalani bedah berhubungan dengan tingkat kerusakan jaringan dan tempat pembedahan. Nyeri yang tidak berkurang setelah bedah dapat mengganggu fungsi fisiologis dan dapat mempengaruhi masa pemulihan pasien setelah bedah. Proses pembedahan juga dapat mengaktivasi respon stress. Peradangan atau cedera saraf yang ditimbulkan akibat bedah dapat mengubah proses sensorik pada tingkat perifer maupun sistem saraf pusat berdasarkan sensitifitas yang dihasilkan.[9,10]

2.1.2 Patofisiologi Nyeri Pascabedah

Prosedur pembedahan memberikan efek bifasik pada tubuh manusia yang berimplikasi pada manajemen nyeri. Pertama, selama prosedur bedah berlangsung menimbulkan trauma pada jaringan sehingga menghasilkan rangsangan noksius dan nosiseptif yang baik. Kedua, setelah bedah berakhir terjadi pula proses inflamasi pada lapangan bedah yang juga dapat menghasilkan rangsangan noksius. Kedua proses ini menciptakan sensitisasi nyeri. Hal ini terjadi pada tingkat perifer dimana terdapat penurunan ambang batas aferen nosiseptif dan pada sistem saraf pusat terjadi peningkatan eksitasi dari neuron tulang belakang yang terlibat dalam proses transmisi.[10]

Sensitisasi perifer dapat terjadi dengan berbagai stimuli seperti suhu, ktil, mekanik, kimiawi dan tempat pertama yang akan dituju adalah dorsal ɔrn. Rangsangan noksius yang berkepanjangan mengakibatkan ɛradangan dan kerusakan jaringan. Sehingga memicu pelepasan *flammatory soup* mediator inflamasi seperti serotonin bradikinin,

Optimized using
trial version
www.balesio.com

prostaglandin dan histamin. Substansi ini membuat sensitisasi nosiseptor dengan ambang yang tinggi. Biasanya dengan ambang yang rendah tidak menyebabkan rasa nyeri, karena dengan ambang yang tinggi inilah sehingga memicu terjadinya rasa nyeri. Normalnya serat C (serat penghantar lambat yang mentransmisi nyeri tumpul) akan tetap stabil jika tanpa rangsangan, tetapi karena adanya cedera akut pada jaringan maka nosiseptor ini menjadi sensitif dan menimbulkan mediator inflamasi sehingga menyebabkan rasa nyeri.[8,10]

Sementara itu, sensitisasi sentral berfokus pada mekanisme dalam kornu dorsalis. Setelah terjadi cedera, muncul peningkatan respon mekanik yang seharusnya normal menjadi nyeri (allodinia) dan suatu stimulus noksius lemah yang normal menyebabkan nyeri, kini dirasakan sangat nyeri (hiperalgesia). Aktivitas nosiseptor C yang berkelanjutan atau berulang akan mengubah respon pada sistem saraf pusat yang masuk melalui perifer. Ketika rangsangan secara identik terjadi berulang kali, terjadi pula peningkatan secara progresif respon neuron dalam kornu dorsalis sumsum tulang belakang atau dikenal dengan istilah '*wind up'*. Hal ini memungkinkan ukuran neuron pada kornu dorsalis semakin bertambah.[8,10]
Ada beberapa proses yang harus dilalui dalam proses nyeri yaitu:[11,12]

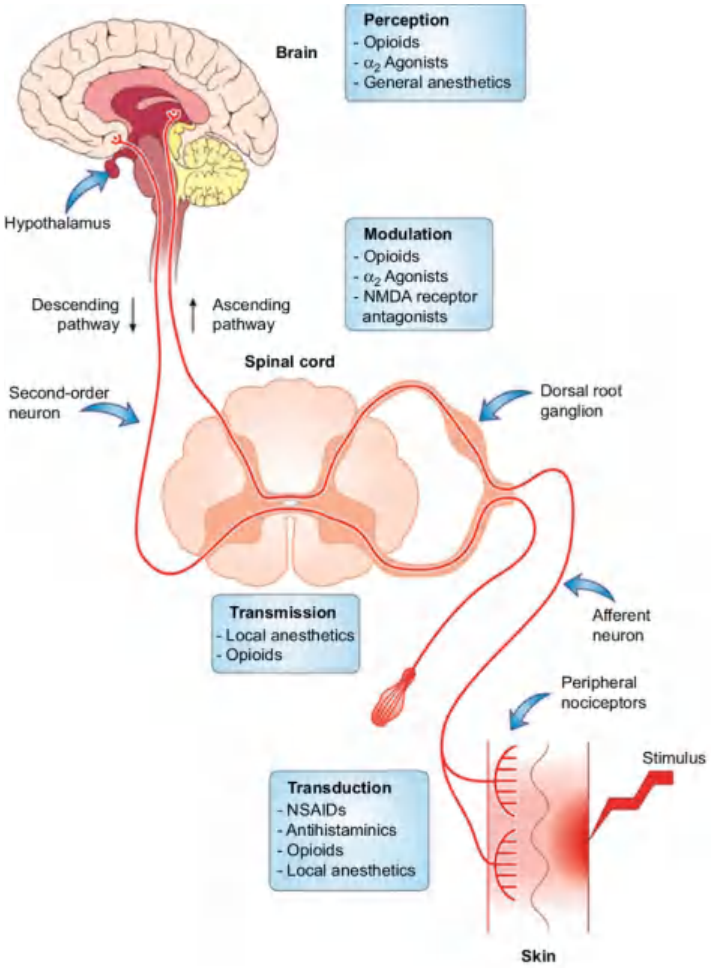
1. Transduksi. Konversi energi dapat berupa suhu, mekanik, atau rangsangan kimia menjadi energi listrik (impuls saraf) oleh reseptor sensorik yang disebut nosiseptor. Nosiseptor lebih sensitif terhadap trauma jaringan yang berpotensi merusak jaringan tersebut. Sinyal dari nosiseptor ini akan melewati dua serabut: serabut C tidak bermielin dengan konduksi lambat dan serat Aδ dengan konduksi cepat. Cedera pada jaringan menyebabkan kerusakan sel dan melepaskan mediator inflamasi (prostaglandin, bradikinin, sitokin, histamin, serotonin). Dari beberapa mediator ini mengaktifkan nosiseptor (menghasilkan impuls saraf) dan sebagian besar lainnya menjadi lebih sensitif (meningkatkan rangsangan). Aktivasi dari nosiseptor ini menyebabkan terjadinya rasa nyeri. Beberapa analgetik diperlukan bertujuan untuk menangani proses inflamasi yang menghasilkan sensitisasi. Sebagai contoh obat anti inflamasi non steroid (NSAID) untuk menghambat siklooksigenase (COX), sehingga menekan sintesis prostaglandin.
2. Transmisi. Transmisi sinyal saraf yang berasal dari proses transduksi (perifer) menuju sumsum tulang belakang dan otak. Sebagian besar impuls saraf sensorik berjalan melalui inervasi persarafan (akson) yang berasal dari serabut aferen primer menuju kornu dorsalis di sumsum tulang belakang. Kemudian serabut aferen primer ini menyebarkan impuls pada kornu dorsalis melalui pelepasan asam amino (glutamat,

Optimized using
trial version
www.balesio.com

aspartat) dan neuropeptida (substansi P) dalam sinaps antar sel. Aktivasi neuron akan diproyeksikan menjadi impuls nosiseptif menuju otak khususnya bagian thalamus melalui traktus spinothalamikus. Beberapa analgetik yang berfungsi untuk menghambat nosiseptif pada kornu dorsalis. Contohnya, opioid akan mengikat reseptor opioid pada aferen primer serta meniru efek penghambatan opioid endogen.

3. Modulasi. Terjadi pada berbagai tingkat (perifer, spinalis supraspinalis). Serabut saraf pada jalur ini akan melepaskan zat penghambat misalnya opioid endogen, serotonin, norepinefrin, *gamma-aminobutyric acid* (GABA) di sinapsis dengan neuron lain di kornu dorsalis. Substansi ini berikatan dengan reseptor pada aferen primer dan neuron pada kornu dorsalis serta menghambat transmisi nosiseptif. Modulasi endogen seperti itu menciptakan berbagai variasi dalam persepsi nyeri pada pasien yang mengalami cedera. Beberapa analgetik yang meningkatkan efek penghambatan dalam modulasi seperti contohnya antidepresan menghambat pengambilan kembali serotonin dan norepinefrin didalam sinaps, meningkatkan aktivitas modulasi nyeri endogen.
4. Persepsi. Respon terhadap sinyal yang tiba dikonversi menjadi rasa nyeri, rasa tidak nyaman yang disadari pada bagian tubuh dan digambarkan sebagai ancaman. Informasi nosiseptif dari kornu dorsalis berjalan dari thalamus menuju somatosensori kontralateral. Dimana secara somatotopik akan memberikan informasi berupa lokasi, intensitas dan kualitas nyeri.

Optimized using
trial version
www.balesio.com



Gambar 1. Lima elemen proses terjadinya nyeri.
Dikutip dari: Dureja dkk[12]

2.1.3 Penilaian Nyeri

Nyeri merupakan perasaan sensorik dan emosional tidak menyenangkan dan mengacu pada kerusakan jaringan. Hal ini merupakan fenomena sensual dan persepsi yang menyebabkan penderitaan dan kecemasan yang berhubungan dengan emosional. Penilaian nyeri dapat menjadi sederhana dan mudah ketika kita berhadapan dengan nyeri akut sebagai suatu gejala trauma atau penyakit. Penilaian lokasi dan intensitas nyeri seringkali telah dirasa cukup dalam praktik klinis sehari-hari. Namun aspek penting lainnya selain menilai intensitas nyeri yaitu pengukuran nyeri saat diberikan uji klinis pengobatan nyeri akut. Karena nyeri adalah suatu ıl yang subjektif, sulit untuk menilai nyeri pada pasien jika tidak terjalin ɔmunikasi dengan baik. Untuk nyeri akut yang disebabkan oleh trauma, ɛmbedahan, persalinan, atau penyakit medis lainnya, menentukan lokasi ın intensitas nyeri sangat membantu untuk menilai rasa sakit dan engevaluasi efek pengobatan berdasarkan hal yang mendasarinya.[13,14]

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Terdapat berbagai skala yang dapat digunakan untuk menilai nyeri, mulai dari pasien neonates hingga usia lanjut. Namun tiga skala yang paling umum direkomendasikan untuk digunakan untuk menilai nyeri adalah: skala numerik, skala Wong-Baker dan skala FLACC.[15]

Skala numerik adalah skala nyeri yang paling umum digunakan untuk pasien dewasa dan kooperatif, skala nyeri dimulai dari angka 0 dan nilai yang paling tinggi adalah angka 10. Metode ini dapat diaplikasikan secara verbal maupun melalui tulisan, sangat mudah dimengerti dan mudah dilaksanakan.[15]

Gambar 2. *Numeric Rating Scale*.
Dikutip dari: Filingim[16]

2.2 Seksio Sesarea

Istilah Seksio sesarea berasal dari bahasa Latin Caedera pada abad pertengahan, yang artinya memotong. Seksio sesarea adalah kelahiran janin melalui abdominal (laparatomi) yang memerlukan insisi ke dalam uterus (histerotomi). Pada operasi caesar, harus melewati semua lapisan yang memisahkan dari bayi. Pertama, kulit dipotong, diikuti oleh jaringan di bawah kulit. Lapisan berikutnya adalah fasia yang menutupi otot rectus abdominis. Fasia perut bagian depan umumnya terdiri dari dua lapisan. Satu terdiri dari aponeurosis dari otot rectus abdominis, dan yang lainnya adalah lapisan yang menyatu yang mengandung aponeurosis melintang dan otot miring internal. Setelah memisahkan otot rectus, yang membentang dari atas ke bawah, dokter masuk ke rongga perut melalui peritoneum bagian dinding. Operasi seksio sesarea adalah prosedur yang kompleks. Penanganan jaringan yang benar, penghentian pendarahan yang memadai, mencegah kekurangan suplai darah ke jaringan, dan mencegah infeksi sangat penting untuk penyembuhan luka dan mengurangi pembentukan jaringan parut yang menempel. Menurut World Health Organization (WHO), menyatakan standar dilakukan operasi seksio sesarea sekitar 5-15%. Data WHO dalam Global Survey ...nal and Perinatal Health tahun 2011 menunjukkan sebesar 46,1% dari ...elahiran dilakukan melalui seksio sesarea. Berdasarkan data RISKESDAS ...18, jumlah persalinan dengan metode seksio sesarea di Indonesia sebesar ...21

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Sang ibu diberi anestesi selama operasi. Wanita yang memiliki operasi seksio sesarea biasanya memiliki pilihan dua atau tiga pilihan: Anestesi umum, di mana mereka benar-benar tidak sadar, dan dua jenis anestesi regional yang dikenal sebagai anestesi "epidural" dan "spinal". Anestesi regional mematikan tubuh dari pinggang ke bawah. Ibu dapat bangun saat melahirkan dan dapat melihat anaknya segera setelah itu. Anestesi umum dapat dilakukan lebih cepat, sehingga mereka digunakan jika operasi darurat, atau jika wanita tidak dapat dilakukan anestesi regional. Jika ada lebih banyak waktu, atau jika itu adalah operasi caesar yang direncanakan ("elektif") maka wanita tersebut mungkin memiliki pilihan anestesi. Keputusannya biasanya akan tergantung pada apakah dia ingin bangun saat melahirkan atau tidak.[22]

2.2.1 Epidemologi nyeri pasca seksio sesarea

Penelitian pada 290 ibu yang melahirkan operasi seksio sesarea memiliki prevalensi keseluruhan rasa sakit yang sedang hingga berat setelah operasi sebesar 85,5% dalam 24 jam pertama pasca operasi. Kecemasan sebelum operasi, riwayat operasi caesar sebelumnya, sayatan Pfannenstiel, dan tidak adanya penghilang rasa sakit regional secara signifikan terkait dengan rasa sakit yang sedang hingga berat pasca operasi. Penelitian pada 462 ibu yang melahirkan operasi seksio sesarea, angka kejadian rasa sakit pasca operasi setelah 90 hari sebesar 25,5%. Penelitian pada 1062 ibu pasca operasi seksio sesarea menunjukkan kasus rasa sakit sebanyak 92,7%. Penelitian pada 333 wanita yang menjalani operasi seksio sesarea di bawah anestesi spinal dengan menggunakan obat penghilang rasa sakit dalam 24 jam pertama setelah operasi adalah diklofenak saja, pethidine saja, tramadol saja, dan beberapa obat penghilang rasa sakit lainnya.[23–26]

2.2.2 Manajemen Nyeri Pasca Seksio Sesarea

Operasi seksio sesarea dikaitkan dengan nyeri pasca operasi sedang hingga berat, yang dapat memengaruhi pemulihan pasca operasi dan kepuasan pasien serta keberhasilan menyusui dan ikatan ibu-anak. Tujuan dari tinjauan sistematis ini adalah untuk memperbarui literatur yang tersedia dan mengembangkan rekomendasi untuk manajemen nyeri yang optimal setelah operasi seksio sesarea elektif di bawah anestesi neuraksial. Tinjauan sistematis menggunakan metodologi manajemen nyeri pasca operasi khusus prosedur (PROSPECT) telah dilakukan. Uji coba terkontrol acak yang diterbitkan dalam bahasa Inggris antara 1 Mei 2014 dan 22 Oktober 2020 yang mengevaluasi efek analgesik, anestesi, dan intervensi bedah [illegible] dari database MEDLINE, Embase, dan Cochrane. Studi mengevaluasi [illegible]en nyeri untuk persalinan operasi darurat atau tidak direncanakan atau [illegible]seksio sesarea yang dilakukan dengan anestesi umum dikeluarkan. [illegible] 145 studi memenuhi kriteria inklusi. Untuk pasien yang menjalani [illegible]seksio sesarea elektif yang dilakukan di bawah anestesi neuraksial,

Optimized using
trial version
www.balesio.com

rekomendasi termasuk morfin intratekal 50–100 µg atau diamorfin 300 µg diberikan sebelum operasi; parasetamol; obat antiinflamasi nonsteroid; dan deksametason intravena diberikan setelah melahirkan. Jika opioid intratekal tidak diberikan, infiltrasi luka anestesi lokal injeksi tunggal; infus anestesi lokal luka terus menerus; dan/atau blok bidang fasia seperti bidang transversus abdominis atau blok quadratus lumborum direkomendasikan. Regimen pasca operasi harus mencakup parasetamol reguler dan obat antiinflamasi nonsteroid dengan opioid yang digunakan untuk penyelamatan. Teknik bedah harus mencakup sayatan Joel-Cohen; non-penutupan peritoneum; dan pengikat perut. Stimulasi saraf listrik transkutan dapat digunakan sebagai tambahan analgesik. Beberapa intervensi, meskipun efektif, membawa risiko, dan akibatnya dihilangkan dari rekomendasi. Beberapa intervensi tidak direkomendasikan karena tidak cukup, tidak konsisten atau kurangnya bukti. Sebagai catatan, rekomendasi ini mungkin tidak berlaku untuk persalinan yang tidak direncanakan atau operasi seksio sesarea yang dilakukan dengan anestesi umum.

Berikut dijelaskan manajemen nyeri yang optimal pasca seksio Sesarea elektif di bawah anestesi neuraxial berdasarkan rekomendasi PROSPECT 2020 yaitu:[27,28]

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 ahan analgesik.

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Tabel 1. Rekomendasi PROSPECT keseluruhan untuk manajemen nyeri pada pasien yang menjalani seksio Sesarea elektif tahun 2020

Table 1 Overall recommendations for pain management in patients undergoing elective caesarean section.

Pre-operatively

- Intrathecal long-acting opioid (e.g. morphine 50–100 µg or diamorphine up to 300 µg) (Grade A). Epidural morphine 2–3 mg or diamorphine up to 2–3 mg may be used as an alternative, for example, when an epidural catheter is used as part of a combined spinal-epidural technique (Grade A)
- Oral paracetamol (Grade A)

Intra-operative after delivery

- Intravenous paracetamol if not administered pre-operatively (Grade A)
- Intravenous non-steroidal anti-inflammatory drugs (Grade A)
- Intravenous dexamethasone (Grade A)
- If intrathecal morphine not used, local anaesthetic wound infiltration (single-shot) or continuous wound infusion and/or regional analgesia techniques (fascial plane blocks such as transversus abdominis plane blocks and quadratus lumborum blocks) (Grade A)

Postoperative

- Oral or intravenous paracetamol (Grade A)
- Oral or intravenous non-steroidal anti-inflammatory drugs (Grade A)
- Opioid for rescue or when other recommended strategies are not possible (e.g. contra-indications to regional anaesthesia) (Grade D)
- Analgesic adjuncts include transcutaneous electrical nerve stimulation (Grade A)

Surgical technique

- Joel-Cohen incision (Grade A)
- Non-closure of peritoneum (Grade A)
- Abdominal binders (Grade A)

Dikutip dari : Roofthooft E, Joshi GP, Rawal N, Van de Velde M, Joshi GP, Pogatzki-Zahn E. PROSPECT guideline for elective cesarean section: updated systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. Anaesthesia. 2021;76(5):665-680.

2.3 Vitamin B1, B6 dan B12

Vitamin B1, B6, dan B12 termasuk dalam kelompok vitamin yang larut dalam air. Vitamin tersebut sangat penting untuk transportasi aksonal, eksitabilitas neuron, dan sintesis neurotransmiter. Vitamin B1, B6, dan B12 juga penting untuk sintesis asam nukleat dan protein, serta untuk sintesis fosfatidilkolin. Mamalia tidak memiliki kemampuan untuk mensintesis vitamin B sendiri. Dengan demikian, asupannya harus dilakukan melalui sumber mikroba atau makanan[·] Sebagian besar vitamin ini ditemukan dalam makanan nabati, kecuali vitamin B12, yang ditemukan pada produk turunan hewan yang disintesis oleh bakteri dalam saluran pencernaan mamalia. Meskipun demikian, manusia tidak dapat mengasimilasi bentuk vitamin ini, karena penyerapannya pada mukosa ileum melalui mekanisme yang diperantarai faktor intrinsik.

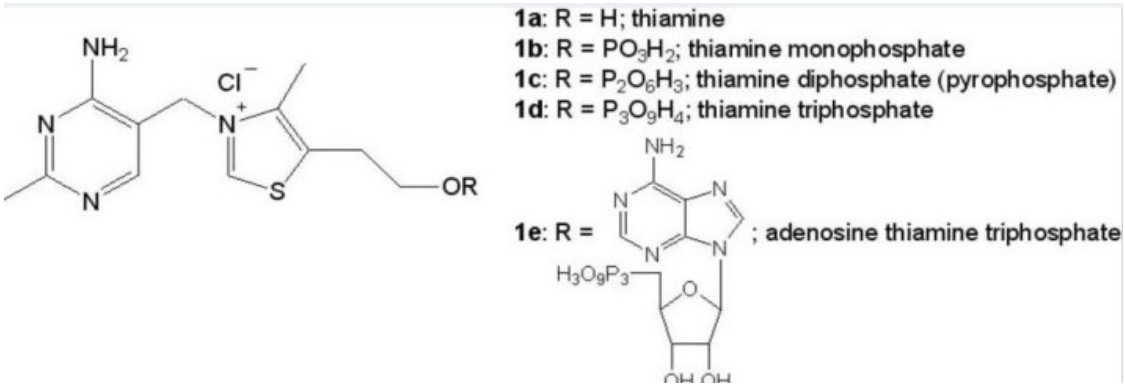
Vitamin B1, B6, dan B12 telah terbukti mempengaruhi beberapa jalur sme dalam organisme. Vitamin B1, atau tiamin, memiliki sifat anti- dan efek signifikan pada jalur oksida nitrat-cGMP, memberikan sifat anti- sik dan anti-alodinik. Vitamin B6, atau piridoksin, memiliki efek modulasi uran kalsium, menghambat sintesis glutamat dan mengintervensi

Optimized using
trial version
www.balesio.com

metabolisme karbohidrat. Vitamin B12 menunjukkan efek rekonstruktif dan meningkatkan sintesis faktor pertumbuhan epidermal. Menggabungkan mereka menghasilkan efek aditif yang, selain berperan dalam fungsi vital tubuh, dapat membantu mengobati penyakit seperti nyeri. Penting untuk mengetahui tentang mekanisme yang menjelaskan efek analgesik dan anti-alodiniknya. [3, 29]

Vitamin B1 (Tiamin)

Vitamin B-1 atau thiamin (C12H17N4OS) thiamin merupakan salah satu vitamin yang larut dalam air namun tidak larut dalam alkohol (National Center for Biotechnology Information, 2022). Dalam tubuh manusia, thiamin hadir dalam bentuk bebas sebagai bentuk yang terfosforilasi, yaitu thiamin monofosfat, thiamin trifosfat, dan thiamin pirofosfat, yang juga dikenal sebagai thiamin difosfat. Thiamin difosfat dalam sel memiliki konsentrasi terbesar yaitu berkisar 70-90% dari total thiamin dan turunannya. Thiamin bersifat tidak stabil, dengan degradasi larutan yang sangat tergantung pada pH, konsentrasi, dan suhu penyimpanan. Thiamin secara signifikan ditemukan lebih stabil pada larutan dengan pH 3 dibandingkan dengan yang memiliki pH 6 (Voelker, Taylor dan Mauer, 2021). [30]



Gambar 3. Thiamin dan derivatnya (Jain *et al.*, 2015)

Dietary thiamin hadir dalam bentuk terfosforilasi, utamanya sebagai tiamin pirofosfat (TPP), yang dihidrolisis menjadi tiamin bentuk bebas sebelum diabsorbsi (Dudeja *et al.*, 2001). Thiamin secara umum diserap dalam usus halus dan diserap secara optimal di duodenum dengan suasana asam. Pada konsentrasi rendah, penyerapan terjadi melalui sistem transpor aktif yang melibatkan fosforilasi, n pada konsentrasi yang lebih tinggi, penyerapan terjadi melalui difusi deiros, 2007). Vitamin B1 diangkut secara aktif oleh sodium independen antuan adenin trifosfatase (ATPase) yang bergantung pada natrium. an thiamin akan meningkat dalam kondisi defisiensi thiamin dan menurun

Optimized using
trial version
www.balesio.com

apabila terjadi defisiensi folat, dihambat oleh pirithiamin, serta diperngaruhi oleh proses penuaan dan konsumsi alkohol. Konsumsi alkohol secara berlebih dapat menurunkan penyerapan thiamin tunggal hampir 30% (Kohlmeier, 2003). [31-33]

TPP akan disimpan dalam diperkirakan sekitar 30 mg, dan waktu paruh biologis vitamin berkisar antara 9 hingga 18 hari (*Institute of Medicine* (US) *Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate*, 1998). Hampir 80% thiamin dalam tubuh manusia disimpan dalam bentuk thiamin difosfat (TDP) atau thiamin pirofosfat (TPP), yang merupakan bentuk aktif thiamin dan bertanggung jawab atas sebagian besar fungsi biologis. Sebagian besar dari thiamin terdapat di dalam otot dengan selebihnya di hati, jantung, ginjal dan otak. Dalam plasma, vitamin B1 mengalir sekitar 60% dari total thiamin dalam bentuk monofosfat (Kohlmeier, 2003). [33]

Dalam kondisi normal, sebagian besar thiamin akan berikatan dengan albumin. Namun, apabila kapasitas pengikatan sudah mencapai tingkat jenuh, maka thiamin yang tidak terikat akan cepat disaring dalam glomerulus dalam bentuk yang terfosforilasi untuk selanjutnya diserap di hati. Penyerapan thiamin juga terjadi dalam jaringan dalam bentuk thiamin atau thimin terfosforilasi yang selanjutnya dapat terfosforilasi secara lanjut menjadi thiamin difosfat atau trifosfat. Kandungan vitamin B1 juga dapat ditemukan pada cairan serebrospinal dimana pada konsentrasi normal tiamin total (thiamin bebas dan thiamin fosfat) pada plasma, sebanyak kurang dari 5% dari total tiamin mengalir ke CSF, pleksus koroid, dan otak melalui difusi sederhana (Spector, 1976). [34]

Perkiraan kebutuhan rata-rata tiamin untuk wanita dan pria dewasa adalah 0,9-1,0 mg/hari, nilai gizi yang dianjurkan adalah 1,1-1,2 mg/hari. Untuk nutrisi parenteral, dosis 2-6 mg/hari biasanya direkomendasikan dan termasuk dalam sediaan multivitamin industri untuk nutrisi parenteral. Dosis nutrisi enteral yang dianjurkan adalah 1,2-10 mg/hari.

Mekanisme aksi dari vitamin B1 (tiamin) pada nyeri dapat kita lihat dari beberapa penelitian sebelumnya yang dilakukan pada hewan tikus, namun beberapa studi melaporkan kombinasi konsumsi ketiga vitamin tersebut berinteraksi secara sinergis untuk meningkatkan neuropati, kontrol motorik, nosiseptif, dan nyeri neuropatik. Thiamin dalam bentuk thiamin pirofosfat berfungsi sebagai koenzim yang terlibat dalam metabolisme karbohidrat, terutama dalam sel saraf. Koenzim tersebut antara lain, koenzim piruvat dekarboksilase, transketolase, dan alfa [illegible]rat dehidrogenase yang berpartisipasi dalam pembentukan asetilkolin. [illegible]fisiologis thiamin lainnya dalam tubuh mencakup metabolisme glukosa, [illegible]raan fungsi membran saraf, dan sintesis mielin, serta beberapa jenis [illegible]*smitter*, seperti asetilkolin, serotonin, dan asam amino (Calderón-Ospina [illegible]-Mesa, 2020). Dalam bentuk pirofosfat (TPP) atau difosfat (TDP), thiamin

Optimized using
trial version
www.balesio.com

berfungsi sebagai koenzim berbagai reaksi metabolisme energi yang memiliki peranan thiamin dalam metabolisme energi tersebut membantu menyediakan suplai energi pada sel saraf, khususnya pada otak, untuk mempertahankan fungsinya. Thiamin juga dipercaya ikut berkontribusi dalam kecepatan konduksi saraf karena berpartisipasi dalam pemeliharaan selubung mielin, serta memiliki efek antioksidan dalam melindungi sel saraf melalui jalur pentosa fosfat, glikolisis, dan siklus Krebs. Studi telah menunjukkan bahwa vitamin B1 dapat memainkan peran biofisiologis penting dalam konduksi dan eksitasi saraf (Sun *et al.*, 2012). [35]

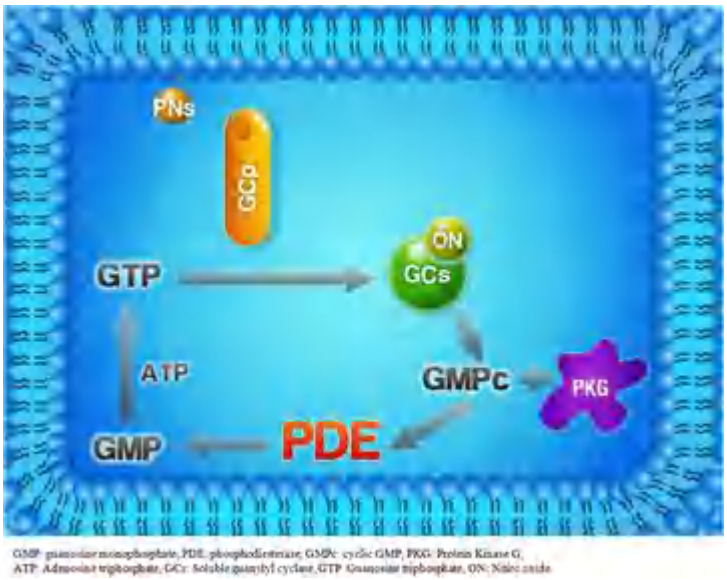
Thiamin dapat menghambat *voltage-gated sodium channels*, mengatur rangsangan saraf pada neuron yang mengalami cedera di ganglion akar dorsal (DRG), menekan hiperalgesia termal, dan meningkatkan analgesia (Alvarado dan Navarro, 2016). Sebuah studi pada model hewan menunjukkan bahwa vitamin B1 dapat memodulasi rangsangan saraf dan arus natrium pada neuron yang rusak di ganglion akar dorsal (DRG), sehingga menekan hiperalgesia termal dan berkontribusi pada pengendalian nyeri (Song, Huang dan Song, 2009). Studi lain menunjukkan bahwa pemberian vitamin B1 secara intraperitoneal secara signifikan menghambat hipereksitabilitas saraf karena kompresi DRG dan menekan hiperalgesia termal pada tikus. Penghambatan hipereksitabilitas neuron DRG bergantung pada dosis dan dicapai dengan menggunakan perfusi DRG in vitro dengan dosis vitamin B1 yang berbeda. Neuron DRG menunjukkan sensitivitas yang berbeda terhadap pengobatan B1 yang bergantung pada ukurannya, di mana neuron yang lebih kecil memiliki sifat yang lebih sensitif. Dengan demikian, thiamin dapat memodulasi arus Na+, dan mengurangi hipereksitabilitas dan hiperalgesia termal pada neuron DRG yang rusak (Song et al., 2009). [29,54]

Konsumsi vitamin B, khususnya vitamin B1, B6, dan B12, dalam dosis tinggi dapat secara efektif mengurangi nyeri dan hiperalgesia termal yang disebabkan oleh cedera neuron sensorik perifer. Administrasi vitamin B1, B6, dan B12 secara berulang akan menghambat derajat dan durasi nyeri serta hiperalgesia termal dalam jangka panjang. Injeksi intraperitoneal berulang vitamin B1, B6, dan B12 yang mengandung 33 mg/kg B1, 33 mg/kg B6, dan 0,5 mg/kg B12, setiap hari selama 7-14 hari berturut-turut, menghasilkan penghambatan hiperalgesia termal yang tahan lama, terutama pada awal kompresi GRD pada hewan dengan pengobatan CCD (Sun *et al.*, 2012). [35]

Efek vitamin B1 dalam analgesik juga diamati melalui aktivasi jalur nitrit oksida (ON)-siklik GMP (GMPc). ON akan mengaktifkan *soluble guanylate* Gcs), yang menghasilkan GMPc, mengaktifkan protein kinase tipe G an menyebabkan hiperpolarisasi saluran kalium *nociceptor*. Pengamatan njukkan bahwa vitamin B1 mungkin memiliki fungsi *antinociceptive*, ı mekanisme manfaatnya belum sepenuhnya dapat dimengerti. Dalam

Optimized using
trial version
www.balesio.com

sekali perawatan, diperlukan dosis minimal vitamin B1, B6, dan B12 untuk menghasilkan efek analgesik yang signifikan adalah 5, 33, dan 0,5 mg/kg, masing-masing (Wang *et al.*, 2005). [36]



Gambar 4. Mekanisme thiamin pada jalur GMP ON-siklik dalam pengobatan nyeri (Alvarado dan Navarro, 2016)

Thiamin memiliki keterlibatan dalam transpor ionik pada membran sel di mana thiamin trifosfat (atau thiamin pirofosfat) berikatan dengan saluran Na+ atau saluran lain yang berdekatan pada membran seluler serabut saraf (Itokawa dan Cooper, 1970). Selain itu, thiamin telah terbukti mengurangi arus kalsium yang diinduksi capsaicin dalam sel yang mengekspresikan reseptor TRPV1. Reseptor ini merupakan saluran kation yang diekspresikan dalam neuron nosiseptif yang memediasi rangsangan berbahaya termal dan kimiawi di jaringan perifer. (Zylka et al. 2011) menemukan bahwa thiamin monofosfatase (TMPase) secara molekuler setara dengan isoform transmembran asam prostat fosfatase (PAP) di neuron sensorik DRG. Enzim ini berpartisipasi dalam konversi ATP menjadi adenosin, yang merupakan molekul antinosiseptif pada mamalia. [37-38]

PAP juga sangat diekspresikan pada tanduk dorsal sumsum tulang belakang dan memiliki peran dalam mengendalikan transmisi nyeri yang dimediasi ATP. gendalian nyeri oleh thiamin sangat bergantung pada PAP. PAP diduga ngubah thiamin menjadi molekul aktif melalui reaksi katalitik baru atau ebagai reseptor analog thiamin/thiamin. Penjelasan alternatif lain adalah AP merupakan subunit penting dari reseptor analog thiamin/thiamin atau

Optimized using
trial version
www.balesio.com

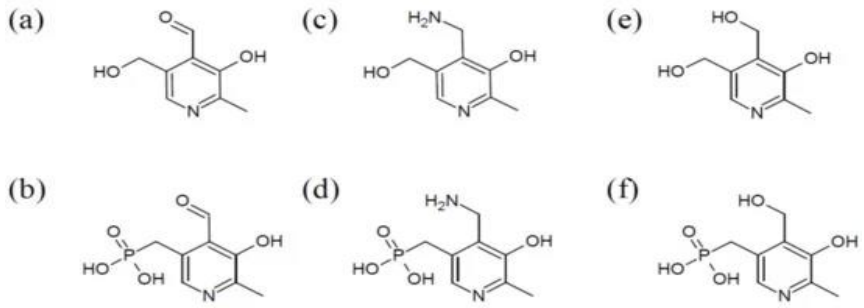
yang membantu analog thiamin untuk mengikat reseptor tersebut (Hurt et al., 2008). [51]

Thiamin diduga memiliki efek antinoseptif yang diuji dalam suatu studi oleh Moallem et al. (2006) yang menunjukkan bahwa thiamin memperpanjang waktu reaksi tikus dalam uji pelat panas, dengan dan tanpa ligasi saraf siatik, dengan cara yang bergantung pada dosis. Dengan demikian, studi ini membuktikan bahwa thiamin memiliki efek antinosiseptif untuk mengendalikan nyeri nosiseptif serta nyeri neuropatik. Efek anti-inflamasi dan *antinociceptive* dari thiamin juga dianalisis pada tikus dengan menggunakan granuloma yang disebabkan oleh implantasi kapas terkompresi dan edema yang diinduksi xylene di telinga tikus. Dari penelitian tersebut didapatkan bahwa thiamin terbukti dapat mencegah inflamasi baik yang berifat akut atau kronis yang diinduksi oleh xylene (Moallem et al., 2008). Efek antiinflamasi ini diduga dijelaskan setidaknya sebagian karena produksi sitokin pro-inflamasi seperti interleukin 6 (IL-6) dan tumor necrosis factor (TNF)-alpha yang lebih rendah (Menezes et al., 2017). Singkatnya, tiamin telah terbukti memiliki sifat antiinflamasi dan antinosiseptif pada nyeri nosiseptif dan neuropatik dengan efek yang bergantung pada PAP serta blokade voltage-gated sodium channels. Namun, mekanisme yang tepat antara interaksi thiamin atau metabolitnya berinteraksi dengan PAP pada tingkat molekuler masih harus dipelajari lebih jauh selain pada model tikus untuk memahami mekanisme yang mendasari efek antiinflamasi vitamin B1. [52-53]

Vitamin B6 (Piridoksin)

Vitamin B6 merupakan sekelompok senyawa piridin *2-methyl-3-hydroxy-5-hydroxymethyl* dengan aktivitas piridoksin, yang terdiri atas piridoksin (PN), piridoksamin (PM), dan piridoksal (PL) serta ester asam fosfatnya piridoksin 5′ -fosfat (PNP), piridoksamin 5′-fosfat (PMP), dan piridoksal 5′-fosfat (PLP) (Phillips, 2014). Vitamin ini bersifat larut dalam air, tahan panas dalam keadaan asam, tidak begitu stabil dalam larutan alkali dan tidak tahan cahaya, serta akan berkurang kandungannya pada suhu beku sebanyak 36-55%, dan berubah di dalam tubuh menjadi koenzim esensial untuk lebih dari 100 enzim dalam tubuh manusia. PLP dibutuhkan dalam metabolisme asam amino, metabolisme sel, karbohidrat, protein, serta pembentukan lemak neurotransmitter dan produksi asam nikotinat atau vitamin B3. Vitamin ini berperan sebagai kofaktor untuk enzim yang mengubah L-triptofan menjadi serotonin dan L-tirosin menjadi *norepinephrine* sehingga ıkan konversi antar asam amino dan sintesis hemoglobin untuk lhan sel darah merah (Parra, Stahl dan Hellmann, 2018). [55]

Optimized using
trial version
www.balesio.com

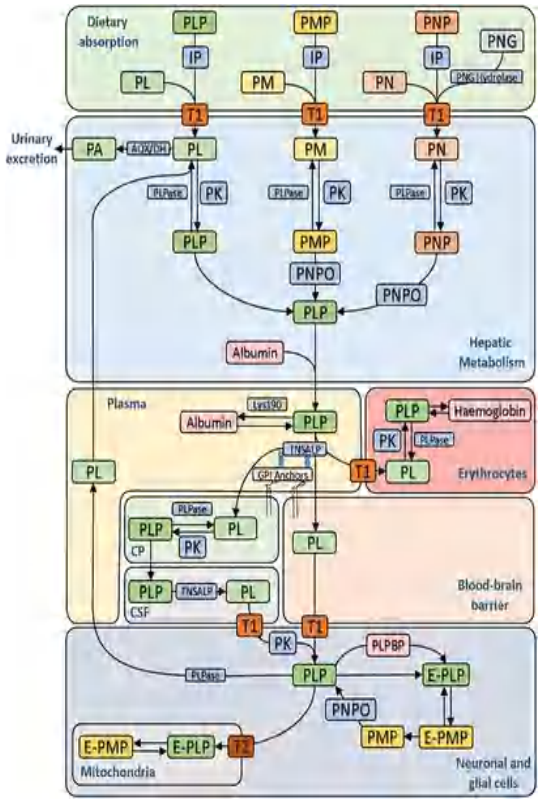


Gambar 5. Struktur kimia dari vitamin B6. (a,b): Pyridoxal (a) dan bentuk terfosforilasinya pyridoxal 5′-phosphate (b), (c,d): pyridoxamine (c) dan pyridoxamine 5′-phosphate (d), (e,f): pyridoxine (e) dan piridoksin 5′-fosfat (f) (Parra, Stahl dan Hellmann, 2018)

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 hepatik 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. Fosforilasis 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]

Optimized using
trial version
www.balesio.com



Gambar 6. Absorbsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi vitamin B6 (Wilson *et al.*, 2019)

Kebutuhan vitamin B6 harian yang direkomendasikan untuk kedua jenis kelamin berusia 14 hingga 70 tahun adalah 1,3 hingga 1,7 mg/hari. Pada wanita hamil, kebutuhannya bisa setinggi 2 mg/hari. Tingkat asupan piridoksin yang dapat ditoleransi adalah 80 mg/hari untuk usia 14-18 tahun, 100 mg/hari untuk usia 19-70 tahun dan 100 mg/hari untuk usia >70 tahun. Dengan nutrisi parenteral, kebutuhan piridoksin adalah 4-6 mg per hari. Dosis intravena adalah 100 mg dan dapat diulang tergantung penyakitnya. Pemberian intravena diberikan selama 5 menit sebagai injeksi intravena dan 30 menit sebagai infus.[77,78]

Mekanisme aksi B6 (piridoksin) pada nyeri diperankan dalam PLP yang bekerja sebagai koenzim dalam beberapa reaksi antara lain 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 neurotransmiter seperti serotonin, dopamin, norepinefrin, m gamma-aminobutirat (GABA). Efek mempromosikan sintesis ısmiter ini, bersama dengan mempromosikan sintesis mielin dan senyawa ainnya untuk serabut saraf, membuat piridoksin dianggap sebagai vitamin opik (Calderon-Ospina dan Nava-Mesa, 2020). [35]

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Terkait sifat antinosiseptif pridoksin, penelitian awal pada tikus telah menunjukkan bahwa piridoksin mampu menghambat nyeri nosiseptif somatogenik pada uji *hot-plate*, serta nyeri nosiseptif viseral pada *writhing test* dengan metode yang bergantung pada dosis (Zimmerman et al., 1990). Efek yang sama juga diuji dalam model nyeri neuropatik akibat kompresi dorsal root ganglion (DRG) atau ligasi saraf *sciatic* pada tikus (Wang et al., 2005). [58-59] Efek nosiseptif tersebut diduga terjadi akibat penyebaran impuls nyeri yang lebih rendah melalui penghambatan efek dua saluran kation yang diekspresikan dalam serabut saraf, yang dioperasikan oleh glutamat atau oleh ATP berdasarkan beberapa mekanisme antara lain:

1. Penurunan Stres Oksidatif.
   Piridoksin dan piridoksamin dipercayai mampu menurunkan peroksidasi lipid dan pembentukan hemoglobin glikosilasi dalam sel darah merah yang terpapar pada lingkungan yang kaya akan glukosa. Dengan demikian, vitamin B6 dapat menghambat produksi radikal oksigen, menghindari peroksidasi lipid, dan glikosilasi protein yang berhubungan dengan hiperglikemia (Jain dan Lim, 2001). Selain itu, dalam model praklinis monosit U937, tiga bentuk biologis vitamin B6 mampu mencegah sintesis radikal bebas yang berasal dari oksigen dan peroksidasi lipid yang dihasilkan oleh hidrogen peroksida (Kannan dan Jain, 2004). Keles et al., (2010) mengevaluasi peroksidasi lipid dan aktivitas radikal bebas dalam jaringan ginjal tikus yang kekurangan vitamin B6 di mana hasil menunjukkan bahwa tingkat aktivitas superoksida total dan non-enzimatik serta potensi antioksidan dalam jaringan ginjal tikus yang mengalami defisiensi vitamin B6 secara signifikan lebih rendah daripada tikus kontrol. Suplementasi vitamin B6 mampu meningkatkan aktivitas serum *paraoxonase* dan *arylesterase* yang diduga terkait dengan kemungkinan efek langsung dari vitamin ini terhadap enzim tersebut dengan kemampuannya untuk mengurangi stres oksidatif (Tas, Sarandol dan Dirican, 2014). Temuan ini menunjukkan bahwa vitamin B6 memiliki sifat antioksidan dan bisa memiliki peran penting menghindari kerusakan saraf yang berhubungan dengan neuropati diabetik, yang pada gilirannya dapat menyebabkan nyeri neuropatik (Mascolo dan Verni, 2020). [60-62]
2. Penurunan kadar glutamat intraseluler dan permukaan seluler saluran kalsium.
   Sensitisasi sentral merupakan mekanisme utama dalam nyeri kronis, odinia, dan hiperalgesia sekunder. Hal ini disebabkan oleh meningkatnya aktivitas terhadap rangsangan sensorik yang berbahaya atau tidak erbahaya karena hiperresponsivitas neuron yang terletak di sistem saraf ısat (SSP) (Pietrobon dan Moskowitz, 2013). Inflamasi perifer dan

Optimized using
trial version
www.balesio.com

stimulus nosiseptif secara terus menerus menyebabkan pelepasan neurotransmiter seperti substansi P dan glutamat yang lebih tinggi dari terminal sentral aferen primer di sumsum tulang belakang dan nukleus trigeminal. Substansi glutamat yang berlebihan dapat dianggap sebagai eksitotoksin, yang akan merangsang sel-sel otak secara berlebihan hingga membunuhnya atau merusaknya serta menyebabkan disfungsi mitokondria serta inflamasi pada saraf. Konsentrasi tinggi dari substani P dan glutamat juga menyebabkan keadaan hipereksitabilitas saraf yang dikenal sebagai sensitisasi sentral. Aktivasi reseptor N-methyl-D-aspartate (NMDA) postsinaptik untuk glutamat adalah proses penting untuk inisiasi dan pemeliharaan sensitisasi sentral. Dari model in vitro, telah diusulkan bahwa piridoksin dapat menurunkan tingkat glutamat intraseluler, menginduksi enzim glutamat dekarboksilase yang mengubah glutamat menjadi GABA yang merupakan *counter-regulatory* neurotransmitter glutamat, sehingga mengganggu salah satu mekanisme paling penting dari sensitisasi sentral (Huang, Su dan Wu, 2016). Sebuah studi oleh Yang et al. (2009) menunjukkan bahwa vitamin B6 menghambat pelepasan glutamat dari sinaptosom kortikal tikus melalui penekanan entri Ca2+ yang bergantung tegangan presinaptik dan aktivitas protein kinase C. Studi lain juga telah mendokumentasikan bahwa piridoksin menghambat pelepasan glutamat yang disebabkan oleh depolarisasi pada ujung saraf glutamatergik dari korteks serebral tikus (Yang dan Wang, 2009). Mekanisme ini tidak hanya mendukung efek kontrol sensitisasi sentral untuk vitamin B6 yang penting dalam manajemen nyeri tetapi juga kemungkinan efek neuroprotektif (Kennedy, 2016). [63-66]

3. Efek antagonis pada berbagai isoform reseptor P2X.
   Beberapa studi menunjukkan bahwa efek anti-inflamasi dan analgesik piridoksin mungkin dimediasi oleh reseptor P2X. Reseptor P2X merupakan reseptor yang terlibat dalam jalur transmisi saraf yang berbeda di sistem saraf pusat dan perifer dan baik dalam kondisi biologis maupun patologis (Burnstock, 2007). P2X dan bentuk homomeriknya $P2X_3$ dan heteromerik $P2X_{2/3}$ merupakan bagian dari kelompok membrane purigenik reseptor P2 dan terletak di neuron aferen primer DRG yang mengaktifkan efek nosiseptif. Antagonis $P2X_3$ dan $P2X_{2/3}$ memiliki kemampuan untuk melemahkan hiperalgesia termal dan alodinia mekanik setelah cedera penyempitan saraf secara kronis (Jarvis et al. 2002). Mikroglia akan aktifkan setelah terjadi cedera saraf perifer dan meningkatkan ekspresi $2X_4$. Mekanisme ini diperkirakan menyebabkan hipersensitivitas nyeri elalui pensinyalan mikroglia-neuronal. Gangguan gen $P2X_7$ pada tikus enyebabkan penurunan allodynia setelah cedera saraf. Hasil ini

Optimized using
trial version
www.balesio.com

menunjukkan bahwa reseptor P2X dapat ditargetkan untuk pengembangan terapi untuk mengobati hiperalgesia dan allodynia (Thériault et al., 2014). Vitamin B6 dan turunannya telah terbukti memiliki efek antagonis pada berbagai isoform reseptor P2X seperti $P2X_1$, $P2X_2$, dan $P2X_3$, sehingga menjelaskan sifat antinosiseptifnya, serta selektivitas pada sistem nyeri aferen dan pengurangan hipereksitabilitas sentral. Pyridoxal-5'-phosphate yang merupakan salah satu turunan dari vitamin B ditemukan memiliki kemampuan untuk menghambat reseptor $P2X_2$ dan $P2X_{2/3}$ secara efisien dengan dosis IC50 masing-masing sebanyak 7 dan 13 mol/L. Dengan demikian Pyridoxal-5'-phosphate dapat diklasifikasikan sebagai antagonis P2X (Thériault et al., 2014). [67-69]

Vitamin B6, sebagai kofaktor esensial dalam reaksi metabolisme homosistein, mengatur transformasi berbagai neurotransmiter seperti GABA, epinefrin, serotonin, dan melatonin yang terlibat dalam berbagai proses perilaku, termasuk tidur, belajar, memori, dan sensasi nyeri. Vitamin B6 dapat berinteraksi dengan reseptor intra-supraspinal, baik dengan opioid endogen yang dilepaskan secara tonik dan neurotransmitter penghambat non-opioid, seperti sistem serotonergik dan GABA (Alvarado dan Navarro, 2016). Pyridoxal 5-phosphate juga berpartisipasi dalam mengubah dopa menjadi dopamin dan memungkinkan glutamat berubah menjadi penghambat neurotransmitter GABA sehingga mencegah kerusakan terkait neurotoksisitas. Vitamin B6 dapat mengubah kadar glutamat intraseluler dan saluran kalsium pada permukaan sel sehingga menginduksi terjadinya penghambatan hiperalgesia (Aufiero *et al.*, 2004). [29,70]

Beberapa upaya telah dilakukan untuk menunjukkan efek analgesik dari vitamin B6 pada kelompok pasien yang berbeda, termasuk pasien dengan sindrom carpal tunnel, neuropati diabetik, nyeri punggung, depresi, dan sakit kepala migrain (Justo *et al.*, 2016). Selain itu, studi praklinis mendukung efek modulator nyeri dengan vitamin B6 pada tikus. Vitamin B6 secara parsial melemahkan thalamic yang menimbulkan pelepasan *nociceptive burst discharge* dan mengurangi allodynia mekanik pada tikus diabetes (Aufiero *et al.*, 2004). Selanjutnya, beberapa laporan menunjukkan efek anti-inflamasi dan anti-oksidan dari vitamin B6 dalam kondisi inflamasi. Suplementasi vitamin B6 telah menurunkan kadar serum IL-6 dan TNF-α pada pasien dengan rheumatoid arthritis dan telah terbukti menekan produksi IL-1β (Huang *et al.*, 2010). [71-72]

Pyridoxine memiliki efek ganda pada sel saraf, menjadi pelindung saraf di awah, tetapi neurotoksik pada konsentrasi yang lebih tinggi. Piridoksin kan aman dikonsumsi pada dosis 100 mg/hari atau kurang pada orang Sulit untuk dijelaskan mengapa hanya piridoksin dosis rendah efektif elemahkan sitotoksisitas yang diinduksi glutamat. Neuropati yang

Optimized using
trial version
www.balesio.com

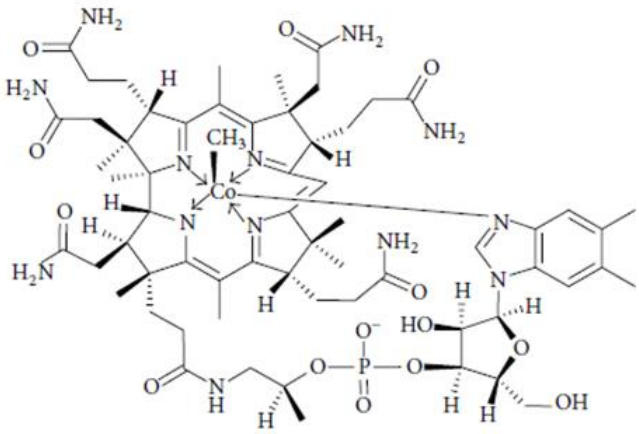
diinduksi oleh piridoksin dosis tinggi dapat diduga terjadi akibat respons desensitisasi dalam beberapa langkah jalur neuroprotektif (Bernstein, 1990). [73]

Salah satu penelitian menggunakan piridoksin untuk pengobatan fibromiallgia. Suplementasi vitamin B6 dianggap dapat memengaruhi neurobiologi nyeri dan memodifikasi ketidakseimbangan neurotransmitter menuju peningkatan ambang nyeri pada kondisi nyeri nosiplastik (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 nosiplastik 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). Pengunaan priridoksin 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 (Vrolijk 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). [35,71,74-76]

Vitamin B12 (Cobalamin)

Vitamin B12 atau cobalamin adalah senyawa yang kandungannya mirip porifirin, kobalt yang berpusat pada inti corrin (Gibson, 2005). Golongan ini termasuk analog yang mengandung kobalt yang terikat dengan kelompok metil (metilkobalamin), golongan *5'-deoxydenosyl* (adenosylkobalamin), golongan hydroxl (OH-) (hydroxokobalamin, golongan nitrito (nitritokobalamin), atau air (aquakobalamin). Dari beberapa senyawa kobalamin yang menunjukkan aktivitas vitamin B12 paling aktif adalah sianokobalamin dan hydroxykobalamin (O'Leary dan Samman, 2010). [79]

Optimized using
trial version
www.balesio.com

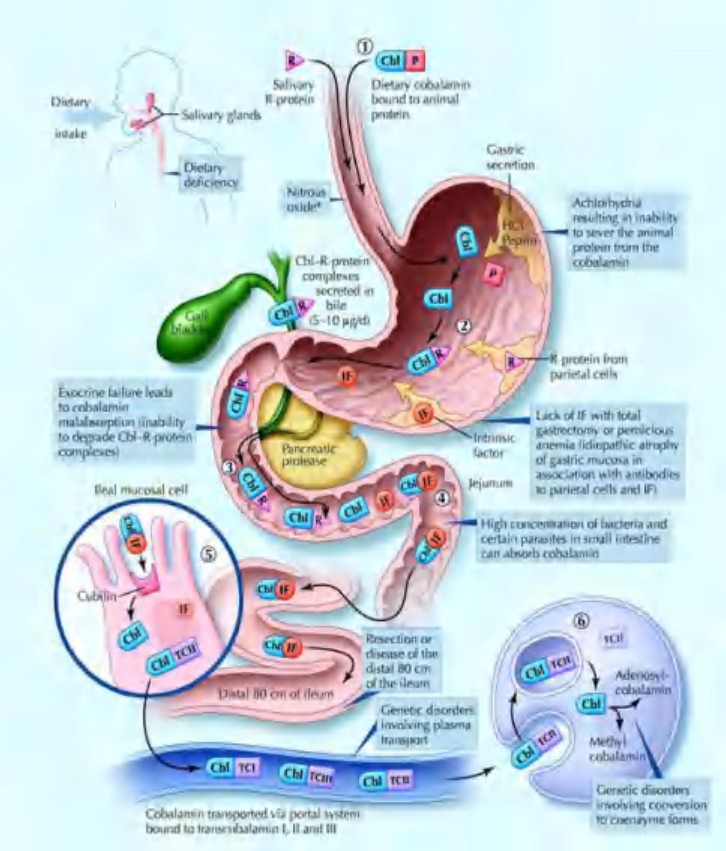


Gambar 7. Struktur kimia dari Metilkobalamin (O'Leary dan Samman, 2010)

Vitamin B12 terikat dengan protein dalam makanan dan tersedia untuk penyerapan setelah dipecah dari protein oleh asam klorida yang diproduksi oleh mukosa lambung. Kobalamin yang dilepaskan kemudian menempel pada protein R dan masuk ke duodenum di mana protein R dihilangkan dan kobalamin bebas berikatan dengan Faktor Intrinsik (IF). Kompleks IF-cobalamin diserap oleh ileum distal. Vitamin B12 memasuki sirkulasi sekitar 3-4 jam kemudian berikatan dengan TC (Gibson, 2005).

Diperkirakan kehilangan vitamin B12 setiap hari sebanding dengan simpanan tubuh dengan sekitar 0,1% diekskresikan per hari. Kelebihan vitamin B12 dalam sirkulasi, misalnya setelah injeksi, biasanya melebihi kapasitas pengikatan TC dan diekskresikan dalam urin (O'Leary dan Samman, 2010). [79]

Optimized using
trial version
www.balesio.com



Gambar 8. Metabolisme vitamin B12 (Andrès *et al.*, 2004)

Diketahui bahwa jumlah total vitamin B12 yang diserap meningkat dengan asupan vitamin B12 tetapi persentase penyerapannya menurun dengan meningkatnya dosis. Satu studi yang menggunakan suplemen vitamin B12 kristal melaporkan bahwa 50% dipertahankan pada dosis 1 µg, 20% pada dosis 5 µg dan 5% pada dosis 25 µg, menunjukkan kejenuhan mekanisme penyerapan (Andrès *et al.*, 2004). Kapasitas penyerapan dianggap pulih ke tingkat awal dalam waktu 4-6 jam memungkinkan penyerapan dosis berikutnya yang efisien. Sekitar 1% dari dosis besar vitamin B12 kristal yang ditemukan di beberapa suplemen (1.000µg), diserap melalui proses aksi massa, bahkan tanpa IF, menunjukkan vitamin B12 kristal dalam dosis tinggi dan vitamin B12 makanan diserap oleh mekanisme yang berbeda (O'Leary dan Samman, 2010). [79]

Tes Schilling adalah prosedur klasik untuk menilai penyerapan vitamin B12 karang jarang digunakan. Karena belum ada penggantian sejumlah tes harus digunakan untuk mendiagnosis penyebab kekurangan vitamin B12. mendiagnosis gastritis atrofi, penyebab umum malabsorpsi vitamin B12, gastroskopi atau serum gastrin dan kadar pepsinogen. Tes khusus untuk

Optimized using
trial version
www.balesio.com

anemia pernisiosa meliputi antibodi IF dan estimasi serum gastrin. MMA dan tHcy adalah penanda status vitamin B12 yang lebih baik, meskipun tidak sesuai untuk menguji absorpsi (Schneede dan Ueland, 2005). [80]

Mekanisme aksi B12 (cobalamin) pada nyeri ditemukan pada beberapa penelitian yang menujukkan bahwa vitamin B12 memiliki beberapa makenisme aksi yang melibatkan efek antinosiseptif pada proses degenerasi neuron dan sintesis myelin, termasuk pertumbuhan axonal dan diferensiasi sel schwann (Suzuki et al, 2017). Demikian pula, vitamin B12 juga berpartisipasi dengan metilasi DNA dan transkripsi gen yang berkontribusi terhadap peningkatan sistensis protein yang dibutuhkan untuk regenerasi neuron. Selain itu, vitamin B12 juga memiliki peran penting dalam replikasi sel selama sintesis purin dan pirimidin, dan pada upregulasi dari ekspresi faktor neurotropik *brain-derived.* Mekanisme aksi dari vitamin B12 melibatkan penurunan kerusakan serat saraf dengan menurunkan produk final glikosilasi protein, inhibisi dari protein diasilgliseror jalur kinase C (DAG-PKC) dan regulasi hexosamine dan jalur pentosa (Xu et al, 2016). [81,82]

a. Regenerasi saraf dan kecepatan konduksi

Bukti histologis dan morfologis dari pasien dengan neuropati diabetik, neuropati yang diinduksi akrilamida dan model hewan diabetes yang diinduksi streptozotocin, telah menunjukkan peningkatan fungsi saraf dan regenerasi mielin pada pemberian cyanocobalamin dosis tinggi untuk periode pengobatan yang diperpanjang (Okada et al, 2010). Secara khusus, vitamin B12 dapat menyebabkan regenerasi saraf yang rusak dengan memasukkan leusin ke dalam fraksi protein saraf siatik yang rusak. Selain itu, setelah pemberian vitamin B12 dosis tinggi, terjadi peningkatan yang signifikan dalam jumlah regenerasi serat motor dibuktikan pada cedera saraf skiatik dan model neuropati akrilamida, dan terjadi peningkatan kepadatan saraf di permukaan otot betis, bila dikombinasikan dengan L-methylfolate dan pyridoxine 5-fosfat (Zhang et al, 2013). [83,84]

Faktor pertumbuhan epitelial melibatkan pensinyalan vitamin B12 pada CNS tikus, menunjukkan bahwa berkurangnya faktor neurotropik, yang berhubungan dengan defisiensi kobalamin, bertanggung jawab terhadap perkembangan neuropati neurodegenatif sentral (edema interstisial dan intramyelinik pada *white matter* dari sumsum tulang belakang) (Scalabrino et al, 2000). Vitamin B12 juga memiliki kemampuan untuk meningkatkan kecepatan konduksi saraf sensori dan motorik, menghasilakn peningkatan proses degenasi dari
[illegible]i. Sebagai tambahan, B12 meningkatkan *Brain-Derived Neurotophic*
BDNF) dan meningkatkan kecepatan konduksi saraf, yang mungkin
inkan bagian dari proses regenerasi (Sun *et al.*, 2012). [85]

si mediator inflamasi

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Pengurangan fase inflamasi yang dimediasi COX telah dilaporkan pada tikus yang dengan administrasi B12, membuktikan adanya peran pnghambatan baik dari pusat maupun perifer yang berhubungan dengan enzim ini. Efek cyanocobalamin sebagai antiinflamasi dan antinosiseptif yang dievaluasi pada nyeri akut dan kronis, dinilai dengan tes hot-plate dan writhing, serta edema telinga yang diinduksi xylene dan diinduksi pelet kapas granuloma, menunjukkan penghambatan nyeri tergantung dosis dan pengurangan pembentukan granuloma. Dengan hasil ini, para peneliti menyarankan prostaglandin (PGE2 dan PGF2) dan COX, histamin dan/atau leukotrien mungkin memainkan peran penting sebagai mediator nosiseptif dihambat oleh B12, selain hubungannya dengan pusat aktivitas penghambatan serotonergik (Hosseinzadeh *et al.*, 2012). [86]

Studi yang menggunakan hewan coba untuk mengeksplorasi efek langsung vitamin B12 pada enzim COX masih kurang. Mengenai efek nyeri neuropatik dan inflamasi, studi eksperimental prospektif dilakukan pada tikus oleh Imtiaz dkk. mengevaluasi kemanjuran dari vitamin B12 dan asam folat dalam mengurangi rasa nyeri akibat inflamasi dan neuritropik . Dengan melakukan tes formalin dan tail flick, hasilnya menunjukkan bahwa pemberian suplemen ini memiliki dampak positif pada pengurangan nyeri neuropatik dan secara signifikan menurunkan nyeri inflamasi (Imtiaz et al, 2016). Efek anti inflamasi ini kemungkinan akibat dari produksi rendah dari (TNF-α), IL-6 dan IL-8, protein C-reaktif, radikal bebas dan/atau faktor nuklir κB (NF-κB). Selain itu, pada penelitian tikus kolitis yang diinduksi oleh dextran sodium sulfat menunjukkan bahwa diet *methyl-deficient* (tidak termasuk vitamin B12, folat, dan kolin) menyebabkan upregulasi COX2 yang signifikan di usus setelah paparan dekstran natrium sulfat. Mungkin saja vitamin B12 mungkin menjadi salah satu faktor yang membantu menjaga kadar COX2 (Chen *et al.*, 2011). [87]

Beberapa bukti lain menunjukkan mekanisme yang melibatkan enzim COX dan vitamin B12. Nyeri orofasial yang diinduksi dengan menyuntikkan formalin ke dalam bibir atas tikus menyebabkan 2 fase nyeri yang berbeda, dimana fase kedua dimediasi oleh enzim COX. obat anti-inflamasi nonsteroid (NSAID), yang bekerja dengan menghambat enzim COX, terbukti mengurangi fase nyeri orofasial yang kedua setelah injeksi formalin. Menariknya, vitamin B12 juga ampuh mengurangi fase kedua nyeri orofasial yang diinduksi formalin, menunjukkan interaksi serupa dengan sistem enzim COX (Padi, Naidu dan Kulkarni, 2006). Penelitian lain menilai khasiat pemberian IP methylcobalamin dalam pengobatan allodynia yang diinduksi vincristine dan hiperalgesia termal pada tikus. Hasilnya ‹kan bahwa vitamin ini menghambat jalur NADPH oksidase dan NF-kB , mencegah kelebihan produksi TNF- α dan juga meningkatkan ekspresi

Optimized using
trial version
www.balesio.com

IL-10 di *dorsal root*, yang dapat mengatur beberapa mediator pro-inflamasi (Imtiaz et al, 2016). [88,89]

c. Rangsangan saraf dan natrium dalam neuron DRG

Dalam kompresi kronis DRG pada tikus, ditemukan penghambatan pelepasan ektopik spontan dari dorsal root yang terkait dengan cyanocobalamin. *Ectopic spontaneus discharges* cenderung dapat memilai nyeri spontan, hiperalgesia, dan allodinia. Disarankan bahwa akson dengan arbor terminal yang terluka dapat menyebabkan pelepasan spontan abnormal. Efek inhibisi dari vitamin B12 pada aktivasi oksidase NADPH dan regulasi hilir jalur NFκB dapat berkontribusi untuk modulasi anti-inflamasi dan sitokin proinflamasi di DRG spinal (Chaplan et al, 2003). Potensiasi efek antiallodynic dan analgesik dari rangsangan nyeri perifer juga mungkin terkait dengan penghambatan hiperpolarisasi arus kationik yang diaktifkan dan hipereksitabilitas neuron DGR yang cedera. Kemungkinan efek anti nyeri dari vitamin ini juga akibat modulasi HCN1 dan Saluran HCN2 dari DRG. Hasil ini menyimpulkan bahwa metilkobalamin memiliki efek anti-allodinia dengan menghambat sinyal nyeri perifer (Zhang *et al.*, 2013). [84]

Mekanisme pereda nyeri potensial tambahan yang melibatkan neurotransmiter pada manusia telah diusulkan untuk vitamin B12. Studi menggunakan kombinasi vitamin B1, B6, dan B12 dihipotesiskan untuk meningkatkan produksi atau mempotensiasi respon penghambatan nyeri noradrenalin dan 5-hidroksitriptamin. Bukti menunjukkan bahwa homosistein menurunkan sintesis neurotransmitter, dan didokumentasikan dengan baik bahwa vitamin B menurunkan homosistein (Bottiglieri *et al.*, 2000). Penurunan homosistein dengan vitamin B dapat memulihkan produksi neurotransmitter pada individu dengan homosistein tinggi, yang dapat berkontribusi pada pengurangan rasa sakit yang dimoderasi neurotransmitter (Buesing *et al.*, 2019). [90,91]

Terdapat juga juga data yang menunjukkan bahwa vitamin B12 mungkin berfungsi melalui interaksi dengan reseptor capsaicin (TRPV1). TRPV1 adalah reseptor yang terlibat dalam pemprosesan nyeri, menanggapi panas, asam, dan capsaicin - senyawa yang memberi rasa pedas pada cabai – dengan masuknya ion positif ke dalam sel, yang menghasilkan sensasi nyeri terbakar. Vitamin B12 tampaknya mengurangi efek TRPV1, mengurangi sinyal rasa sakit. Pada penelitian dengan tikus, hiperalgesia panas dikurangi dengan vitamin B12 melalui mekanisme reduksi influks TRPV1 (Kopruszinski *et al.*, 2015). [92]

itamin B12 tampaknya memiliki efek sinergis bila dikombinasikan dengan ık nyeri. Pada tikus, pemberian vitamin B12 dan morfin mengakibatkan n yang signifikan dari toleransi terhadap morfin. Selain itu, B12 terbukti ıgi ketergantungan morfin. Kombinasi vitamin-vitamin B (Vitamin B1,

Optimized using
trial version
www.balesio.com

B6, dan B12) menunjukkan manfaat yang sama signifikan jika diberikan dengan morfin, dan dianggap mengurangi rasa sakit lebih dari morfin sendiri. Satu studi menunjukkan penurunan toleransi untuk morfin dengan kombinasi vitamin B (Zhang *et al.*, 2013; Buesing *et al.*, 2019). [84,91]

Dalam suatu studi acak, 2 mg hidroksikobalamin oral 3 kali per hari dibandingkan dengan 2 mg hidroksikobalamin dengan nukleotida tambahan (5 mg CMP dan 3 mg UTP) 3 kali sehari diberikan pada pasien dengan neuralgia kompresif. Dari hasil didapatkan, hidroksikobalamin dosis tinggi menyebabkan penurunan skor nyeri sebesar 30,5 poin (60%) seperti yang dinilai pada skala analog visual dan penurunan 35,2 poin (69%) ketika dikombinasikan dengan nukleotida tambahan (Goldberg *et al.*, 2017). [93]

Percobaan perbandingan lain mengeksplorasi pemberian vitamin B12 dibandingkan dengan vitamin B12 dengan akupunktur untuk Neuralgia perifer yang diinduksi kemoterapi pada pasien multipel myeloma. Pasien diberikan suntikan methylcobalamin 500 µg setiap hari untuk total 10 suntikan diikuti dengan methylcobalamin oral 500 µg 3 kali sehari selama 2 bulan dengan atau tanpa pengobatan akupunktur. Pada pasien yang menerima methylcobalamin saja, nyeri skor telah menurun secara signifikan sebesar 23% pada akhir perlakuan (Han *et al.*, 2017). [94]

Studi lain mendukung methylcobalamin sebagai pengobatan untuk herpes neuralgia. Dalam percobaan kontrol acak, pasien dengan neuralgia herpes menerima injeksi 500 µg methylcobalamin atau lidocaine secara subkutan di 4 lokasi terpisah pada bagian dermatom yang terkena atau methylcobalamin oral 500 µg 3 kali sehari. Sedangkan lidocaine dan methylcobalamin oral memiliki efek kecil tapi signifikan pada rasa sakit, suntikan harian vitamin B12 mengurangi rasa sakit hingga setengah atau lebih pada 60% subjek. Dalam studi tambahan oleh penulis yang sama, suntikan B12 dikombinasikan dengan lidokain atau vitamin B1 digunakan untuk gatal herpes dan neuralgia, kedua penelitian menunjukkan manfaat yang signifikan secara klinis (Xǔ *et al.*, 2016). [82]

Dalam studi acak lainnya, injeksi vitamin B12 yaitu 1000 µg cyanocobalamin (dengan sejumlah kecil fosfolipid) diberikan intramuskular sekali sehari selama 2 minggu pada pasien dengan *low back pain*. Hasilnya baik kelompok yang mendapatkan injeksi vitamin B12 maupun suntikan placebo menghasilkan pengurangan rasa sakit; namun, pengobatan aktif vitamin B12 secara signifikan
k, dengan skor nyeri menurun sebesar 87%. Pada kuesioner disabilitas,
a kelompok vitamin B12 menurun signifikan sebesar 82%. Dari data,
balamin, yang umumnya dianggap salah satu dari lebih bentuk pengobatan

Optimized using
trial version
www.balesio.com

inferior vitamin B12, tampaknya memberikan bantuan yang cukup cepat dari *low back pain* kronis (Geller *et al.*, 2016). [95]

Tabel 2.

Recommended dietary allowances (RDA) for non-pregnant women and estimated average requirements (EAR), RDA, and tolerable upper intake level (UL) for pregnant women. Adapted from Medeiros et al. [63], Kominiarek et al. [17], and Allen [27]. [97]

Nutrient	RDA, Adult Non-Pregnant Women	EAR, Pregnancy	RDA, Pregnancy	UL, Pregnancy	Justifications
Vitamin A (µg/day)	700	550	770	3000	Regulation of genome expression and in cell differentiation
Vitamin D (µg/day)	15	10	15	100	Mineralization of the fetal skeleton and decreased risk of hypocalcemia accidents and symptomatic osteomalacia
Vitamin E (mg/day)	15	12	15	1000	–
Vitamin K (µg/day)	90	–	90	none	–
Vitamin B1 (mg/day)	1.1	1.2	1.4	none	–
Vitamin B2 (mg/day)	1.1	1.2	1.4	none	–
Vitamin B3 (mg/day)	14	14	18	35	–
Vitamin B6 (mg/day)	1.3	1.6	1.9	100	Relieve nausea in early pregnancy
Vitamin B9 (µg/day)	400	520	600	1000	Decreases the risk of spina bifida and other neural tube defects
Vitamin B12 (mg/day)	2.4	2.2	2.6	none	–
Vitamin C (mg/day)	75	70	85	2000	–
Calcium (mg/day)	1000	800	1000	2500	Mineralization of the fetal skeleton Prevents pre-eclampsia
Iodine (µg/day)	150	160	220	1100	Maintenance of thyroid homeostasis
Iron (mg/day)	18	22	27	45	Decreases the risk of having a low birth weight or a premature baby
Magnesium (mg/day)	320	290	350	350	Involvement in the occurrence of hypertensive disorders, gestational diabetes mellitus, preterm labor, or intrauterine growth retardation

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Gambar. 9

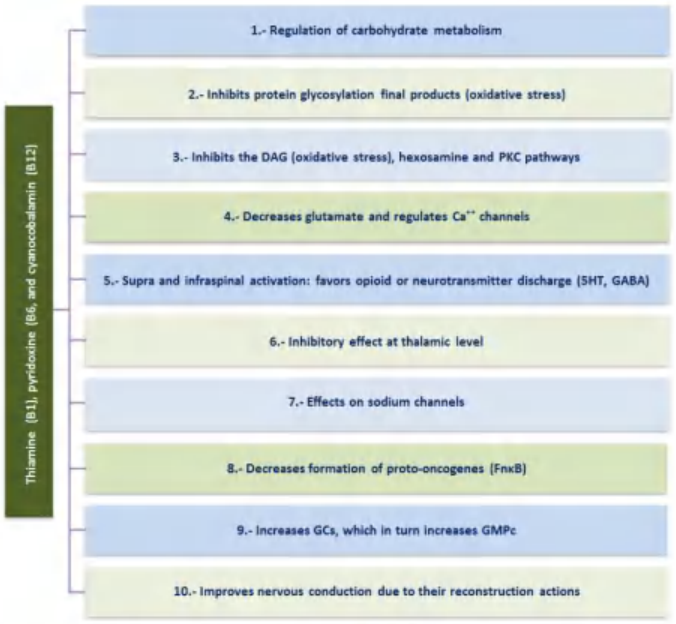
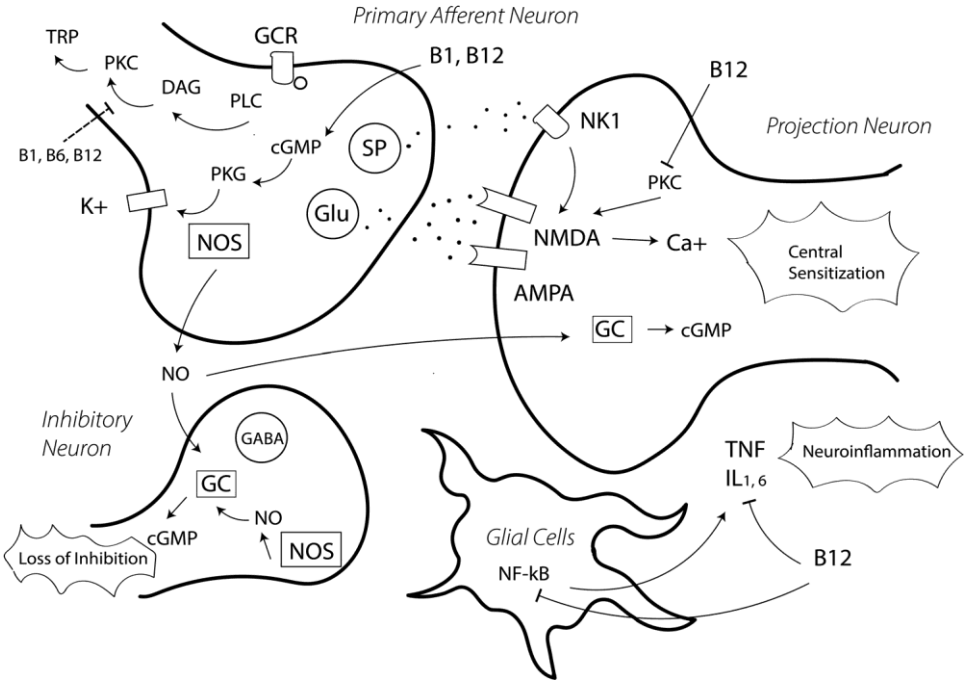


Figure 6. Physiologic effects summary of complex B vitamins on pain treatment

DAG: diacylglycerol, PKC: protein kinase, 5HT: serotonine, GABA: gamma aminobutyric acid, FNκB: nuclear factor kappa-Beta GCs: soluble guanylate cyclase, GMPc: cyclic GMP.

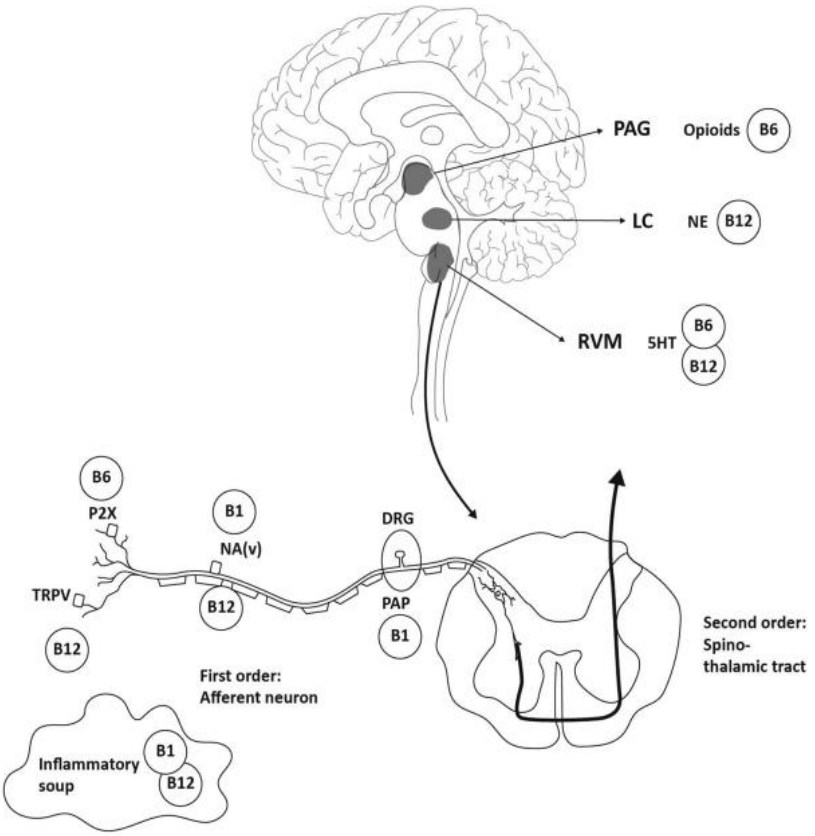
29



Gambar 10. Skema ini merupakan model yang masuk akal tentang mekanisme aksi intraseluler di jalur nosiseptif. Sinapsis pertama antara neuron aferen primer dan sel orde kedua oyeksi), serta kontrol penghambatan dari interneuron GABAergik di sumsum tulang itampilkan. Tiamin dan cobalamin dapat menurunkan rangsangan melalui GMPc-PKC- neuron aferen nosiseptif. Mekanisme ini dapat mengurangi kemungkinan sensitisasi lah cedera jaringan atau saraf. Cobalamin juga terlibat dalam modulasi peradangan saraf

Optimized using
trial version
www.balesio.com

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. Singkatan: reseptor asam -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolproprionat (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). Dikutip dari : Hurtado AM, dkk.[4]



Gambar 11. Ringkasan mekanisme antinosiseptif utama vitamin B1, B6 dan B12 dalam sistem saraf. Ilustrasi menunjukkan neuron orde pertama (nociceptive primary afferent), transmisi ke neuron orde kedua (terletak di kornu posterior medula spinalis), dan sistem modulasi nyeri desendens dari inti batang otak (PAG, LC dan RVM) ke sumsum tulang belakang. Efek antinociceptive vitamin B disajikan pada setiap tingkat jalur itu di mana ia dapat mengurangi mekanisme transmisi nosiseptif, sementara itu meningkatkan aktivitas sistem nyeri modulasi menurun melalui beberapa sistem neurotransmitter. Singkatan: saluran natrium voltagegated (NAv); lokus coeruleus (LC); ganglion akar dorsal (DRG); fosfatase asam prostat (PAP); norepinefrin (NE); medula ventromedial rostral (RVM); abu-abu periaqueductal (PAG); saluran kation potensial reseptor transien V1 (TRPV1), rinergik bergantung ATP tipe P2X (P2X); serotonin (5HT). Dikutip dari: Hurtado AM,

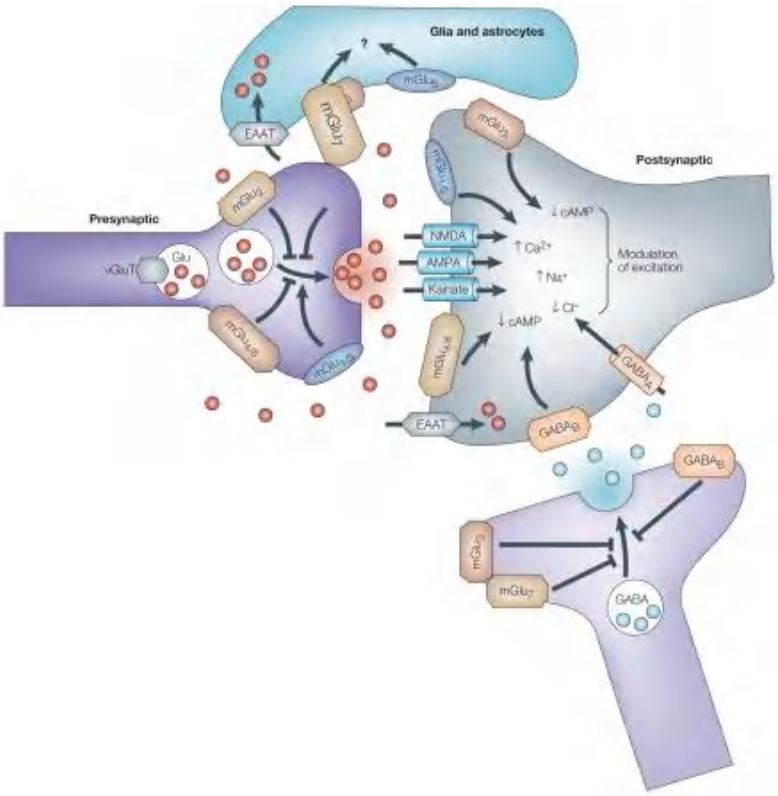
Optimized using
trial version
www.balesio.com

2.4 Efek pemberian vitamin B1, B6 dan B12 terhadap kadar Glutamat

Glutamat adalah neurotransmitter rangsang utama dalam sistem saraf. Jalur glutamat terkait dengan banyak jalur neurotransmitter lainnya, dan reseptor glutamat ditemukan di seluruh otak dan sumsum tulang belakang di neuron dan glia. Sebagai asam amino dan neurotransmitter, glutamat memiliki beragam fungsi fisiologis normal. Mempertimbangkan hal ini, adalah bahwa kejutan untuk menemukan glutamat memiliki efek rangsang pada sel-sel saraf, dan hal itu dapat merangsang untuk kematian sel-sel dalam proses yang sekarang disebut sebagai "excitotoxicity". Efek ini disebabkan reseptor glutamat hadir di permukaan sel-sel otak. Sistem penyerapan yang kuat (transporter glutamat) mencegah aktivasi berlebihan reseptor ini dengan terus mengeluarkan glutamat dari cairan ekstraseluler di otak. Selanjutnya, penghalang darah-otak melindungi otak dari glutamat dalam darah. Konsentrasi glutamat tertinggi ditemukan di vesikel sinaptik di terminal saraf dari mana ia dapat dilepaskan oleh eksositosis. Faktanya, glutamat adalah neurotransmitter rangsang utama dalam sistem saraf pusat mamalia. Akibatnya, disfungsi glutamat memiliki efek mendalam baik pada penyakit maupun cedera.[39,40]

Setidaknya 30 protein pada, atau dekat, kontrol sinaps glutamat atau memodulasi rangsangan neuronal, kata Darryle Schoepp, wakil presiden senior ilmu saraf di Merck. Protein ini adalah reseptor terikat membran atau protein transporter. Mereka secara strategis terletak pada beberapa jenis sel yang berkumpul pada sinaps glutamat: neuron pra dan pasca-sinaptik, astrosit (sejenis sel glial), dan neuron penghambat terdekat yang menggunakan asam γ-Aminobutyric (GABA). GABA adalah neurotransmitter penghambat utama di otak, dan perbedaan utama antara glutamat dan GABA adalah bahwa yang terakhir disintesis dari yang pertama oleh enzim L-glutamic acid decarboxylase. Schoepp mengatakan fakta bahwa neuron GABA dan neuron glutamat dibedakan oleh enzim tunggal ini bisa menjadi cara yang efisien, dalam istilah evolusi, untuk mengontrol rangsangan dalam sistem saraf.[39,41]

Optimized using
trial version
www.balesio.com



Gambar 12. Ilustrasi sinaps hipotetis yang menunjukkan lokalisasi dan fungsi reseptor dan transporter glutamatergic. Dikutip dari Swanson et al., 2005.[41]

Konsentrasi glutamat dalam ruang ekstraseluler rendah dan dikontrol ketat oleh sejumlah besar mekanisme di sinaps. Gangguan pada sistem pengaturan ini dapat memiliki efek merusak seperti pelepasan glutamat yang berlebihan, yang dapat menyebabkan hipereksitabilitas pada neuron pasca-sinaptik ke titik eksitotoksisitas dan kematian sel (sitotoksisitas). Eksitotoksisitas yang diinduksi glutamat, terutama di hippocampus, telah dikaitkan dengan penurunan regenerasi neuronal dan percabangan dendritik, yang menyebabkan gangguan pembelajaran spasial. Gangguan penyerapan glutamat dari sinaps telah dikaitkan dengan berkurangnya sensitivitas terhadap penghargaan, gejala depresi. Untuk alasan ini dan lainnya, neurotransmitter signifikansi fungsional glutamat harus diatur secara ketat.[39,40]

Reseptor glutamat banyak dan sangat kompleks; Lebih dari 20 reseptor glutamat telah diidentifikasi dalam sistem saraf pusat mamalia. Mereka jatuh ke dalam dua kategori utama, ionotropik (tegangan sensitif) dan metabotropic (ligan sensitif). Setiap reseptor ionotropik atau metabotropik memiliki tiga jenis, [illegible]g pada spesifisitas pengikatan, permeabilitas ion, sifat konduktansi, dan [illegible]nnya. Setiap jenis memiliki beberapa subtipe. Reseptor ionotropik bekerja [illegible]ı, setelah dibuka, dapat menghasilkan perubahan besar dalam aliran arus [illegible]ika perbedaan tegangan melintasi membran kecil. Setelah glutamat, [illegible]igan, berikatan dengan reseptor ionotropik, saluran reseptor mengalami

Optimized using
trial version
www.balesio.com

perubahan konformasi untuk memungkinkan masuknya natrium ekstraseluler segera di antara ion lain dan penghilangan ion kalium. Ini memicu depolarisasi membran dalam sel pasca-sinaptik yang cukup untuk menginduksi transmisi sinyal.[39]

Regulasi ketat konsentrasi glutamat ekstraseluler pada sinaps dan di lokasi ekstra-sinaptik sangat penting untuk transmisi sinaptik normal dan untuk mencegah eksitotoksisitas. Transporter glutamat mengatur konsentrasi glutamat dan terletak pada neuron pra dan pasca sinaptik serta pada astrosit sekitarnya, sejenis sel glial. Lima transporter asam amino rangsang (EAATs), sebelumnya dikenal sebagai transporter glutamat, telah dikloning: EAAT-1 hingga EAAT-5, dengan EAAT-2 diekspresikan terutama pada sel-sel di daerah otak yang kaya glutamate. Sudah diterima secara luas bahwa transporter glutamat pada sel glial terutama bertanggung jawab untuk mempertahankan konsentrasi glutamat ekstraseluler. Namun, kehadiran transporter pada beberapa jenis sel menunjukkan tingkat kerja sama yang tinggi.[39]

Astrosit di otak membentuk jaringan yang terkait erat dengan neuron. Mereka menanggapi aktivitas neuronal dan glutamat sintetis dilepaskan dengan meningkatkan konsentrasi kalsium intraseluler ([Ca2 +] i), yang bisa mewakili awal back-signaling ke neuron. Di sini ditunjukkan bahwa koaktivasi reseptor glutamat AMPA / kainate dan metabotropic (mGluRs) pada astrosit merangsang sel-sel ini untuk melepaskan glutamat melalui proses tergantung Ca2 + yang dimediasi oleh prostaglandin. Penghambatan farmakologis sintesis prostaglandin mencegah pelepasan glutamat, sedangkan aplikasi prostaglandin (khususnya PGE2) meniru dan menghalangi aksi pelepasan agonis GluR. PGE2 mempromosikan pelepasan glutamat yang bergantung pada Ca2+ dari astrosit berbudaya dan juga dari irisan otak akut dalam kondisi yang menekan pelepasan eksositosis neuronal. Ketika diterapkan pada daerah hippocampal CA1, PGE2 menginduksi peningkatan [Ca2 +] i baik dalam astrosit dan neuron. Peningkatan neuron [Ca2+]i dimediasi oleh glutamat yang dilepaskan dari astrosit, karena dihapuskan oleh antagonis GluR. Hasil kami mengungkapkan jalur baru pelepasan pemancar yang diatur dari astrosit dan menguraikan keberadaan cross-talk glutamatergik terintegrasi antara neuron dan astrosit in situ yang mungkin memainkan peran penting dalam plastisitas sinaptik dan neurotoksisitas.[42]

Pada penelitian yang dilakukan oleh Moh. Saiful Ardhi dkk dengan penelitian model tikus didapatkan hasil pemeriksaan serum glutamat pada hari ke 7 menunjukkan pelepasan glutamat dalam serum darah pada oklusi arteri unilateral roke iskemik. Hasil pemeriksaan serum kadar glutamat menunjukkan lompok P3 yang mendapat dosis Tiamin 400mg/kg, mengalami pengaruh nifikan dalam serum Glutamat dibandingkan dengan kontrol (K), ‹ yang diberi Tiamin 100 mg/kgBB (P1), dan 200 mg/hari (P2). Pemberian

Optimized using
trial version
www.balesio.com

tiamin dengan dosis 100mg/kg memberikan penurunan kadar glutamat serum dibandingkan dengan kontrol, tetapi tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Pemberian tiamin dengan dosis 200/kg dan 400mg/kg memberikan penurunan kadar glutamat serum dan menunjukkan perbedaan yang signifikan. Vitamin B6 juga dapat dikaitkan dengan peran neuroprotektif yang tampaknya terutama terkait dengan kemampuannya untuk mengatur sistem glutamatergik dan dengan demikian kadar GABA dan glutamat. Sebuah hasil penelitian menunjukkan bahwa vitamin B12 memberi efek penurunan aktivasi protein kinase C, yang kemudian mengurangi Ca2 + masuk melalui tegangan-tergantung N- dan P/Q-jenis Ca2 + saluran menyebabkan penurunan rilis glutamat. Pada sebuah penelitian yang bertujuan mengetahui pengaruh pemberian vitamin B6 terhadap kadar prostaglandin dan intensitas nyeri pada dismenore primer menunjukkan bahwa vitamin B6 menurunkan kadar prostaglandin dan nyeri sehingga vitamin B6 dapat dipertimbangkan menjadi salah satu pengobatan dismenore primer.[30,43–45]

Angiogenesis adalah salah satu proses terpenting selama penyembuhan luka, regenerasi jaringan, dan pertumbuhan tumor. Vitamin adalah salah satu mikronutrien yang paling penting, yang memainkan peran besar dalam banyak reaksi biokimia di dalam sel dan jalur sel yang mempengaruhi berbagai fungsi seluler. Vitamin B1, Tiamin, mensimulasikan angiogenesis dengan menginduksi proliferasi sel progenitor endotel manusia dan menghambat apoptosis melalui potensiasi yang dimediasi PKB / Akt. Vitamin B6 menghambat angiogenesis dengan menghambat pertumbuhan pembuluh darah mikro dan menekan proliferasi sel endotel. Vitamin B12, Cobalamin, bertindak sebagai zat pro-angiogenik dengan menginduksi produksi NO, prostaglandin E1, dan prostasiklin yang mengarah ke angiogenesis. Selanjutnya, vitamin B12 mengurangi kadar homosistein dalam plasma, yang merupakan agen anti-angiogenesis yang signifikan.[5]

Pada penelitian yang dilakukan oleh *Kun-Long Hung et a.,2009* yaitu efek sianokobalamin (vitamin B12) pada pelepasan glutamat di terminal saraf terisolasi (sinaptosom) yang dibuat dari korteks prefrontal tikus. Tujuan utama dari penelitian ini adalah untuk mendapatkan pengetahuan yang lebih baik tentang mekanisme yang bertanggung jawab atas efek neuroprotektif vitamin B12 pada sitotoksisitas yang diinduksi glutamat. Dengan menggunakan persiapan terminal saraf dari korteks serebral tikus dan dengan memeriksa pelepasan glutamat, penelitian ini memberikan temuan baru bahwa cyanocobalamin, vitamin B12, berpotensi menghambat pelepasan glutamat yang ditimbulkan oleh 4-aminopyridine.

[ekanisme kerja cyanocobalamin dalam penghambatan pelepasan
ɛ. Di mana cyanocobalamin bertindak dalam menghambat pelepasan
dari ujung saraf serebrokortikal. Di terminal saraf, glutamat yang
n yang ditimbulkan oleh 4-aminopyridine terdiri dari dua komponen.

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Komponen yang bergantung pada Ca2+ yang relevan secara fisiologis diproduksi oleh eksositosis vesikel sinaptik yang mengandung glutamat. Kedua, komponen bebas Ca2+ dapat dikaitkan dengan pembalikan transporter glutamat (Nicholls et al., 1987). Penelitian ini menemukan bahwa cyanocobalamin gagal menghasilkan penghambatan yang signifikan dari pelepasan glutamat yang ditimbulkan oleh 4-aminopyridine di hadapan media bebas Ca2+ yang mengandung BAPTA-AM (pelepasan independen Ca2+). Selain itu, efek penghambatan cyanocobalamin pada pelepasan glutamat yang ditimbulkan oleh 4-aminopyridine secara efektif dihapuskan oleh bafilomycin A1, yang menghabiskan kandungan glutamat dari vesikel sinaptik, bukan oleh penghambat transporter glutamat L-trans-PDC dan DL-TBOA. Oleh karena itu, hasil ini menunjukkan bahwa cyanocobalamin mempengaruhi kumpulan fisiologis pelepasan glutamat tanpa secara signifikan mempengaruhi penghabisan sitosolik glutamat Ca2+-independen melalui pembalikan transporter glutamat membran plasma terminal saraf.

Dengan menggunakan Fura-2, penelitian ini telah menunjukkan di sini bahwa peningkatan [Ca2+]c yang diinduksi 4-aminopyridine dilemahkan oleh cyanocobalamin menunjukkan bahwa vitamin B12 mungkin menghambat pelepasan glutamat dengan mengurangi masuknya Ca2+ yang bergantung pada voltase presinaptik. Konsisten dengan hipotesis ini, penelitian ini menemukan bahwa ω-conotoxin MVIIC, penghambat spektrum luas saluran Ca2+ tipe N- dan P/Q, sebagian besar melemahkan efek penghambatan cyanocobalamin pada pelepasan glutamat yang ditimbulkan oleh 4-aminopyridine, tetapi dantrolene, penghambat pelepasan Ca2+ intraseluler, tidak berpengaruh. Data ini mendukung penghambatan pelepasan glutamat oleh cyanocobalamin disebabkan penurunan masuknya Ca2+ melalui saluran Ca2+ tipe N- dan P/Q yang digabungkan dengan eksositosis glutamat di terminal saraf. Supresi gabungan aktivitas saluran Ca2+ tipe N- dan P/Q, bagaimanapun, tidak dapat sepenuhnya memblokir aksi cyanocobalamin pada pelepasan glutamat yang ditimbulkan oleh 4-aminopyridine (sekitar 11% inhibisi tetap ada); dengan demikian, penelitian ini tidak dapat mengesampingkan kemungkinan bahwa jenis saluran Ca2+ lain yang tidak dikenal atau jalur presinaptik lainnya mungkin terlibat dalam aksi cyanocobalamin.

Di sisi lain, penghambatan saluran Na+ atau aktivasi saluran K+ diketahui menstabilkan rangsangan membran dan akibatnya menyebabkan penurunan masuknya Ca2+ dan pelepasan neurotransmitter (Rehm dan Tempel, 1991; Li et al., 1993; Pongs et al.,1999). Sementara efek penghambatan cyanocobalamin yang diamati pada 4-aminopyridine membangkitkan masuknya Ca2+ dan pelepasan dapat terjadi dengan pengurangan rangsangan terminal saraf, ini /a tidak mungkin untuk dua pengamatan berikut. Pertama, tidak ada efek ı dari cyanocobalamin pada potensi membran plasma sinaptosomal, yang menggunakan pewarna peka-potensial membran DiSC3(5), diamati baik

Optimized using
trial version
www.balesio.com

dalam kondisi istirahat atau pada depolarisasi dengan 4-aminopyridine. Kedua, pelepasan glutamat yang ditimbulkan oleh 4-aminopiridin dan KCl dihambat oleh sianokobalamin. Hal ini menunjukkan bahwa penghambatan langsung eksositosis ditambah fungsi saluran Ca2+ yang bergantung tegangan tampaknya terlibat dalam aksi cyanocobalamin, karena pelepasan glutamat yang ditimbulkan oleh 4-aminopyridine melibatkan aksi saluran Na+ dan Ca2+, 15 mM pelepasan KCl eksternal yang ditimbulkan hanya melibatkan saluran Ca2+ (Barrie et al., 1991; Nicholls, 1998). Hasil ini, ditambah dengan temuan yang disebutkan di atas bahwa cyanocobalamin tidak mempengaruhi penghabisan sitosolik glutamat yang ditimbulkan oleh 4-aminopyridine dalam ketiadaan Ca2+, komponen pelepasan glutamat yang hanya bergantung pada potensial membran (Nicholls et al., 1987), menunjukkan bahwa penurunan pelepasan glutamat terlihat dengan cyanocobalamin bukan karena hasil penurunan tingkat depolarisasi membran. Oleh karena itu, pengamatan peneliti dengan jelas menunjukkan penekanan aktivitas saluran Ca2+ yang bergantung pada tegangan sebagai mekanisme potensial yang mendasari penghambatan pelepasan glutamat oleh cyanocobalamin, meskipun ada kekurangan bukti langsung untuk tindakan cyanocobalamin pada saluran Ca2+ presinaptik.[6]

2.5 Waktu Puncak Glutamat pada Pasca Trauma atau Pembedahan Dan Nilai Normal Dalam Darah

Sebuah penelitian melakukan pengukuran kuantitatif glutamat waktu nyata akan sangat membantu untuk evaluasi cedera otak selama atau setelah operasi. Dianggap bahwa penurunan kadar glutamat ekstraseluler pada kelompok perlakuan dikaitkan dengan efek neuroprotektif oleh akupunktur.[46]

Glutamin (gln) adalah asam amino bebas yang paling melimpah di dalam darah. Ini terlibat dalam proses metabolisme dan biokimia penting, seperti proliferasi sel dan stres oksidatif. Glutamin adalah prekursor glutamate. Studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa konsentrasi gln dalam plasma manusia menurun pada beberapa kondisi seperti sepsis, iskemia-reperfusi, trauma, operasi besar, dan luka bakar. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membandingkan efek akut dari berbagai jenis intervensi bedah dan anestesi pada konsentrasi serum darah. Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi gln plasma setelah operasi lebih rendah dari nilai pra-operasi dan pada operasi besar penurunan gln lebih tinggi daripada operasi kecil. Tidak ada efek signifikan yang ditunjukkan untuk jenis kelamin atau jenis anestesi. Hasil ini menunjukkan pentingnya suplementasi gln intervensi bedah dan menunjukkan bahwa jumlah suplementasi gln juga esuaikan berdasarkan jenis pembedahan.[47]

alam model eksperimental iskemik berat yang dilakukan oleh Satoshi al (2022), kadar glutamat ekstraseluler mulai meningkat 4 menit setelah

Optimized using
trial version
www.balesio.com

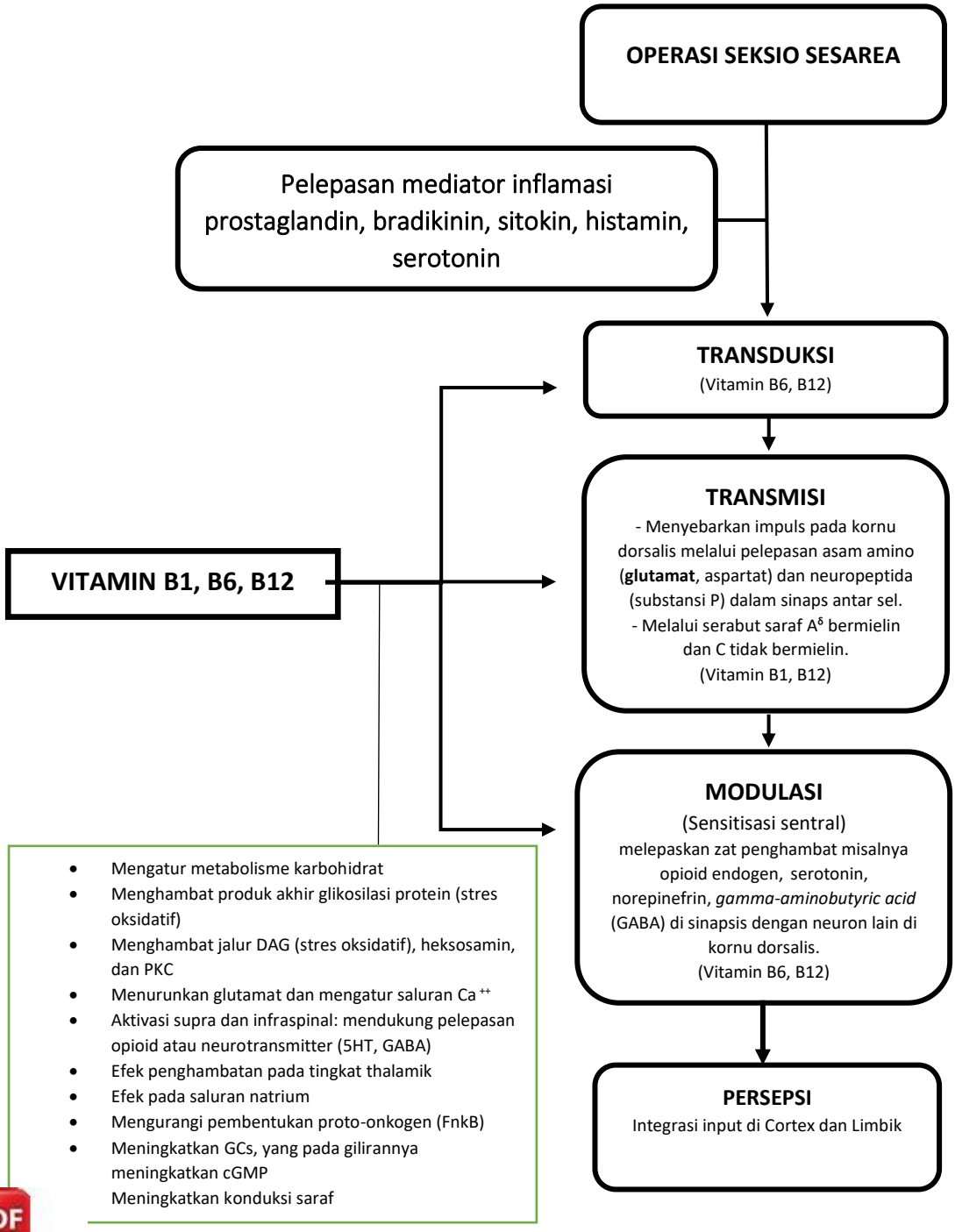
depolarisasi, dan mencapai tingkat maksimum 12 menit setelah depolarisasi. Sebuah penelitian melakukan pengukuran terperinci setiap 2 menit. Peningkatan kadar glutamat ekstraseluler dimulai 10 menit setelah injeksi (yaitu, sekitar 8 menit setelah depolarisasi), menunjukkan peningkatan yang lebih lambat pada kadar glutamat ekstraseluler dibandingkan dengan cedera iskemik. Karena CBF pulih hingga 30 sampai 40% dari baseline setelah kerusakan mekanis awal dan vasokonstriksi akut pada model SAH, peningkatan konsentrasi glutamat di ruang ekstraseluler mungkin tertunda dibandingkan dengan model iskemik serebral. Selain itu, mekanisme multifaktorial, seperti hematoma yang terperangkap, pembengkakan otak, atau peningkatan TIK, juga dapat dikaitkan dengan pelepasan glutamat yang tertunda. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rentang waktu terapeutik pada SAH mungkin lebih lama dibandingkan pada iskemia serebral. Lima puluh persen sel saraf terluka sekitar 20 menit setelah injeksi; oleh karena itu, dalam model eksperimental, 20 menit mungkin menjadi target terapi yang dapat kita tuju untuk mencegah peningkatan glutamat ekstraseluler dan cedera saraf.[48]

Konsentrasi glutamat dalam plasma adalah 50–100 μmol/L; di seluruh otak, jumlahnya 10.000–12.000 μmol/L tetapi hanya 0,5–2 μmol/L dalam cairan ekstraseluler (ECF). Konsentrasi CES yang rendah, yang penting untuk fungsi otak yang optimal, dipertahankan oleh neuron, astrosit, dan blood-brain barrier (BBB). Sel endotel kapiler otak membentuk BBB yang mengelilingi seluruh sistem saraf pusat. Persimpangan ketat menghubungkan sel-sel endotel dan memisahkan BBB menjadi domain luminal dan abluminal. Molekul yang masuk atau keluar otak harus melewati 2 membran, dan setiap membran memiliki sifat yang berbeda. Pembawa fasilitatif hanya ada di membran luminal, dan kotransporter glutamat yang bergantung pada Na+ (transporter asam amino rangsang; EAAT) ada secara eksklusif di membran abluminal. EAAT adalah transporter sekunder yang memasangkan gradien Na+ antara ECF dan sel endotel untuk memindahkan glutamat melawan gradien elektrokimia yang ada. Dengan demikian, EAAT di membran abluminal menggeser glutamat dari CES ke sel endotel di mana glutamat bebas berdifusi ke dalam darah pada pembawa fasilitatif. Organisasi ini tidak mengizinkan masuknya glutamat bersih ke otak; sebaliknya, ini mempromosikan penghilangan glutamat dan pemeliharaan konsentrasi glutamat yang rendah di ECF. Ini menjelaskan penelitian yang menunjukkan bahwa BBB tidak dapat ditembus glutamat, bahkan pada konsentrasi tinggi, kecuali di beberapa area kecil yang memiliki kapiler berfenestrasi (organ sirkumventrikular).[49,50]

Optimized using
trial version
www.balesio.com

BAB III

KERANGKA TEORI

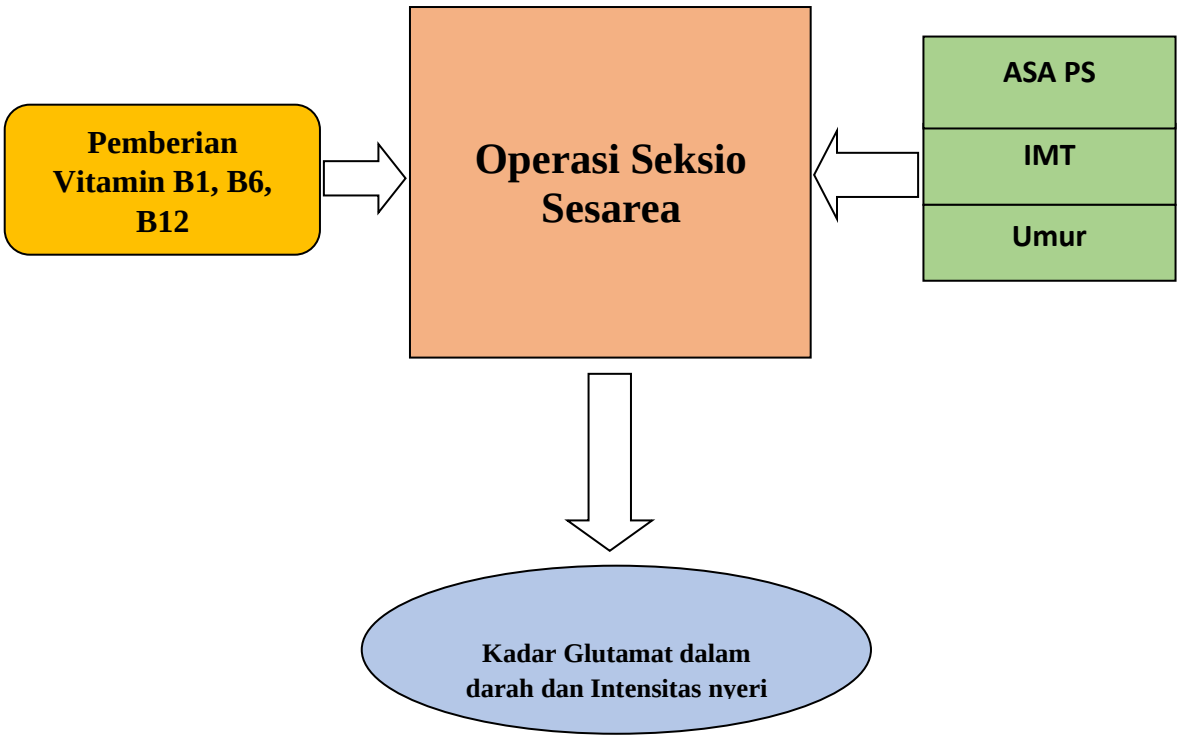


;lycerol, PKC: protein kinase, 5HT: serotonine, GABA: gamma aminobutyric acid, FNκB: nuclear
ı-Beta GCs: soluble guanylate cyclase, GMPc: cyclic GMP.

Optimized using
trial version
www.balesio.com

BAB IV

KERANGKA KONSEP



Keterangan:

Variabel bebas	**Variabel kendali**
Variabel antara	**Variabel tergantung**

Optimized using
trial version
www.balesio.com