

## PENGARUH METILKOBALAMIN PADA SINDROM TEROWONGAN KARPAL DENGAN DAN TANPA DIABETES MELITUS

### EFFECT OF METHYLCOBALAMIN IN CARPAL TUNNEL SYNDROME WITH AND WITHOUT DIABETES MELLITUS

Fasihah Irfani Fitri, \*Aida Fithrie, \*Aldy S Rambe, \*Hasan Sjahrir\*

#### ABSTRACT

**Background:** Carpal tunnel syndrome (CTS) is the most common entrapment neuropathy and its incidence is increased in patients with diabetes mellitus (DM). Methylcobalamin is the active form of vitamin B12 that has been widely used in peripheral neuropathy.

**Purpose:** To evaluate the effects of methylcobalamin on nerve conduction velocity (NCV) and pain intensity on diabetic and non diabetic CTS patients.

**Methods:** This was a quasi experimental study involving 42 CTS subjects (21 diabetic and 21 non-diabetic subjects). The CTS was diagnosed by neurologic and electrophysiologic examinations and pain intensity was measured using visual analogue scale (VAS). All subjects were given methylcobalamin 500µg orally three times daily for 30 days, then had repeated NCV examination and VAS measurement. Paired t-test and Wilcoxon test were used to find out the effects of methylcobalamin to NCV and VAS. Pearson and Spearman correlation tests were used to assess the relationship between NCV and VAS.

**Result:** At baseline, there were no significant differences in NCV values and VAS score between two groups. After the administration of methylcobalamin, the mean values of sensory NCV and motor NCV were not significantly different in diabetic and non-diabetic subjects. There was significant decline in the VAS scores in both diabetic and non-diabetic CTS subjects ( $p < 0.001$ ).

**Discussion:** There was no significant effect of methylcobalamin on NCV and there was a significant effect of methylcobalamin on pain intensity in diabetic CTS patients and non diabetic CTS patients.

**Keyword:** Carpal tunnel syndrome, diabetes mellitus, methylcobalamin, nerve conduction velocity, pain intensity

#### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Sindrom terowongan karpal (STK) merupakan *entrapment neuropathy* yang paling sering dijumpai, terutama pada diabetes mellitus (DM). Metilkobalamin merupakan bentuk aktif vitamin B12 yang digunakan secara luas pada neuropati perifer, sehingga diharapkan dapat memberi perbaikan gejala pada STK.

**Tujuan:** Mengetahui pengaruh pemberian metilkobalamin terhadap kecepatan hantar saraf (KHS) dan intensitas nyeri pada pasien STK dengan dan tanpa DM.

**Metode:** Penelitian kuasi eksperimen di Poliklinik Neurologi RSUP H. Adam Malik, Medan, pada April-Desember 2012. Subjek adalah pasien STK berdasarkan pemeriksaan neurologis dan kecepatan hantar saraf (KHS) secara elektrofisiologis, lalu dikelompokkan menjadi dengan dan tanpa DM. Intensitas nyeri dinilai menggunakan *visual analogue scale* (VAS). Semua pasien diberikan metilkobalamin 500µg per oral tiga kali sehari selama 30 hari, lalu diperiksa KHS dan VAS ulang. Analisis menggunakan uji t berpasangan dan Wilcoxon, sedangkan untuk mengetahui hubungan antara nilai KHS dengan VAS digunakan uji korelasi Pearson dan Spearman.

**Hasil:** Didapatkan 42 subjek, masing-masing 21 subjek pada kelompok dengan dan tanpa DM. Tidak terdapat perbedaan rerata nilai KHS dan VAS yang bermakna antara kedua kelompok, sebelum dan sesudah pemberian metilkobalamin. Terdapat penurunan skor VAS yang bermakna pada subjek STK dengan DM ( $p < 0,001$ ) dan tanpa DM ( $p < 0,001$ ).

**Diskusi:** Pemberian metilkobalamin menunjukkan pengaruh yang bermakna terhadap intensitas nyeri pada subjek STK dengan DM dan tanpa DM.

**Kata kunci:** Diabetes mellitus, intensitas nyeri, kecepatan hantar saraf, metilkobalamin, sindrom terowongan karpal

\*Departemen Neurologi FK Universitas Sumatera Utara, Medan. **Korespondensi:** irfanifitri@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Sindrom terowongan karpal (STK) adalah kumpulan gejala akibat penekanan pada n. Medianus oleh ligamentum karpal transversal, di dalam terowongan karpal pada pergelangan tangan.<sup>1</sup> Biasanya pasien mengeluh rasa kebas atau kehilangan sensorik pada distribusi n. Medianus (tiga jari pertama dan sisi radial dari jari keempat) dan rasa nyeri di area tersebut, sering dengan penyebaran proksimal ke lengan. Rasa nyeri ini dapat membangunkan pasien dari tidur dan diperberat dengan aktivitas yang melibatkan fleksi atau ekstensi pergelangan tangan.<sup>2,3,4,5,6</sup>

Metode yang paling objektif untuk menegakkan diagnosis STK adalah dengan pemeriksaan elektrofisiologis.<sup>2,4,7,8,9</sup> Tujuan utama pemeriksaan neurofisiologis pada pasien dengan gejala dan tanda klinis STK adalah untuk mengkonfirmasi kompresi n. Medianus di pergelangan tangan.<sup>10</sup> Secara umum, hasil pemeriksaan elektrofisiologis pada STK dapat berupa penurunan kecepatan hantar saraf (KHS) sensorik dan motorik pada nervus medianus di pergelangan tangan, pemanjangan latensi distal (LD) motorik, penurunan amplitudo *sensory nerve action potential* (SNAP) dan *compound muscle action potential* (CMAP) n. Medianus, serta ditemukannya aktivitas spontan pada m. abduktor polisis brevis.<sup>11,12,13</sup>

Metilkobalamin merupakan bentuk aktif dari vitamin B12 yang memiliki efek inhibisi terhadap degenerasi Wallerian dan untuk regenerasi neural. Metilkobalamin merupakan satu-satunya derivat aktif dari vitamin B12 yang mempunyai efek merangsang proteosintesis sel-sel Schwann dan dengan jalan transmetilasi dapat menyebabkan mielogenesis, regenerasi akson saraf, dan memperbaiki transmisi pada sinaps.<sup>14</sup>

Pada pasien neuropati diabetik, pemberian metilkobalamin menunjukkan perbaikan yang bermakna secara statistik pada gejala somatik dan otonomik.<sup>13</sup> Pada penelitian Hai-yan, metilkobalamin memperbaiki tanda dan gejala polineuropati diabetik, KHS sensorik medianus dan peroneus, serta KHS motorik medianus dan tibialis.<sup>15</sup> Penelitian oleh Sato dkk (2005) dilakukan untuk mengetahui efek pemberian metilkobalamin oral pada pasien pascastroke yang mengalami gejala STK pada sisi

nonparensinya. Pada penelitian prospektif tersebut, 67 pasien mendapat 1500mcg mekobalamin setiap hari selama 2 tahun, dan 68 pasien tidak diterapi. Pada awal penelitian dilakukan KHS sensorik, KHS motorik, SNAP pada pergelangan tangan, latensi distal (LD) sensorik *palm-to-wrist*, *palm-to-wrist* SNAP, CMAP, dan latensi distal motorik n. Medianus yang abnormal secara bermakna pada sisi nonparensis dibandingkan sisi hemiparesis atau pada kontrol. Setelah pemberian metilkobalamin selama 2 tahun, seluruh parameter elektrofisiologis pada sisi nonparensis menunjukkan perbaikan secara bermakna pada kelompok yang diterapi dibandingkan dengan yang tidak diterapi. Perbaikan pada parameter sensorik lebih besar dibanding motorik.<sup>16</sup>

Terdapat berbagai faktor yang mempengaruhi intensitas nyeri pada pasien STK. Penelitian oleh Nunez dkk menunjukkan bahwa faktor yang berperan sebagai prediktor intensitas nyeri pada pasien STK adalah depresi dan misinterpretasi dari nosisepsi yang ditentukan dengan *pain catastrophizing score*.<sup>6</sup> Povlsen dkk mendapatkan perlambatan KHS—sebagai tanda kompresi yang lebih berat—pada pasien yang berusia di atas 70 tahun dibandingkan dengan yang berusia di bawah 40 tahun, namun pasien usia tua menunjukkan nilai VAS yang lebih rendah dibandingkan pasien usia muda.<sup>17</sup>

## TUJUAN

Untuk mengetahui pengaruh pemberian metilkobalamin terhadap KHS dan intensitas nyeri pasien STK dengan dan tanpa diabetes mellitus (DM).

## METODE

Penelitian ini menggunakan metode kuasi eksperimental dengan rancangan *pre* dan *posttest* terhadap pasien STK yang berobat ke Poliklinik Neurologi RSUP H. Adam Malik, Medan, secara konsekutif pada bulan April hingga Desember 2012. Subjek dikelompokkan dengan dan tanpa DM secara *matching* dalam hal usia dan jenis kelamin.

Kriteria eksklusi adalah subjek dengan gangguan fungsi ginjal atau hati, hipotiroid, dan kehamilan; riwayat penggunaan obat-obatan yang dapat menyebabkan neuropati (sitostatika,

amiodaron, kloramfenikol, klorokuin, kolkisin, dapson, ethambutol, isoniazid, dan fenitoin); serta riwayat trauma atau artritis pada pergelangan tangan.

Diagnosis STK ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan neurologis, dan pemeriksaan elektroneuromiografi (ENMG) yang meliputi pemeriksaan KHS sensoris n. Medianus dan Ulnaris, KHS motoris n. Medianus dan Ulnaris, serta perbandingan latensi n. Medianus-Ulnaris.<sup>17</sup> Diagnosis DM ditegakkan berdasarkan gejala klinis yaitu keluhan klasik DM yang berupa poliuria, polidipsia, polifagia, penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya, dan kadar glukosa darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dL atau kadar glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dL.<sup>19</sup>

Intensitas nyeri dinilai menggunakan *visual analogue scale* (VAS) berupa garis horizontal berukuran 10cm, dengan pangkal “tidak nyeri” dan ujung “nyeri yang paling berat”. Pasien diminta untuk memberi tanda pada garis yang paling mewakili persepsi mereka tentang intensitas nyeri yang sedang atau dirasakan dalam 2 minggu terakhir. Semua subjek dilakukan pengukuran KHS dan VAS, diberikan metilkobalamin 3x500mcg per oral selama 30 hari, kemudian dilakukan pemeriksaan KHS dan VAS ulang.

Analisis deskriptif untuk melihat gambaran karakteristik subjek penelitian. Untuk mengetahui pengaruh pemberian metilkobalamin terhadap nilai KHS dan VAS digunakan uji t berpasangan -untuk variabel berdistribusi normal- dan uji Wilcoxon-jika data tidak terdistribusi normal. Untuk mengetahui hubungan antara nilai KHS dengan VAS digunakan uji korelasi Pearson -jika data berdistribusi normal- dan uji korelasi Spearman-jika data tidak terdistribusi normal.

## HASIL

Didapatkan 48 subjek STK yang terdiri dari 24 subjek dengan DM dan 24 subjek tanpa DM. Sebanyak 3 subjek dari masing-masing kelompok (total 6 subjek) dikeluarkan karena tidak datang menjalani pemeriksaan ENMG ulangan pascaterapi, sehingga hanya terdapat 42 subjek yang terdiri dari 21 subjek dengan DM dan 21 subjek tanpa DM (Tabel 1). Mayoritas subjek adalah perempuan (81%)

dengan rerata usia  $56,05 \pm 8,27$  tahun (43-75 tahun).

Pada kelompok subjek STK dengan DM, didapatkan nilai KHS sensoris n. Medianus yang lebih cepat setelah pemberian metilkobalamin ( $36,15 \pm 18,21$  m/s) dibandingkan sebelum pemberian ( $39,32 \pm 16,79$  m/s), walaupun tidak bermakna ( $p=0,058$ ). Nilai KHS motoris n. medianus lebih lambat setelah pemberian metilkobalamin ( $50,37 \pm 7,85$  m/s) daripada sebelum pemberian ( $49,52 \pm 6,11$  m/s), juga tidak bermakna ( $p=0,523$ ). Nilai perbedaan LD motoris n. lumbrikal rami Medianus-Ulnaris didapatkan lebih pendek secara bermakna ( $p=0,015$ ) setelah pemberian metilkobalamin ( $1,16 \pm 1,69$  ms) daripada sebelum pemberian ( $1,47 \pm 1,94$  ms).

Pada kelompok subjek STK tanpa DM, didapatkan nilai KHS sensoris n. Medianus lebih cepat setelah pemberian metilkobalamin ( $28,89 \pm 21,71$  m/s) daripada sebelum pemberian ( $25,01 \pm 22,69$  m/s), walaupun tidak bermakna ( $p=0,382$ ). Nilai KHS motoris n. Medianus didapatkan lebih cepat setelah pemberian metilkobalamin ( $52,23 \pm 4,75$  m/s) daripada sebelum pemberian metilkobalamin ( $52,03 \pm 7,09$  m/s), namun perbedaan ini tidak bermakna ( $p=0,866$ ). Nilai LD motoris n. Medianus didapatkan lebih pendek secara bermakna ( $p=0,001$ ) setelah pemberian metilkobalamin ( $5,55 \pm 1,75$  ms) daripada sebelum pemberian metilkobalamin ( $5,98 \pm 2,07$  ms). Nilai perbedaan LD motoris n. Medianus-n.Ulnaris didapatkan lebih pendek secara bermakna ( $p=0,006$ ) setelah pemberian metilkobalamin ( $2,98 \pm 1,72$  ms) daripada sebelum pemberian metilkobalamin ( $3,35 \pm 1,98$  ms). Nilai perbedaan LD motoris n. Medianus *wrist-palm* didapatkan lebih pendek secara bermakna ( $p=0,030$ ) setelah pemberian metilkobalamin ( $3,25 \pm 1,82$  ms) daripada sebelum pemberian metilkobalamin ( $3,58 \pm 1,98$  ms), seperti pada Tabel 2.

Pada subjek STK dengan DM, didapatkan skor VAS yang secara bermakna lebih rendah setelah pemberian metilkobalamin ( $3,66 \pm 1,98$ ) daripada sebelum pemberian metilkobalamin ( $5,04 \pm 1,93$ ) ( $p < 0,001$ ). Setelah disesuaikan dengan penggunaan obat dan penggunaan *wrist brace*, perbedaan rerata skor VAS ini tetap bermakna ( $p=0,001$ ). Begitu pula pada subjek STK tanpa DM, didapatkan skor

**Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian(n=42)**

Variabel	n (%)	Dengan DM (n=21)	Tanpa DM (n=21)	p
Usia(rerata, tahun)	56,05±8,27	57,81±8,68	54,29±7,64	0,171*
<b>Jenis kelamin</b>				0,697**
• Laki-laki	8 (19)	5 (23,8)	3 (14,3)	
• Perempuan	34 (81)	16 (76,2)	18 (85,7)	
<b>Pekerjaan</b>				0,591***
• Pegawai Negeri Sipil	20 (47,6)	12 (57,1)	8 (19,0)	
• Karyawan	11 (26,2)	2 (9,5)	9 (61,9)	
• Ibu rumah tangga	9 (21,4)	6 (28,6)	3 (14,3)	
• Wiraswasta	2 (4,8)	1 (4,8)	1 (4,8)	
<b>Tanda Tinel</b>				0,147**
• Positif	10 (23,8)	3 (14,3)	7 (33,3)	
• Negatif	32 (76,2)	18 (85,7)	14 (66,7)	
<b>Tanda Phalen</b>				0,355**
• Positif	21 (50)	9 (42,9)	12 (57,1)	
• Negatif	21 (50)	12 (57,1)	9 (42,9)	
<b>Tanda kompresi</b>				0,495**
• Positif	12 (28,6)	5 (23,8)	7 (33,3)	
• Negatif	30 (71,4)	16 (76,2)	14 (66,7)	
<b>Fungsi Motorik APB</b>				1,00***
• Normal	33 (78,6)	16 (76,2)	17 (81,0)	
• Terganggu	9 (21,4)	5 (23,8)	4 (19,0)	
<b>Keterlibatan sisi tangan</b>				1,00***
• Kanan	12 (28,6)	5 (23,8)	7 (33,3)	
• Kiri	5 (11,9)	4 (19,0)	1 (4,8)	
• Bilateral	25 (59,5)	12 (57,1)	13 (61,9)	
<b>Penggunaan Obat</b>				1,00***
• Amitriptilin	32 (76,2)	15 (71,4)	17 (81,0)	
• Gabapentin	2 (4,0)	2 (9,5)	-	
• Amitriptilin dan gabapentin	5 (11,9)	2 (9,5)	3 (14,3)	
• Natrium diklofenak	1 (2,4)	1 (4,8)	-	
• Tanpa obat	2 (4,8)	1 (4,8)	1 (4,8)	
<b>Penggunaan wrist brace</b>				1,00**
• Iya	3 (7,1)	1 (4,8)	2 (9,5)	
• Tidak	39 (92,9)	20 (95,2)	19 (90,5)	

APB: m. Abduktor pollicis brevis; \*Uji t tidak berpasangan; \*\*Uji *Chi-square* atau Uji Fisher; \*\*\*Uji Kolmogorov-Smirnov

VAS yang secara bermakna lebih rendah setelah pemberian metilkobalamin (3,19±2,44) daripada sebelum pemberian metilkobalamin (4,95±2,15) (p<0,001). Setelah disesuaikan dengan penggunaan obat dan penggunaan *wrist brace*, perbedaan rerata skor VAS ini tetap bermakna (p=0,001), seperti pada Tabel 3. Pada subjek STK dengan DM dan tanpa DM didapatkan korelasi negatif yang tidak bermakna antara KHS sensoris dan KHS motoris n. Medianus dengan skor VAS sebelum dan setelah pemberian metilkobalamin (Tabel 4).

## PEMBAHASAN

Pada kelompok subjek STK dengan DM, tidak didapatkan perbedaan KHS sensoris dan motoris n. Medianus yang bermakna setelah pemberian metilkobalamin. Parameter elektrofisiologis yang berbeda bermakna setelah pemberian metilkobalamin adalah beda LD motoris n. Lumbrikal rami Medianus–Ulnaris (p=0,015). Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Moridera dkk yang melakukan penelitian pada 32 subjek DM dengan neuropati diabetik dan membagi

**Tabel 2. Perbedaan Nilai KHS dan VAS Sebelum dan Setelah Pemberian Metilkobalamin pada STK dengan dan tanpa DM (n=42)**

Variabel	DM		P	Tanpa DM		P
	Sebelum Pemberian (Rerata±SD)	Setelah Pemberian (Rerata±SD)		Sebelum Pemberian (Rerata±SD)	Setelah Pemberian (Rerata±SD)	
KHS sensoris (m/s)	36,15±18,21	39,32±16,79	0,058**	25,01±22,69	28,89±21,71	0,382**
KHS motoris (m/s)	50,37±7,85	49,52±6,11	0,523*	52,03±7,09	52,23±4,75	0,866*
LD sensoris medianus (ms)	3,23±1,64	3,30±1,43	0,061**	2,22±2,03	2,67±2,01	0,062**
LD motoris medianus (ms)	4,60±0,52	4,46±0,48	0,070**	5,98±2,07	5,55±1,75	<b>0,001**</b>
Beda LD sensoris medianus-ulnaris (ms)	1,31±0,92	1,18±0,89	0,305**	1,92±0,92	1,79±0,81	0,179*
Beda LD motoris medianus-ulnaris (ms)	1,61±0,64	1,50±0,59	0,169*	3,35±2,01	2,98±1,72	<b>0,006**</b>
Beda LD motoris medianus <i>wrist-palm</i> (ms)	2,12±4,34	2,08±0,52	0,506**	3,58±1,98	3,25±1,82	<b>0,030**</b>
Beda LD motoris lumbrikal medianus ulnaris (ms)	1,47±1,94	1,16±1,69	<b>0,015**</b>	2,42±2,19	2,06±1,74	0,106**

KHS: kecepatan hantar saraf; VAS: *visual analogue scale*; STK: Sindrom terowongan karpal; DM: diabetes mellitus; LD: latensi distal; \*uji t berpasangan; \*\*uji Wilcoxon

subjek menjadi dua kelompok, kelompok pertama (10 subjek) diberikan 1500 unit metilkobalamin sekali sehari selama 2 minggu melalui injeksi IV, sedangkan kelompok kedua (22 subjek) diberikan 1500 unit metilkobalamin per oral dalam tiga dosis terbagi selama 6 bulan, dan dilakukan penilaian KHS sensoris n. Medianus dan KHS motoris n. Medianus. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbaikan pada KHS sensoris n. Medianus dan KHS motoris n. Medianus pada kedua kelompok setelah pemberian metilkobalamin, namun perbaikan ini tidak bermakna.<sup>20</sup>

Pada kelompok subjek STK tanpa DM, tidak didapatkan perbedaan KHS sensoris dan motoris n. Medianus yang bermakna setelah pemberian metilkobalamin. Parameter elektrofisiologis yang berbeda bermakna setelah pemberian metilkobalamin pada subjek STK tanpa DM adalah LD motoris n. Medianus (p=0,001), beda LD motoris n. Medianus–n. Ulnaris (p=0,006), dan beda LD motoris n. Medianus *wrist-palm* (p=0,030). Hal ini sejalan dengan penelitian Sato dkk yang mendapatkan perbaikan parameter elektrofisiologi pada subjek stroke dengan STK yang diterapi dengan metilkobalamin

1500mcg setiap hari selama 2 tahun, dimana nilai LD motoris medianus setelah pemberian metilkobalamin (4,6±1,2ms) secara bermakna lebih pendek daripada sebelum pemberian metilkobalamin (5,1±1,3ms).<sup>16</sup>

Mekanisme metilkobalamin memberikan efek positif terhadap saraf belum diketahui dengan pasti. Kuwabara dkk melaporkan bahwa akumulasi metilkobalamin eksogen tampaknya dapat membantu regenerasi dan remielinisasi saraf.<sup>21</sup> Metilkobalamin adalah bentuk kobalamin yang aktif secara biologis, artinya metilkobalamin dapat langsung dipakai oleh tubuh dalam reaksi kimiawi tertentu untuk mencapai tujuan tertentu. Beberapa penelitian, walaupun dalam skala kecil, menunjukkan bahwa untuk memperbaiki kerusakan saraf dibutuhkan dosis tinggi, dan belum ditemukan adanya kisaran dosis toksik dari metilkobalamin. Secara spesifik, metilkobalamin bertindak sebagai donor metil langsung pada reaksi metilasi DNA. Metilkobalamin juga menstabilisasi protein enzim *methionine synthetase* pada kondisi defisiensi kobalamin.<sup>22</sup> Metilkobalamin adalah donor gugus metil yang penting pada selubung mielin yang melapisi akson dan untuk metabolisme DNA untuk regenerasi saraf.<sup>23</sup>

**Tabel 3. Perbedaan Nilai VAS Sebelum dan Setelah Pemberian Metilkobalamin pada Kelompok dengan dan tanpa DM (n=42)**

Variabel	DM		P	Tanpa DM		P
	Sebelum Pemberian (Rerata±SD)	Setelah Pemberian (Rerata±SD)		Sebelum Pemberian (Rerata±SD)	Setelah Pemberian (Rerata±SD)	
Skor VAS	5,04±1,93	3,66±1,98	<0,001*	4,95±2,15	3,19±2,44	<0,001**
<b>Derajat STK, n (%)</b>						0,102**
• Derajat 1	-	2 (9,5)	0,059**	2 (9,5)	2 (9,5)	
• Derajat 2	9 (42,9)	9 (42,9)		4 (19,0)	5 (23,8)	
• Derajat 3	8 (38,1)	7 (33,3)		6 (28,6)	7 (33,3)	
• Derajat 4	4 (19,0)	3 (14,3)		4 (19,0)	3 (14,3)	
• Derajat 5	-	-		5 (23,8)	4 (19,6)	
• Derajat 6	-	-		-	-	

VAS: *visual analogue scale*; STK: Sindrom terowongan karpal; DM: diabetes mellitus  
 p<0,05 bermakna; \*Uji t berpasangan; \*\*Uji Wilcoxon

**Tabel 4. Hubungan Nilai KHS dengan VAS (n=42)**

Variabel		VAS (dengan DM)		VAS (tanpa DM)	
		r	P	R	p
Sebelum pemberian metilkobalamin	KHS sensoris	-0,381	0,088**	-0,406	0,068**
	KHS motoris	-0,055	0,811*	-0,268	0,240*
Setelah pemberian metilkobalamin	KHS sensoris	-0,349	0,121**	-0,412	0,064**
	KHS motoris	-0,145	0,530*	-0,071	0,759**

KHS: kecepatan hantar saraf; VAS: *visual analogue scale*; DM: diabetes mellitus  
 p< 0,05 bermakna; \*Uji korelasi Pearson; \*\*Uji korelasi Spearman

Serabut sensoris menyusun 94% serabut pada saraf medianus dan merupakan serabut yang paling awal terkena akibat kompresi pada terowongan karpal. Oleh sebab itu, perbaikan pada parameter sensoris seperti KHS dan LD sensoris akan lebih nyata dibandingkan dengan parameter motoris, seperti KHS dan LD motoris. Temuan biokimia menunjukkan bahwa metilkobalamin bekerja langsung sebagai donor metil pada metabolisme DNA dan kadar metilkobalamin yang tinggi dapat meningkatkan transkripsi gen yang dapat meningkatkan sintesis protein untuk regenerasi saraf.<sup>16</sup>

Pada penelitian ini didapatkan skor VAS yang lebih rendah setelah pemberian metilkobalamin pada subjek STK dengan dan tanpa DM. Setelah disesuaikan dengan penggunaan obat dan penggunaan *wrist brace*, perbedaan rerata skor VAS ini tetap bermakna (p=0,001), yang menunjukkan pengaruh metilkobalamin dalam mengurangi keluhan subjektif nyeri pada subjek STK dengan dan tanpa DM.

Hal ini sejalan dengan penelitian Kikkawa dkk terhadap 33 subjek DM yang dibagi menjadi dua kelompok; 19 subjek diterapi dengan metilkobalamin 500µg tiga kali sehari selama 8 minggu dan 14 subjek diterapi dengan 3 kapsul multivitamin (mengandung 25mg vitamin B1, 25 mg vitamin B6, dan 250µg vitamin B12) sehari selama 8 minggu. Dilakukan penilaian keluhan sensoris subjektif (nyeri spontan, parestesi, hipestesi, penurunan sensitivitas terhadap rasa panas dan dingin), otonom (*dizziness*, diare, *abnormal sweating*, konstipasi, dan impotensi) dengan skor 0-5 (skor yang semakin tinggi menunjukkan keluhan yang lebih berat), dan gejala sensoris objektif. Rerata usia, durasi mengalami DM, nilai HbA1c, dan keparahan komplikasi pada kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna. Setelah pemberian metilkobalamin, terdapat penurunan yang bermakna pada skor keluhan subjektif sensoris dari 2,95±2,32 (sebelum terapi) menjadi 1,84±1,64 (setelah terapi), tanpa perubahan yang bermakna

pada kelompok multivitamin.<sup>24</sup>

Lesi saraf tepi seperti pada neuropati diabetik dapat menunjukkan gejala positif seperti disestesia, parestesia atau nyeri. Lesi susunan saraf aferen ini dapat memacu terjadinya *remodelling* dan hipereksitabilitas pada membran, sehingga akan tumbuh tunas-tunas baru (*sprouting*) yang berupaya mencapai organ target. Tunas yang tidak dapat mencapai organ target akan membentuk neuroma. Struktur ini akan menjadi tempat berakumulasinya saluran ion natrium dan saluran ion lainnya yang akan menyebabkan munculnya *ectopic pacemaker*. Selain saluran ion juga akan terlihat adanya molekul-molekul transduser dan reseptor baru yang secara keseluruhan dapat menyebabkan terjadinya cetusan ektopik, mekanosensitifitas abnormal, termosensitifitas, dan kemosensitifitas.<sup>22</sup>

Kuwabara dkk meneliti efektivitas metilkobalamin pada neuropati diabetik dan uremik pada subjek yang menjalani hemodialisis kronik.<sup>21</sup> Sembilan subjek mendapatkan injeksi metilkobalamin 500µg tiga kali seminggu selama 6 bulan. Efek diukur dengan menggunakan derajat nyeri neuropatik dan pemeriksaan kecepatan hantar saraf. Setelah 6 bulan terapi keluhan subjektif berupa nyeri dan parestesi berkurang, dan kecepatan hantar motoris ulnaris dan sensoris medianus menunjukkan perbaikan signifikan. Tidak ditemukan adanya efek samping pada pemberian terapi ini. Disimpulkan bahwa pemberian metilkobalamin intravena aman dan merupakan bentuk terapi dengan potensi menguntungkan terhadap neuropati pada subjek dengan hemodialisis kronik.<sup>21</sup>

Fuji dkk dalam Meliala, melakukan penelitian pada 76 kasus nyeri punggung bawah dengan diagnosis nyeri punggung bawah, kanalis stenosis lumbal, spondilosis lumbal, neuralgia skiatika radikuler, dan hernia nukleus pulposus.<sup>22</sup> Subjek diberikan kombinasi metilkobalamin 1500µg/hari dan esperison HCl 150mg/hari, didapatkan perbaikan yang bermakna secara objektif dari pengukuran nyeri. Nemoto dkk dalam Meliala, melakukan penelitian pada 19 kasus spondilosis servikalis, nyeri miofasial, dan spondilosis lumbal. Penelitian ini menemukan bahwa pemberian injeksi lokal metilkobalamin 500µg sebanyak 2-3 kali seminggu

dapat memperbaiki gejala berupa nyeri spontan, nyeri saat pergerakan, nyeri tekan, rasa baal, dan ketegangan otot secara signifikan.<sup>22</sup>

Pada subjek STK dengan dan tanpa DM terdapat korelasi negatif yang tidak bermakna antara KHS sensoris n. Medianus dan KHS motoris n. Medianus dengan skor VAS yang baik sebelum dan setelah pemberian metilkobalamin. Hal ini berarti semakin tinggi nilai KHS sensoris dan motoris n. Medianus, maka semakin rendah skor VAS yang berarti semakin tidak nyeri, namun hubungan ini tidak bermakna.

Penelitian Povlsen dkk pada 106 subjek STK mendapatkan tidak adanya hubungan antara gejala subjektif dengan keparahan KHS, bahwa subjek dengan skor VAS diatas 5 dapat berhubungan dengan nilai KHS yang hanya sedikit abnormal. Hal ini terutama didapatkan pada subjek dengan usia di atas 70 tahun, subjek usia tua memiliki gangguan sensoris yang terkait usia sehingga kurang menyadari adanya keluhan sensoris. Penelitian tentang persepsi nyeri menemukan adanya penurunan sensitivitas nyeri seiring bertambah usia.<sup>17</sup>

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, desain penelitian ini adalah kuasi eksperimen, yaitu tidak dilakukan randomisasi pada unit-unit *sampling*-nya. Dengan desain ini, tidak dapat ditetapkan hubungan kausal yang pasti antara perlakuan dengan hasil yang diukur, terutama jika terdapat variabel perancu yang tidak dapat sepenuhnya dikendalikan. Pada penelitian ini, tidak dilakukan pengukuran terhadap beberapa variabel yang dilaporkan oleh penelitian sebelumnya dapat mempengaruhi intensitas nyeri pada subjek STK, seperti *illness behavior* (terutama depresi dan misinterpretasi nosisepsi). Kedua, pemberian obat metilkobalamin dilakukan tiga kali sehari tanpa pengawas langsung, sehingga tidak dapat disingkirkan kemungkinan ketidakteraturan minum obat pada subjek.

## KESIMPULAN

Pemberian metilkobalamin tidak berpengaruh terhadap KHS sensoris dan motorik n. Medianus pada subjek STK dengan dan tanpa DM. Namun pemberian metilkobalamin berpengaruh terhadap

intensitas nyeri pada subjek STK dengan dan tanpa DM.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Suryamiharja A, Purwata TE, Suharjanti I, Yudianta. Konsensus nasional I diagnostik dan penatalaksanaan nyeri neuropatik. Surabaya: Airlangga University Press; 2011.
2. Kim RP, Edelman SV, Kim DD. Musculoskeletal complications of diabetes mellitus. *Clinical Diabetes*. 2001;19(3):132-5.
3. Kanaan N, Sawaya RA. Carpal tunnel syndrome: modern diagnostic and management techniques. *British Journal of General Practice*. 2001;51:311-4.
4. Tay LB, Urkude R, Verma KK. Clinical profile, electrodiagnosis and outcome in patients with carpal tunnel syndrome: a Singapore perspective. *Singapore Med J*. 2006;47(12):1049-52.
5. Preston DC. Compressive and entrapment neuropathies. Dalam: Katijiri B, Kaminski HJ, Preston DC, Ruff RL, Shapiro BE, editor. *Neuromuscular disorders in clinical practice*. Boston: Butterworth Heineman; 2002.hlm.744-50.
6. Nunez F, Vranceanu AM, Ring D. Determinants of pain in patients with carpal tunnel syndrome. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468:3328-32.
7. Oge A, Demir S, Gemalmaz A, Ak F. Relationship between carpal tunnel syndrome and polyneuropathy in diabetics: is the polyneuropathy a risk factor or not?. *Turkish J Endocrinology and Metabolism*. 2004;1:43-7.
8. Ogura T, Akiyo N, Kubo T, Kira Y, Aramaki S, Nakanishi F. The relationship between nerve conduction study and clinical grading of carpal tunnel syndrome. *Journal of Orthopedic Surgery*. 2003;11(2):190-3.
9. Vinik A, Mehrabyan A, Colen L, Boulton A. Focal entrapment neuropathies in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1783-88.
10. Schoenhuber R, Capone L, Pentore R. Neurophysiological assessment of carpal tunnel syndrome. Dalam: Luchetti R, Amadio P, editor. *Carpal Tunnel Syndrome*. Berlin: Springer; 2007.
11. Aroori S, Spence RAJ. Carpal tunnel syndrome. *Ulster Med J*. 2008;77(1):6-17.
12. Weiss L. Carpal tunnel syndrome. Dalam: Weiss L, Silver JK, Weiss L, editor. *Easy EMG*. China: Butterworth Heineman; 2004.
13. Durrant DH, True JM. Myelopathy, radiculopathy, and peripheral entrapment syndromes. New York: CRC Press; 2002.
14. Yamatsu K, Kaneko T, Kitahara A, Ohkawa I. Pharmacological studies on degeneration and regeneration of peripheral nerves: effects of methylcobalamin and cobamide on EMG patterns and loss of muscle weight in rats with crushed sciatic nerve. *J Neurological Sciences*. 1976;231(1):13-8.
15. Hai-Yan J, Hao-Ming T, Dong W. Effects of methylcobalamin on diabetic peripheral neuropathy: a systemic review. *Chinese J Evidence Based Medicine*. 2005;5(8):609-16.
16. Sato Y, Honda Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Amelioration by methylcobalamin of subclinical carpal tunnel syndrome involving unaffected limbs in stroke patients. *J Neurological Sciences*. 2005;231(1):13-8.
17. Povlsen B, Aggelakis K, Koutroumanidis M. Effect of age on subjective complaints and objective severity of carpal tunnel syndrome: prospective study. *J R Soc Med Sh Rep*. 2010;62(1):1-6.
18. Poernomo H, Basuki M, Widjaja D. *Petunjuk praktis elektrodiagnostik*. Surabaya: Airlangga University Press; 2003.
19. *Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia*. Jakarta: 2011.
20. Moridera K, Yoshikawa N, Igarashi T. Clinical evaluation of methyl-B12 in the treatment of diabetic autonomic and peripheral neuropathy. Dalam: Ward J, Goto Y, editor. *Diabetic neuropathy*. Rexdale: John Wiley & Sons Ltd;1990.hlm.443-50.
21. Kuwabara S, Nakazawa R, Azuma N, Suzuki M, Miyajima K, Fukutake T, Hattori T. Intravenous methylcobalamin treatment for uremic and diabetic neuropathy in chronic hemodialysis patients. *Internal Medicine*. 1999; 38: 472-5.
22. Meliala KRT L, Barus JFA. *Metilkobalamin dan penyakit-penyakit neurologis*. Yogyakarta: Medika Gama Press; 2008.
23. Dominguez JC, Ng AR, Damian LF. A prospective, open label, 24-week trial of methylcobalamin in the treatment of diabetic polyneuropathy. *J Diabetes Mellitus* 2012;2(4); 408-12.
24. Kikkawa R, Hatanaka Y, Shigeta Y. Therapeutic effects of methyl-B12 and a multi-vitamin preparation containing B1, B6 and B12 on diabetic neuropathy. *Medical Consultation & New Reedics*. 1985;22.976.