

**LITERATURE REVIEW:
PENGARUH PEMBERIAN MECOBALAMIN TERHADAP
PERBAIKAN KLINIS PASIEN DENGAN NEUROPATI PERIFER**

**Dyah Septy Tri Christanty¹, Pagan Pambudi², Pandji Winata Nurikhwan³,
Muhammad Welly Dafif⁴, Mohammad Bakhriansyah⁵**

¹Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

²Departemen Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,
Banjarmasin, Indonesia

³Departemen Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

⁴Departemen Ilmu Penyakit Saraf, RSUD Ulin, Banjarmasin, Indonesia

⁵Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,
Banjarmasin, Indonesia

Email korespondensi: septychristanty90@gmail.com

Abstract: *Peripheral neuropathy is a disorder of peripheral nerve function. It could be classified into 3 namely, mononeuropathy, mononeuropathy multiplex, and polyneuropathy. Mecobalamin is an active analog of vitamin B12 used in the treatment of peripheral neuropathy. It is used as an analgesic and increases nerve conduction provide neuronal protection by promoting the regeneration and maintenance of nerve cell function. This literature review was made to determine whether the administration of mecobalamin could provide clinical improvement in peripheral neuropathy patients. The data used was obtained by searching articles on PubMed, Science Direct, and Google Scholar. The articles used were articles with the year of publication from 2011-2021. A total of 6 articles would be reviewed after the search and selection were processed. The 6 existing articles showed that mecobalamin had an influence on the clinical improvement of peripheral neuropathy caused by entrapment, diabetes, heredity, and inflammation. The clinical improvement was a decrease in pain scores, decreased range of motion, grip strength, and reduced weakness in the distribution of affected nerves.*

Keywords: *vitamin B12, mecobalamin, peripheral neuropathy*

Abstrak: *Neuropati perifer merupakan suatu kondisi gangguan pada fungsi saraf perifer. Neuropati perifer dapat dibagi menjadi 3 jenis yaitu, mononeuropati, mononeuropati multipleks dan polineuropati. Mecobalamin merupakan bentuk analog aktif vitamin B12 yang digunakan pada terapi neuropati perifer. Mecobalamin dapat digunakan sebagai analgetik, untuk meningkatkan konduksi saraf serta menjadi proteksi neuronal dengan mendorong regenerasi dan pemeliharaan fungsi sel saraf. Literature review ini dibuat untuk mengetahui apakah pemberian mecobalamin dapat memberikan perbaikan klinis pada pasien neuropati perifer. Data yang digunakan dalam kajian ini didapatkan dengan melakukan penelusuran artikel di PubMed, Science Direct, dan Google Scholar. Artikel yang digunakan adalah artikel dengan tahun publikasi dari 2011-2021. Sebanyak 6 artikel akan dikaji setelah proses pencarian dan seleksi. Dari 6 artikel yang ada, semuanya menunjukkan bahwa mecobalamin memiliki pengaruh dalam perbaikan klinis neuropati perifer yang disebabkan oleh entrapment, diabetik, herediter dan peradangan. Perbaikan klinis tersebut diantaranya adalah penurunan skor nyeri, penurunan keterbatasan gerak, kekuatan menggenggam, dan mengurangi rasa kelemahan pada bagian yang terdistribusi oleh saraf yang terganggu.*

Kata-kata kunci: *vitamin B12, mecobalamin, neuropati perifer*

PENDAHULUAN

Neuropati perifer merupakan suatu kondisi yang terkait dengan gangguan pada fungsi saraf. Neuropati perifer dapat dibagi menjadi 3 jenis yaitu, mononeuropati, mononeuropati multipleks, dan polineuropati. Gejala yang biasa muncul adalah mati rasa, lemah, rasa seperti tersengat, dan nyeri di daerah yang didistribusi oleh saraf tersebut. Prevalensi neuropati perifer terjadi sekitar 2-8% dari seluruh populasi di dunia diperkirakan menderita neuropati perifer.¹⁻³

Pada tahap awal, gejala yang muncul biasanya berupa mati rasa, kesemutan, nyeri neuropatik, ketidakseimbangan gaya berjalan, kelemahan, dan rasa seperti tersengat listrik pada daerah yang di distribusi saraf tersebut. Gejala berat meliputi gejala seperti atropi, memburuknya gejala awal, dan sering terjatuh akibat ketidakseimbangan gaya berjalan.¹

Vitamin B12 memiliki peran penting untuk meningkatkan *axonal transport*, regenerasi akson, meningkatkan eksistabilitas saraf, memperbaiki kekurangan neurotransmitter serta memperbaiki perlambatan transmisi di sinaps. Salah satu analognya, yaitu mecobalamin sering digunakan dalam terapi penyakit neurologis seperti neuropati, kelainan pada medulla spinalis, dan gangguan kognitif.^{4,5}

Beberapa penelitian menunjukkan pengaruh vitamin B12 dalam memperbaiki neuropati perifer seperti mengurangi rasa nyeri, meningkatkan konduksi saraf dan menjadi proteksi neuronal dengan mendorong regenerasi dan pemeliharaan fungsi sel saraf. Pemberian mecobalamin pada kasus neuropati diabetik dapat menimbulkan efek berupa perbaikan gejala klinis seperti berkurangnya rasa parestesia, nyeri terbakar, dan nyeri spontan.⁶⁻⁸

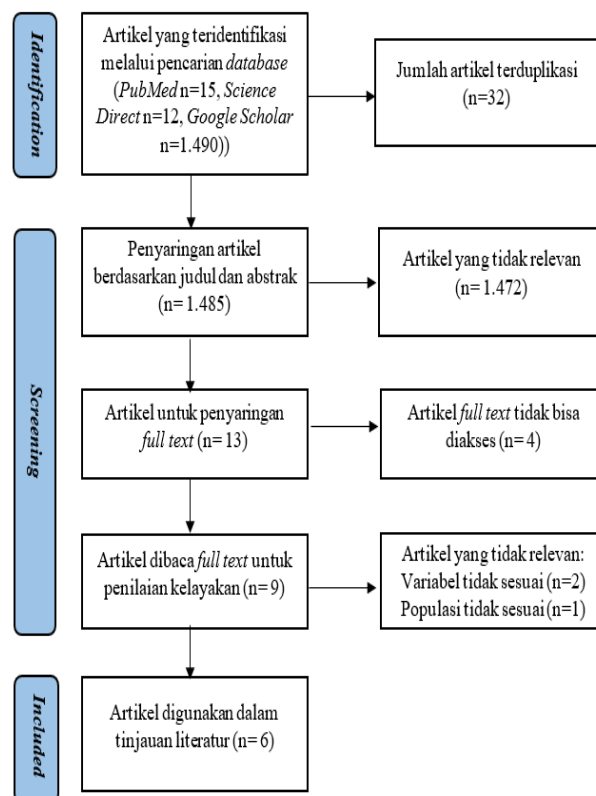
Berdasarkan beberapa artikel di atas dapat dilihat bahwa mecobalamin memiliki pengaruh terhadap perbaikan klinis pada penderita penyakit neurologis. Dengan demikian, tinjauan ini secara umum

ditujukan untuk melihat pengaruh pemberian mecobalamin terhadap perbaikan klinis pasien dengan neuropati perifer.

METODE

Studi ini menggunakan metode *literature review* berupa *narrative review*. Literatur yang digunakan menggunakan bahasa Inggris dan Indonesia dengan tahun publikasi dari 2011 hingga 2021. Pencarian dilakukan menggunakan database *PubMed*, *Science Direct*, dan *Google Scholar*. Kata kunci yang digunakan adalah vitamin B12, mecobalamin, dan neuropati perifer.

Kriteria inklusi untuk artikel yang diambil dalam penelitian: 1) rentang waktu publikasi 2011-2021, 2) artikel menggunakan bahasa Indonesia dan Inggris, 3) penelitian mengenai pengaruh mecobalamin terhadap perbaikan klinis pasien neuropati perifer. Kriteria eksklusi dalam pemilihan artikel: 1) Semua studi yang tidak memenuhi kriteria inklusi, tidak dimasukkan kedalam penulisan.



Gambar 1 Diagram Proses Seleksi

HASIL DAN PEMBAHASAN

Literature review ini menganalisis 6 artikel yang terdiri dari 4 artikel mengenai pengaruh MeCbl terhadap neuropati perifer diabetik, 1 artikel mengenai pengaruh MeCbl terhadap CTS, dan 1 artikel mengenai pengaruh MeCbl terhadap neuropati akibat peradangan dan hereditas. Hasil dari tinjauan literatur yang diperoleh disajikan pada Tabel 1.

Penelitian yang dilakukan oleh Jaya M et al, Fitri et al, dan Didangelos et al, memberikan MeCbl dalam bentuk sediaan oral dengan dosis yang berbeda-beda kepada pasien neuropati perifer.^{6,9,10} Menurut Jaya M et al, pasien dengan neuropati diabetik yang diberikan neuroprotektor (vitamin B12 atau MeCbl) selama 4 minggu mengalami penurunan intensitas nyeri yang signifikan.⁹ Begitupula menurut Fitri et al yang menunjukkan bahwa pemberian MeCbl dengan dosis 3x500 mcg per hari selama 30 hari memberikan hasil berupa penurunan skor nyeri VAS yang signifikan pada penderita CTS dengan ataupun tanpa DM.¹⁰ Adapun menurut Didangelos et al, pasien neuropati diabetik yang diberikan MeCbl dengan dosis 1000 mcg per hari selama 1 tahun mengalami perbaikan skor nyeri.⁶

Selain dengan perlakuan pemberian oral, beberapa penelitian juga memberikan perlakuan dengan bentuk injeksi. Rudy M et al dan Purwata et al memberi MeCbl dengan dosis 500 mcg secara intravena yang dikombinasikan dengan amitriptilin dosis 12,5 mg kepada pasien neuropati diabetik. Kelompok yang diberikan perlakuan kombinasi kedua obat ini mengalami penurunan skor nyeri yang signifikan dibandingkan dengan kontrolnya.^{4,12} Penelitian yang dilakukan oleh Shibuya et al dengan memberi MeCbl dosis sangat tinggi yaitu 25 mg/hari secara intravena kepada pasien neuropati perifer (CIDP, GBS, CMT, dan neuropati akibat radiasi) menunjukkan bahwa pasien mengalami perbaikan dalam penurunan keterbatasan gerak, meningkatnya kekuatan otot untuk menggenggam, dan berkurangnya rasa kelemahan pasien.¹¹

Pemberian MeCbl secara oral ataupun injeksi dinilai aman dan efektif dalam memberikan perbaikan pada klinis pasien neuropati perifer. MeCbl dapat membantu regenerasi bagian saraf yang rusak dengan donor DNA.^{10,11}

Penelitian ini masih memiliki banyak kekurangan dan keterbatasan seperti keterbatasan akses literatur yang digunakan sebagai referensi, faktor berpengaruh pada artikel yang dikaji, dan kelemahan pada metode yang dapat menimbulkan bias dalam penelitian.

Tabel 1. Tabel Artikel Pengaruh Pemberian Mecobalamin terhadap Perbaikan Klinis Pasien dengan Neuropati Perifer

No.	Judul Penelitian (Penulis; tahun)	Tempat Penelitian	Sampel Penelitian	Metode Penelitian	Hasil	Kesimpulan
1	Effectivity analysis of neuroprotector (vitamin b complex and mecobalamin) as neuropathic pain supportive therapy in elderly with type 2 diabetes mellitus (Jaya M, Dwicandra N. 2017) ⁷	Indonesia	Sampel adalah 132 penderita neuropati diabetik yang berusia ≥ 60 tahun di poliklinik saraf RSUP Sanglah, Denpasar, Bali.	Prospektif kohort	<p>Penelitian dilakukan pada dua kelompok, kelompok pertama diberikan neuroprotektif (<i>exposure group</i>) dan kelompok kedua tanpa diberikan neuroprotektif (<i>nonexposure group</i>). Perlakuan yang diberikan adalah pemberian MeCbl dengan dosis 500 μg, dosis tunggal, selama 4 minggu.</p> <p>Kelompok yang diberikan neuroprotektor lebih baik dalam mengurangi skor nyeri dibandingkan tanpa diberikan neuroprotektor ($p < 0.05$).</p> <p>Hasil penelitian menunjukkan diantara vitamin B kompleks dan MeCbl tidak memiliki perbedaan yang signifikan dalam mengurangi skor nyeri ($p > 0.05$).</p>	Neuroprotektor (vitamin B kompleks atau MeCbl) dapat mengurangi intensitas nyeri neuropati diabetik dibandingkan tidak diberikan neuroprotektor.
2	Metilkobalamin sebagai analgesik ajuvan menurunkan skala nyeri neuropati diabetik pada penderita diabetes melitus tipe 2 (Rudy M, Purwata TE, Putra I. 2018) ⁴	Indonesia	Sampel adalah 28 penderita DM tipe 2 yang rawat jalan di poliklinik Saraf dan <i>Diabetic Center</i> RSUP Sanglah selama periode Februari 2016 hingga April 2016	Uji klinis buta tunggal <i>randomized pre and post-test control</i>	<p>Penelitian dilakukan dengan memberi perlakuan yaitu pemberian MeCbl 500 μg secara intravena yang dipadukan dengan amitriptilin 12,5 mg sebanyak 2 kali sehari, selama 10 hari terhadap kelompok intervensi.</p> <p>Hasil yang didapatkan adalah: Rerata penurunan NPRS kelompok intervensi 5,14 sedangkan kelompok kontrol 2,64 dengan data yang tersebar normal. Penurunan NPRS pada kelompok intervensi berbeda secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol $p = 0,001$. 10 subyek mengalami efek samping yaitu mengantuk tetapi tidak sampai mengganggu aktivitas. Efek samping ini tidak berbeda secara bermakna $p = 0,454$.</p>	Pemberian terapi kombinasi metilkobalamin intravena sebagai analgesik ajuvan dan amitriptilin pada penderita nyeri neuropati diabetik dapat menurunkan rerata skala nyeri neuropati diabetik lebih besar secara bermakna dibandingkan dengan terapi amitriptilin saja pada penderita DM tipe 2 ($p < 0,01$).

No.	Judul Penelitian (Penulis; tahun)	Tempat Penelitian	Sampel Penelitian	Metode Penelitian	Hasil	Kesimpulan
3	Pengaruh metilkobalamin pada sindrom terowongan karpal dengan dan tanpa diabetes melitus (Fitri FI, Fithrie A, Rambe AS, Sjahrir H. 2015) ⁸	Indonesia	Sampel adalah 42 pasien CTS di Poliklinik Neurologi RSUP H. Adam Malik, Medan, pada April-Desember 2012	Kuasi eksperimental	<p>Penelitian ini dilakukan dengan memberikan subjek penelitian MeCbl sebanyak 3x500 µg per oral selama 30 hari. Skor VAS diukur sebelum dan sesudah diberikan perlakuan.</p> <p>Pada kelompok subjek CTS dengan DM, skor VAS lebih rendah secara bermakna setelah pemberian MeCbl (3,66±1,98) daripada sebelum pemberian (5,04±1,93) (p<0,001).</p> <p>Pada kelompok subjek CTS tanpa DM, skor VAS secara bermakna lebih rendah setelah pemberian MeCbl (3,19±2,44) daripada sebelum pemberian (4,95±2,15) (p<0,001).</p>	Pemberian MeCbl berpengaruh terhadap intensitas nyeri pada subjek CTS dengan dan tanpa DM.
4	Safety and efficacy of intravenous ultra-high dose methylcobalamin treatment for peripheral neuropathy: a phase I/II open label clinical trial (Shibuya K, Misawa S, Nasu S, et al. 2014) ⁹	Jepang	Sampel adalah 14 pasien neuropati perifer dengan durasi lebih dari 3 tahun	Uji klinis terbuka	<p>Penelitian ini dilakukan dengan memberikan MeCbl dengan dosis 25 mg/hari, MeCbl diberikan 5 hari dalam seminggu, selama 2 minggu pertama. Setelah 2 minggu, MeCbl diberikan dengan dosis 25 mg/hari secara intravena per bulan, selama 5 bulan.</p> <p>Hasil yang didapatkan dari <i>primary endpoint</i> adalah 7 pasien (AIDP, CIDP, CMT) menunjukkan peningkatan skor MRC paling sedikit pada 2 otot. Semua pasien yang memiliki kelemahan sedang termasuk.</p> <p>4 pasien yang memiliki kelemahan berat atau sedang di awal percobaan tidak menunjukkan perubahan. Pasien yang mengalami neuropati akibat imun menunjukkan peningkatan skor MRC. 1 pasien AIDP menunjukkan perubahan hingga 12 poin.</p> <p>Hasil yang didapatkan pada <i>secondary endpoint</i>: 1 pasien (AIDP) menunjukkan perubahan pada ONLS.</p>	Hasil dari penelitian menunjukkan pemberian MeCbl dosis sangat tinggi aman dan berpotensi manjur untuk pasien dengan neuropati perifer.

No.	Judul Penelitian (Penulis; tahun)	Tempat Penelitian	Sampel Penelitian	Metode Penelitian	Hasil	Kesimpulan
5	Intravenous methylcobalamin effectively ameliorated painful diabetic neuropathy: A randomized double-blind placebo controlled trial (Purwata T, Widyadharma I, Rudy M, Soejitno A, Gotera W, Suryana K. 2021) ¹⁰	Indonesia	Sampel adalah 42 pasien dengan diabetes dan nyeri neuropati diabetik dari RS Sanglah dan Wangaya, Denpasar.	<i>Randomized double-blind placebo-controlled trial</i>	3 pasien (AIDP, CMT, AMAN) menunjukkan perubahan pada peningkatan kekuatan mengenggam. Penelitian ini dilakukan dengan memberikan MeCbl secara intravena dengan dosis 500 µg dan amitriptilinn 12,5 mg per oral. Hasil dari penelitian ini menunjukkan penurunan NPRS pada awal hari ke-2 dan 3 di antara perlakuan (p<0,0001) dan plasebo (p<0,0001) kelompok masing-masing. Kelompok perlakuan memiliki skor NPRS yang secara signifikan lebih rendah sebesar 1,29 daripada kelompok kontrol selama penelitian.	MeCbl yang diberikan secara intravena terbukti menjadi pengobatan tambahan yang aman dan secara signifikan lebih efektif dalam meredakan nyeri neuropati diabetik.
6	Vitamin B12 Supplementation in Diabetic Neuropathy: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulaf E. 2021) ¹¹	Yunani	Sampel adalah 90 pasien DM dengan neuropati diabetik	<i>Prospective, double-blind, placebo-controlled trial</i>	Penelitian ini dilakukan dengan memberikan MeCbl dosis 1000 µg/hari, per oral, selama 1 tahun. Hasil yang didapatkan adalah selama percobaan, MNSIQ, skor nyeri, secara signifikan membaik di kelompok perlakuan. (p=0,002, p<0,000). Perubahan dari parameter awal dan setelah dilakukan percobaan ditemukan signifikan antara kelompok perlakuan dan placebo, diantaranya MNSIQ (p<0.001) dan skor nyeri (p<0.001).	Peningkatan kadar B12 oral yang mengandung 1000 µg MeCbl selama 12 bulan pada pasien neuropati diabetik mengimprovisasi parameter neuro-fisiologikal, fungsi sudomotor, dan skor nyeri.

PENUTUP

Hasil tinjauan terhadap 6 artikel yang terdapat pada *literature review* ini menunjukkan bahwa MeCbl memiliki pengaruh terhadap perbaikan klinis pasien dengan neuropati perifer yang disebabkan oleh peradangan, hereditas, entrapment, dan diabetik. Perbaikan klinis antara lain menurunnya skor nyeri, mengurangi rasa kelemahan dan keterbatasan gerak, dan meningkatkan kekuatan menggenggam, pasien neuropati perifer. Pemberian MeCbl dinilai aman dan efektif dalam membantu memperbaiki klinis pasien neuropati perifer dalam bentuk oral maupun injeksi.

Literature review ini diharapkan dapat membantu perkembangan ilmu mengenai pengaruh MeCbl terhadap pasien neuropati perifer dan menjadi sumber dan bahan kepustakaan penelitian berikutnya. Adapun, penelitian selanjutnya diharapkan dapat memuat cara kerja dan dosis optimal MeCbl dalam memperbaiki klinis pasien dengan neuropati perifer.

DAFTAR PUSTAKA

1. Donofrio PD. Textbook of peripheral neuropathy. New York: Demos Medical Publishing; 2012.
2. Nold CS, Nozaki K. Peripheral neuropathy: clinical pearls for making the diagnosis. JAAPA: official journal of the American Academy of Physician Assistants. 2020;33:9–15.
3. Mahadewa TGB. Saraf perifer: masalah dan penanganannya. Jakarta: PT. Indeks Permata Putri Media; 2013.
4. Rudy M, Purwata TE, Putra IG. Metilkobalamin sebagai analgesik ajuvan menurunkan skala nyeri neuropati diabetik pada penderita diabetes melitus tipe 2. Medicina. 2018;49:432–7.
5. Suryamiharja A. Peranan vitamin B12 methylcobalamin dalam Neurologi. 2016;29(1):3-5.
6. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, Margariti E, Giannoulaki P, Batanis G, et al. Vitamin B12 supplementation in diabetic neuropathy: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Nutrients. 2021;13(2):1–14.
7. Xu J, Wang W, Zhong XX, Feng YW, Wei XH, Liu XG. 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. Molecular Pain. 2016;12:1-14.
8. Berkowitz AL. Clinical neurology and neuroanatomy localization-based approach. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
9. Jaya MK, Dwicandra NM. Effectivity analysis of neuroprotector (vitamin B complex and mecobalamin) as neuropathic pain supportive therapy in elderly with type 2 diabetes mellitus. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 2017;10(12):320–3.
10. Fitri FI, Fithrie A, Rambe AS, Sjahrir H. Pengaruh metilkobalamin pada sindrom terowongan karpal dengan dan tanpa diabetes mellitus. Artikel Penelitian Neurona. 2015;33(1).
11. Shibuya K, Misawa S, Nasu S, Sekiguchi Y, Beppu M, Iwai Y, et al. Safety and efficacy of intravenous ultra-high dose methylcobalamin treatment for peripheral neuropathy: a phase I/II open label clinical trial. Internal Medicine. 2014;53(17).
12. Purwata TE, Putu I, Widyadharma E, Soejitno A, Gotera W, Suryana K. Intravenous methylcobalamin effectively ameliorated painful diabetic neuropathy: a randomized double-blind placebo controlled trial. Romanian Journal of Neurology. 2021;20(3).

