

Efek Vitamin B1, B6, dan B12 terhadap Intensitas Nyeri, Kadar Interleukin 6 (IL-6), dan Interleukin 10 (IL-10) Pasca Seksio Sesarea

Agung Suryadi Mahmud, Muhammad Ramli Ahmad, Alamsyah Ambo Ala Husain, Andi Husni Tantra, Ratnawati, Charles Wijaya Tan

Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif, dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin–RSUP Wahidin Sudirohusodo, Makassar-Indonesia

Abstrak

Latar Belakang: Nyeri pembedahan menjadi permasalahan yang dijumpai pada wanita pasca seksio sesarea/ Sectio Caesarea (SC). Manajemen nyeri pascabedah yang tidak optimal dapat meningkatkan morbiditas. Salah satu penanganan untuk nyeri akut pascabedah adalah penggunaan vitamin B1, B6, dan B12. Vitamin ini memiliki efek pada nyeri dan inflamasi.

Tujuan: Mengetahui peran vitamin B1, B6, dan B12 terhadap intensitas nyeri, kadar interleukin 6 (IL-6) dan interleukin 10 (IL-10) pada SC

Subjek dan Metode: Penelitian menggunakan uji klinis acak tersamar tunggal. Sampel terdiri atas 2 kelompok yaitu kelompok yang diberikan vitamin B1 100 mg, B6 100 mg, dan B12 1000 mcg secara intravena 1 jam sebelum pembedahan. Kelompok kontrol tidak diberikan vitamin B1, B6, dan B12. Sampel masing-masing kelompok 10 orang. Data dianalisis menggunakan uji statistik dengan tingkat kemaknaan $\alpha < 0,05$.

Hasil: Tidak ada perbedaan bermakna antara kedua kelompok pada *numeric rating scale* (NRS) dan kadar IL-6 ($p > 0,05$). Meski demikian, intensitas nyeri dan kadar IL-6 pada semua waktu pengukuran cenderung lebih rendah pada kelompok intervensi. Terdapat perbedaan yang bermakna kadar IL-10 antara kedua kelompok pada 8 jam pasca SC ($p < 0,05$).

Simpulan: Vitamin B1, B6, dan B12 mampu meningkatkan kadar IL-10

Kata kunci: Interleukin 6, interleukin 10, nyeri pascabedah, vitamin B1, B6, B12

The Effects of Vitamin B1, B6, and B12 on Pain Intensity, Interleukin 6 (IL-6), and Interleukin 10 (IL-10) Levels for Postoperative Cesarean Section

Abstract

Background: Surgical pain frequently poses a challenge for women undergoing cesarean sections (CS). Suboptimal management of postoperative pain can contribute to increased morbidity. One potential strategy to alleviate acute postoperative pain involves the administration of vitamins B1, B6, and B12. These vitamins have demonstrated effects on both pain perception and inflammation.

Objective: This study aims to investigate the roles of vitamin B1, B6, and B12 in post-cesarean section outcomes, focusing on pain intensity, interleukin-6 (IL-6), and interleukin-10 (IL-10) levels.

Subject and Methods: This study employed a single-blind randomized clinical trial. The samples comprised two groups: the intervention group received intravenous administration of vitamin B1 (100 mg), vitamin B6 (100 mg), and vitamin B12 (1000 mcg) one hour before surgery, while the control group did not receive vitamin B1, B6, and B12. Each group consisted of 10 participants. The collected data were analyzed using statistical tests with a significance level set at $\alpha < 0.05$.

Results: No significant differences were observed between the two groups in terms of numeric rating scale (NRS) scores and IL-6 levels ($p > 0.05$). Nonetheless, pain intensity and IL-6 levels consistently trended lower in the intervention group across all measurement points. A noteworthy discrepancy in IL-10 levels emerged between the two groups at the 8-hour mark post-cesarean section ($p < 0.05$).

Conclusion: Vitamin B1, B6, and B12 exhibited the capacity to elevate IL-10 levels.

Keywords: Interleukin-6, interleukin-10, postoperative pain, vitamins B1, B6, B12

I. Pendahuluan

Penanganan nyeri pascabedah yang tidak optimal akan berdampak negatif seperti morbiditas yang meningkat, nyeri pascabedah yang dapat berkembang menjadi nyeri kronis, gangguan fungsi tubuh, pemulihan pascabedah yang berlangsung lama, kualitas hidup yang menurun, pemakaian opioid yang lama, serta biaya pengobatan yang meningkat.¹ Nyeri pascabedah yang tidak tertangani dengan baik dapat berkembang menjadi nyeri kronik. Sekitar 20–30% nyeri akut pascabedah akan berkembang menjadi nyeri kronik dalam kurun waktu 6 sampai 12 bulan setelah pembedahan yang akan menurun seiring berjalannya waktu.² Operasi seksio sesarea (SC) dikaitkan dengan nyeri pascabedah derajat sedang hingga berat pada sebagian besar wanita.³ Sekitar seperlima wanita yang menjalani SC akan mengalami nyeri akut pascabedah yang dapat meningkatkan risiko terjadinya nyeri kronis dan depresi pascabedah yang pada akhirnya berdampak negatif terhadap ibu dalam menyusui dan merawat bayi.³ Satu dari empat wanita yang menjalani operasi SC mungkin mengalami nyeri kronik pascabedah.⁴ Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa vitamin B, terutama vitamin B1, B6, dan B12 memiliki efek anti nyeri. Vitamin ini aman dan telah terbukti menjadi salah satu pilihan yang baik sebagai terapi tambahan pada manajemen nyeri.⁵ Ketiga vitamin ini bila diberikan tersendiri maupun jika dikombinasi dengan asetaminofen, diklofenak, atau obat antiinflamasi nonsteroid lainnya telah digunakan sebagai manajemen nyeri pada berbagai kondisi ataupun penyakit seperti penyakit degeneratif, tulang belakang, nyeri punggung, penyakit reumatik, dan juga pada nyeri pascabedah.⁶

Tumor *necrosis factor-alpha* (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), dan interleukin-10 (IL-10), merupakan sitokin yang berperan sebagai respon imun tubuh terhadap inflamasi sistemik serta antiinflamasi. Sitokin ini merupakan modulator utama dari reaksi inflamasi yang berkaitan dengan tingkat kerusakan jaringan yang secara sekunder muncul akibat aktivitas sistem imun. Sitokin terdiri atas sitokin proinflamasi dan

antiinflamasi. Sitokin antiinflamasi, seperti IL-10, dapat menghambat pelepasan dari TNF- dan IL-6. Sitokin memainkan peran penting dalam mekanisme pertahanan, penyembuhan luka, dan nyeri pasca trauma.⁷ Hubungan fungsional antara peningkatan kadar sitokin baik proinflamasi maupun antiinflamasi dengan nyeri telah ditemukan melalui berbagai macam penelitian pada pada hewan dan manusia. Pemberian vitamin B1, B6, dan B12 pada SC terhadap efek inflamasi pernah diteliti sebelumnya sehingga perlu untuk meneliti efek dari pemberian vitamin B1, B6, dan B12 terhadap intensitas nyeri, kadar IL-6 dan IL-10 pada SC.

II. Metode

Penelitian ini menggunakan desain eksperimen dengan uji klinis acak tersamar tunggal, yang dilakukan di Rumah Sakit Ibu dan Anak Siti Khadijah I Makassar pada bulan Oktober 2023 sampai Desember 2023. Populasi yang termasuk ke dalam penelitian ini adalah pasien yang menjalani prosedur pembedahan SC. Perkiraan besar sampel untuk masing-masing kelompok adalah 10. Sampel penelitian sebanyak 20 diperoleh dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan setuju untuk mengikuti penelitian. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien yang direncanakan operasi elektif SC dengan anestesi spinal, usia 19–40 tahun, status fisik menurut *American Society of Anesthesiologist* (ASA) kategori status II, dan ada persetujuan dari dokter primer yang merawat. Cara pengambilan sampel adalah *consecutive sampling* yaitu subyek penelitian diperoleh berdasarkan urutan masuknya di rumah sakit. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah pasien yang akan menjalani SC emergensi, pasien yang menolak anestesi spinal atau yang memiliki kontraindikasi anestesi regional, pasien dengan riwayat hipertensi, pasien dengan penyakit jantung dan kardiovaskuler, pasien dengan riwayat diabetes mellitus (DM), pasien sementara demam (suhu badan $>37,8^{\circ}\text{C}$), riwayat penggunaan steroid jangka lama, adanya riwayat alergi terhadap bahan penelitian. Kriteria *drop out*: terjadi komplikasi anestesi atau pembedahan, konversi ke anestesi umum selama operasi, dan pasien mengundurkan diri

dari penelitian. Penelitian ini telah memenuhi persyaratan etik dari Komisi Etik Penelitian Biomedis Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Bagian Pendidikan dan Penelitian Jaringan Rumah Sakit.

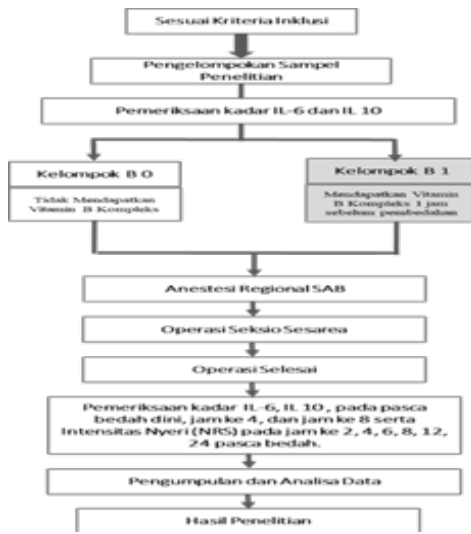
Sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dijelaskan tentang tujuan, prosedur, risiko, efek samping yang dapat terjadi dalam penelitian dan diminta menandatangani informed consent jika bersedia berpartisipasi dalam penelitian, pasien dipuasakan 6–8 jam sebelum tindakan dimulai. Sampel penelitian ini dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok intervensi (kelompok B) yang mendapatkan vitamin B1 100 mg, vitamin B6 100 mg, vitamin B12 1000 mcg dalam bentuk sediaan ampul (Neurobion®) diberikan secara intravena dalam 100 ml normal saline yang habis dalam 15 sampai 30 menit. Kelompok kedua adalah kelompok kontrol (kelompok C) yang tidak diberikan vitamin B1, B6, dan B12. Jumlah total sampel 20 pasien, masing-masing kelompok 10 pasien. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dialokasikan ke dalam kelompok intervensi dan kelompok kontrol.

Premedikasi: ondansentron 4 mg intravena dan parasetamol 1 gram intravena. Sebelum dilakukan anestesi spinal dilakukan *preloading* cairan kristaloid dengan ringer laktat 500 cc intravena. Anestesi spinal pada interspace lumbal 3 dan 4 pada posisi *left lateral decubitus* (LLD) dengan jarum jarum spinal (Spinocain®) ukuran 25 G. Agen anestetik lokal yang digunakan adalah bupivakain spinal hiperbarik 0,5% (Bunascan®) sebanyak 15 mg ditambah fentanil 25 mcg. Setelah blok sensorik tercapai pasien diposisikan netral. Dilakukan pemeriksaan ketinggian blok otonom dengan *cold test*, blok sensorik dengan *pin prick test*, dan blok motorik dengan *Bromage score*. Pembedahan dimulai jika blok sensorik setinggi torakal 6 serta blok motorik target skala bromage 3/3. Selama operasi dilakukan pencatatan tekanan darah dan laju jantung setiap 1 menit selama 20 menit dan selanjutnya setiap 5 menit hingga pembedahan berakhir. Manajemen nyeri pascabedah adalah paracetamol 500 mg oral tiap 6 jam dan ketorolak 30 mg intravena tiap 8 jam. Pengukuran intensitas nyeri dilakukan pada jam

ke 2, 4, 6, 8, 12, 24 pascabedah SC. Sampel darah diambil pada waktu yang telah ditentukan untuk pengukuran IL-6 dan IL-10 plasma yaitu: T0 1 jam sebelum pemberian vitamin B1, B6, B12; T1 1 jam pascabedah, T2 pada 4 jam pascabedah dan T3 pada 8 jam pascabedah. Rasio sitokin ditentukan pada setiap waktu pengamatan, yaitu perbandingan antara kadar sitokin proinflamasi dengan kadar sitokin antiinflamasi. Rasio sitokin dikelompokkan menjadi: meningkat bila lebih tinggi dari nilai sebelum tindakan, tetap bila sama dari nilai sebelum tindakan, dan menurun bila lebih rendah dari nilai sebelum operasi.

Sampel darah vena (3 mL) diperoleh dari masing-masing pasien melalui vena antecubital kemudian dikumpulkan ke dalam tabung Vacutainer® 5 mL. Untuk pengukuran sitokin, sampel darah disentrifugasi pada 4000 g selama 10 menit pada suhu -20°C. Konsentrasi serum IL-6 dan IL-10 diukur dengan *enzyme-linked immunosorbent assays* (ELISA) untuk deteksi kuantitatif sesuai dengan instruksi yang tertera pada pabriknya. Dengan menggunakan SPSS 25.0 untuk *Windows*, data yang dikumpulkan dianalisis, dan hasilnya disajikan dalam bentuk narasi, tabel, rata-rata, standar deviasi, frekuensi, dan persentase. Frekuensi rata-rata untuk variabel umur memberikan data, berat badan, tinggi badan, BMI, dan intensitas nyeri pada masing-masing kelompok.

Selain itu, perbedaan kadar IL-6 dan IL-10 pada kedua kelompok diukur sebagai korelasi antara kadar sitokin dan intensitas nyeri. Untuk melihat perbedaan antara dua kelompok dengan sebaran data numerik, maka akan digunakan uji *independent sample t-test* apabila data terdistribusi secara normal, namun apabila data tidak terdistribusi normal maka akan digunakan uji *Mann-Whitney U test*. Uji *Likelihood Ratio test* dan *Fisher's exact test* digunakan untuk evaluasi variabel kategorik. Komisi Etik Penelitian Biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin mengabulkan permohonan izin etik peneliti No.771/UN4.6.4.5.31/PP36/2023 sebelum penelitian dapat dimulai. Seluruh partisipan penelitian yang telah melengkapi persyaratan kelayakan mendapat penjelasan lisan



Gambar 1. Alur Penelitian

dan secara sukarela menandatangani formulir perizinan. Partisipan mempunyai pilihan untuk berhenti kapan saja dengan alasan apapun.

III. Hasil

Tabel 1 di bawah ini memperlihatkan perbandingan karakteristik sampel antara kedua kelompok.

Tabel 1. Karakteristik Sampel pada Kedua Kelompok

Variabel	Kelompok C (n=10)	Kelompok B (n=10)	P
Umur	31,20±5,99	31,70±6,07	0,855
BB	67,70±6,09	68,20±6,12	0,857
TB	155,40±3,97	157,50±2,71	0,185
IMT	27,98±1,64	27,49±2,53	0,618
Status Fisik (ASA PS)	2	2	1,000 ^a

^atidak diuji karena nilai konstan

Umur, berat badan, tinggi badan, indeks massa tubuh (IMT), dan status fisik merupakan variabel kendali pada penelitian ini. Berdasarkan data yang tercakup dalam tabel 1; umur, status antropometrik, dan status fisik subjek penelitian tidak berbeda antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Sehingga disimpulkan, hasil dari penelitian ini tidak dipengaruhi oleh umur, berat badan, tinggi badan, indeks massa tubuh, dan status fisik pasien. Intensitas nyeri secara keseluruhan tidak berbeda signifikan antara kedua kelompok. Meski tidak signifikan secara statistik, intensitas nyeri pada kelompok kontrol

Tabel 2. Perbandingan Intensitas Nyeri antara Kedua Kelompok

Waktu	NRS	Kelompok C (n=10)	Kelompok B (n=10)	p
2 jam pascabedah	2	7	9	0,582 ^a
	3	3	1	
4 jam pascabedah	2	3	5	0,276 ^a
	3	3	4	
	4	4	1	
6 jam pascabedah	2	1	1	0,165 ^b
	3	3	7	
	4	4	2	
	5	2	0	
8 jam pascabedah	2	1	2	0,169 ^b
	3	4	6	
	4	5	1	
12 jam pascabedah	5	0	1	0,370 ^a
	2	3	6	
24 jam pascabedah	3	7	4	0,057 ^a
	2	4	9	
	3	6	1	

^adiuji dengan Fisher's Exact Test; ^bdiuji dengan Likelihood Ratio

Tabel 3 . Perbandingan Kadar Interleukin-6 (IL-6) Plasma antara Kedua Kelompok

Variabel	Waktu	Kadar IL-6 plasma (pg/ml) <i>Mean±SD/Median (Min-Max)</i>		P
		Kelompok C	Kelompok B	
IL-6	T0	0,61±0,19	0,57±0,19	0,721 ^a
	T1	2,75 (0,37-5,84)	0,63 (0,38-3,54)	0,052 ^b
	T2	8,97±3,64	8,62±1,84	0,793 ^a
	T3	11,34±3,03	9,52±1,43	0,110 ^a
Perubahan IL-6	T1-T0	2,07 (-0,22-5,53)	0,08 (-0,28-2,72)	0,052 ^b
	T2-T0	8,36±3,63	8,05±1,75	0,810 ^a
	T3-T0	10,73±3,02	9,29±1,76	0,208 ^a

^adiuji dengan Independent T-Test, ^bdiuji dengan *Mann-Whitney U Test*

Tabel 4. Perbandingan Kadar Interleukin-10 (IL-10) Plasma antara Kedua Kelompok

Variabel	Waktu	Kadar IL-10 plasma (pg/ml) <i>Mean±SD/Median (Min-Max)</i>		P
		Kelompok C	Kelompok B	
IL-10	T0	1,05 (0,68-1,78)	1,09 (0,62-4,07)	0,721 ^a
	T1	1,18 (0,64-2,59)	1,02 (0,51-4,63)	0,052 ^b
	T2	1,07 (0,53-1,98)	1,04 (0,45-3,67)	0,793 ^a
	T3	1,30±0,48	2,62±1,30	0,110 ^a
Perubahan IL-10	T1-T0	0,12 (-0,32-1,32)	-0,13 (-1,43-1,49)	0,529 ^b
	T2-T0	0,01 (-0,80-0,56)	-0,03 (-0,77-2,60)	0,684 ^b
	T3-T0	0,19±0,63	1,15±1,12	0,032 ^a

^adiuji dengan Independent T-Test, ^bdiuji dengan *Mann-Whitney U Test*

Tabel 5. Perbandingan Rasio Interleukin antara Kedua Kelompok

Variabel	Waktu	Rasio Kadar IL-6/IL-10 plasma		P
		Kelompok C	Kelompok B	
Rasio interleukin	T0	0,59±0,24	0,50±0,19	0,405 ^a
	T1	2,41±2,05	0,78±0,60	0,036 ^a
	T2	7,25 (4,93-12,88)	7,76 (2,16-24,45)	1,000 ^b
	T3	9,95±4,49	4,81±2,71	0,009 ^a
Perubahan rasio interleukin	T1-T0	1,52 (-0,2-6,68)	0,04 (-0,37-1,73)	0,052 ^a
	T2-T0	6,49 (4,42-12,42)	7,08 (1,69-23,86)	1,000 ^b
	T3-T0	9,36±4,49	3,85±2,86	0,004 ^a

^adiuji dengan Independent T-Test, ^bdiuji dengan *Mann-Whitney U Test*

lebih tinggi terutama pada 6 jam pascabedah ($p=0,165$) dan 24 jam pascabedah (Tabel 2). Tidak didapatkan perbedaan kadar IL-6 yang signifikan antara kedua kelompok. Meski demikian, kadar IL-6 pada semua waktu pengukuran cenderung lebih rendah pada kelompok B terutama terjadi pada pascabedah dini. Namun, hasil tersebut tidak

signifikan secara statistik ($p>0,05$). Begitupun dengan peningkatan IL-6 dari nilai basalnya cenderung rendah pada kelompok B (Tabel 3).

Kadar IL-10 lebih tinggi pada kelompok B setelah 8 jam pascabedah ($p=0,012$). Begitupun dengan peningkatan kadar IL-10 dari nilai

basalnya (prabedah) lebih tinggi pada kelompok B. Hal ini menunjukkan vitamin B1, B6, B12 secara signifikan berhubungan dengan peningkatan kadar IL-10 ($p < 0.05$) (Tabel 4). Hasil analisis rasio IL-6 terhadap IL-10 pada kedua kelompok dapat dilihat pada tabel 5. Rasio kadar IL-6 terhadap IL-10 jauh lebih rendah pada kelompok B yaitu pada pascabedah dini ($p = 0.036$) dan 8 jam pascabedah ($p = 0.009$). Hasil analisis ini menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Perubahan rasio interleukin dari nilai dasarnya (prabedah) lebih rendah pada kelompok B pada 8 jam pascabedah ($p = 0.004$). Hal ini menunjukkan vitamin B secara signifikan mencegah peningkatan rasio interleukin ($p < 0.05$)

IV. Pembahasan

Vitamin yang berperan dalam sistem saraf baik dalam sistem saraf pusat (SSP) dan sistem saraf tepi (PNS) dikenal dengan vitamin 'neurotropik'. Secara struktur maupun dalam fungsi pemeliharaan sistem saraf, vitamin B1, B6, dan B12 memiliki peran yang penting seperti kontribusi dalam perbaikan saraf, baik dalam percepatan regenerasi jaringan saraf maupun dalam mekanisme pemulihan fungsi saraf. Hal ini merupakan peran mendasar dari vitamin B1, B6, dan B12 yang merupakan vitamin neurotropik.^{8,9}

a. Intensitas nyeri

Pada penelitian ini kecenderungan perubahan intensitas nyeri berdasarkan waktu menunjukkan hasil dimana pasien yang menerima vitamin B1, B6 dan B12 mengalami penurunan intensitas nyeri walaupun tidak signifikan. Meski tidak signifikan secara statistik, intensitas nyeri pada kelompok kontrol lebih tinggi terutama pada 6 dan 24 jam pascabedah. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya mengenai efek analgesik preemptif dengan penambahan vitamin B1, B6 dan B12 pada gabapentin dibandingkan gabapentin saja pada pasien yang menjalani Seksio Sesarea (SC) dengan anestesi spinal. Kesimpulan dari penelitian ini bahwa penambahan vitamin B1, B6 dan B12 pada gabapentin mengurangi intensitas nyeri pascabedah.⁶ Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian mengenai peran vitamin B1, B6, dan B12 dalam mempotensiasi efek antinyeri

dari ketorolak pada pasien SC. Penelitian tersebut menunjukkan hasil bahwa untuk mencapai efek antinyeri yang sama hanya dibutuhkan setengah dari dosis ketorolak jika dengan dikombinasi vitamin B1, B6, dan B12, sehingga penggunaan vitamin B1, B6, dan B12 pada nyeri pascabedah dapat menurunkan dosis yang diperlukan, hal ini memberi efek yang menguntungkan berupa efek samping ketorolak yang lebih rendah.¹⁰

b. Interleukin-6 (IL-6)

Pada penelitian ini diperoleh hasil kadar IL-6 plasma yang mengalami penurunan pada periode pascabedah. Ditemukan nilai yang lebih rendah pada kelompok yang diberikan vitamin B1, B6 dan B12 dibanding kelompok kontrol, namun sayang hasilnya tidak signifikan. Meski demikian, kadar IL-6 di semua waktu pengukuran cenderung lebih rendah pada kelompok yang mendapatkan vitamin B terutama terjadi pada pascabedah dini. Perbedaan distribusi kenaikan kadar IL-6 plasma antara kedua kelompok pada semua waktu pengamatan, tidak menunjukkan perbedaan distribusi yang bermakna. Tetapi kadar IL-6 dan peningkatannya dari nilai basal cenderung rendah pada kelompok vitamin B daripada kelompok kontrol. Hal ini sesuai dengan penelitian mengenai efek antiinflamasi dan antinositif vitamin B khususnya B1 pada tikus dengan menggunakan granuloma yang disebabkan oleh implantasi kapas terkompresi dan edema yang diinduksi *xylene* di masing-masing telinga.¹¹ Dari hasil penelitian ini didapatkan bahwa tiamin mencegah peradangan baik akut maupun kronis yang disebabkan oleh *xylene*. Hal ini dibuktikan dengan kadar IL-6 dan TNF yang lebih rendah.¹¹ Penelitian sebelumnya mengevaluasi efek dari vitamin B1 bersama vitamin B2 dengan kombinasi deksametason pada kondisi alodinia mekanis, edema pada kaki serta produksi sitokin inflamasi pada tikus. Hasilnya, kombinasi vitamin B1, vitamin B2 dan deksametason mengurangi produksi TNF dan IL-6.¹² Pada penelitian yang dilakukan pada pasien dengan Rheumatoid Arthritis (RA), kelompok yang mendapat vitamin B6 memiliki kadar plasma IL-6 dan TNF-a menurun secara signifikan pada suplementasi vitamin B6 dosis besar (100 mg/hari).¹³

c. Interleukin-10 (IL-10)

Pada penelitian ini diperoleh hasil kadar IL-10 plasma yang mengalami peningkatan pada periode pascabedah. Kadar IL-10 plasma lebih tinggi dan menunjukkan perbedaan bermakna pada kelompok vitamin B1, B6, dan B12 dibandingkan dengan kelompok kontrol setelah jam ke-8 pascabedah. Peningkatan kadar IL-10 dari nilai basalnya lebih tinggi pada kelompok yang diberikan vitamin B1, B6, B12. Hal ini sesuai dengan penelitian mengenai efek vitamin B12 terhadap produksi sitokin dilakukan dengan pemberian vitamin B12 pada kondisi allodynia mekanik yang diinduksi vincristine dan hiperalgesia termal pada tikus. Hasil penelitian menunjukkan bahwa vitamin B12 menghambat jalur NADPH oksidase dan NF-kB sehingga produksi TNF menurun sedangkan IL-10 meningkat.¹⁴

d. Rasio Sitokin

Sitokin mempengaruhi aktivitas, diferensiasi, proliferasi, dan kelangsungan hidup sel-sel imun, serta mengatur produksi dan aktivitas sitokin lainnya seperti dapat meningkatkan (proinflamasi) atau menurunkan (antiinflamasi) respon inflamasi. Sitokin yang meningkatkan respon inflamasi dikenal dengan sitokin proinflamasi di antara sitokin proinflamasi, seperti interleukin (IL) 1, 2, 6, 7, dan TNF (tumor necrosis factor), sedangkan sitokin antiinflamasi yang menurunkan respon inflamasi termasuk IL-4, IL-10, IL-13, dan *transforming growth factor* (TGF β). Sitokin antiinflamasi memiliki peranan penting dalam mempengaruhi produksi sitokin proinflamasi yang berlebihan. Sitokin antiinflamasi ini juga ikut meningkat selama pembedahan di dalam sirkulasi untuk mengimbangi peningkatan sitokin proinflamasi.¹⁵ Rasio sitokin ditentukan pada setiap waktu pengamatan, yaitu perbandingan antara kadar sitokin proinflamasi dengan kadar sitokin antiinflamasi. Rasio sitokin dikelompokkan menjadi: meningkat bila lebih tinggi dari nilai sebelum tindakan, tetap bila sama dari nilai sebelum tindakan, dan menurun bila lebih rendah dari nilai sebelum operasi. Perubahan ini dapat disebabkan oleh sitokin antiinflamasi yang berespon terlalu tinggi, atau sitokin antiinflamasi yang berespon rendah. Pada

penelitian ini ternyata semua waktu pengamatan rasio sitokin proinflamasi terhadap antiinflamasi lebih tinggi pada kelompok kontrol. Perbedaan ini signifikan pada pascabedah dini dan 8 jam pascabedah. Hal ini menunjukkan bahwa perubahan sitokin proinflamasi lebih dominan dibanding sitokin antiinflamasi pada kelompok kontrol. Pada kelompok yang diberikan vitamin B, rasio ini lebih rendah. Rasio sitokin proinflamasi dengan antiinflamasi juga diamati dari nilai basalnya. Perubahan rasio interleukin dari nilai basalnya (prabedah) lebih tinggi pada kelompok kontrol yaitu pada jam ke-8 pascabedah. Hal ini menunjukkan vitamin B secara signifikan mencegah peningkatan rasio interleukin. Rasio sitokin proinflamasi terhadap antiinflamasi (rasio IL-6/IL-10) yang lebih rendah pada kelompok vitamin B sesuai dengan peran dari vitamin B1, B6 dan B12 pada penelitian terhadap hewan coba, dimana peran dari vitamin B1 menekan IL-6 serta vitamin B12 yang meningkatkan IL-10.^{11,14} Sehingga secara keseluruhan dapat disimpulkan bahwa respon inflamasi pada kelompok vitamin B lebih rendah dibanding kontrol.

V. Simpulan

Intensitas nyeri dan kadar IL-6 pada semua waktu pengukuran cenderung lebih rendah pada kelompok yang diberikan vitamin B1, B6, B12 walaupun tidak signifikan. Namun, kadar IL-10 meningkat secara signifikan terutama pada 8 jam pascabedah. Untuk kedepannya bila penelitian mencakup Interleukin-6, sebaiknya waktu pengamatan diperpanjang hingga 72 jam pascabedah sampai proses inflamasi menurun. Pada penelitian selanjutnya sebaiknya dilakukan pemeriksaan kadar glutamat dan prostaglandin.

Daftar Pustaka

1. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res.* 2017;10:2287–98. Doi: 10.2147/JPR.S144066
2. Rosenberger DC, Pogatzki-Zahn EM. Chronic post surgical pain-update on incidence, risk factors and preventive treatment options. *BJA*

- Educ. 2022;22(5):190–96. Doi: 10.1016/j.bjae.2021.11.008
3. Roofthoof E, Joshi GP, Rawal N, Van de Velde M. PROSPECT guideline for elective caesarean section: updated systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia*. 2021;76(5):665–80. Doi: 10.1111/anae.15339
 4. Gamez BH, Habib AS. Predicting severity of acute pain after cesarean delivery: a narrative review. *Anesth Analg*. 2018;126(5):1606–614. Doi: 10.1213/ANE.0000000000002658
 5. Gazzoni MF, Malezan WR, Santos FC. B complex vitamins for analgesic therapy. *Rev Dor*. 2016;17(1):52–6. Doi: 10.5935/1806-0013.20160013
 6. Khezri MB, Nasseh N, Soltanian G. The comparative preemptive analgesic efficacy of addition of vitamin B complex to gabapentin versus gabapentin alone in women undergoing cesarean section under spinal anesthesia: a prospective randomized double-blind study. *Medicine*. 2017;96(15):1-6. Doi: 10.1097/MD.0000000000006545
 7. Vosoughian M, Dahi M, Dabir S, Moshari M, Tabashi S, and Mosavi Z. Effects of general anesthesia versus spinal anesthesia on serum cytokine release after cesarean section: a randomized clinical trial. *Anesth Pain Med*. 2021; 11(2):1-7. Doi: 10.5812/aapm.111272
 8. Geller M, Oliveira L, Nigri R, Mezitis S, Ribeiro M, Fonseca A, et al. B vitamins for neuropathy and neuropathic pain. *Vitam Miner*. 2017;6(2):1–7. Doi: 10.4172/2376-1318.1000161
 9. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B vitamins in the nervous system: current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther*. 2020;(1);26:5-13. Doi: 10.1111/cns.13207
 10. Montoya B, Canedo H, Paniagua A, Ortega V, Garcia OF, Olvera R. A randomized, clinical trial of ketorolac tromethamine vs ketorolac trometamine plus complex B vitamins for cesarean delivery analgesia. *Saudi J Anaesth*. 2012;6(3):207–12. Doi: 10.4103/1658-354X.101209
 11. Moallem SA, Hosseinzadeh H, Farahi S. A study of acute and chronic anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of thiamine in mice. *Iran Biomed J*. 2008;12(3):173–8.
 12. Menezes RR, Godin AM, Rodrigues FF, Coura GME, Melo ISF, Brito AMS, et al. Thiamine and riboflavin inhibit production of cytokines and increase the antiinflammatory activity of a corticosteroid in a chronic model of inflammation induced by complete freund's adjuvant. *Pharmacol Rep*. 2017;69(5):1036–43. Doi: 10.1016/j.pharep.2017.04.011
 13. Huang SC, Wei JCC, Wu DJ dan Huang YC. Vitamin B6 supplementation improves pro-inflammatory responses in patients with rheumatoid arthritis. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2010; 64, 1007–13. Doi: 10.1038/ejcn.2010.107
 14. Xu J, Wang W, Zhong X-X, Feng Y-W, Wei X-H, Liu X-G. Methylcobalamin ameliorates neuropathic pain induced by vincristine in rats: effect on loss of peripheral nerve fibers and imbalance of cytokines in the spinal dorsal horn. *Mol Pain*. 2016;12:1–9. Doi: 10.1177/1744806916657089
 15. de Oliviera CMB, Sakata RK, Issy AM, Gerola RL, Salomão R. Cytokines and pain. *Rev Bras Anesthesiol*. 2011;61:2:255–65. Doi: 10.1016/S0034-7094(11)70029-0