



ARTIKEL PENELITIAN—RESEARCH ARTICLE

Efektivitas Betahistin dalam Tatalaksana Vertigo

Ath-Thariq Ramadhan¹, Ilsa Hunaifi^{2*}

¹ Program Studi Profesi Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas
Mataram

² Bagian Neurologi Fakultas
Kedokteran Universitas
Mataram/RSUD Propinsi NTB

***Korespondensi:**

ilsahunaifi@unram.ac.id

Abstrak

Vertigo merupakan ilusi gerakan diri atau gerakan lingkungan. Keluhan ini menimbulkan beberapa sensasi disorientasi dalam ruang disertai dengan gangguan vegetatif (mual, muntah, berkeringat) atau gejala pendengaran (gangguan pendengaran, tinitus, perasaan penuh pada telinga). Vertigo posisional paroksismal jinak (BPPV), penyakit Ménière, dan neuritis vestibular merupakan kasus yang sering ditemukan dalam praktek klinis. Pengobatan vertigo biasanya mencakup penggunaan obat-obatan, terapi fisik, dan adaptasi gaya hidup. Modalitas farmakologis yang sering digunakan adalah betahistin untuk pengobatan penyakit Ménière dan BPPV. Betahistin mempunyai aktivitas memodulasi sistem histaminergik, menyebabkan vasodilatasi dan memperbaiki aliran darah ke koklea sehingga memperbaiki gejala vertigo.

Kata Kunci: Vertigo, Terapi, Betahistin

PENDAHULUAN

Dizziness adalah keluhan yang sering mengakibatkan seseorang datang ke RS.1 Dizziness terdiri dari vertigo, lightheadedness, presinkop, dan disekuilibrum, di mana 54% gejala berupa vertigo.2 Vertigo merupakan suatu istilah yang berasal dari bahasa latin “vertere” yang berarti memutar. Rasa pusing, sempoyongan, melayang, badan berputar atau dunia sekeliling berputar merupakan beberapa keluhan yang dinyatakan oleh penderita vertigo.3 Vertigo adalah persepsi yang salah dari gerakan seseorang atau lingkungan sekitarnya. Persepsi bisa berupa rasa berputar, disebut vertigo vestibular yang berarti terdapat gangguan vestibular, atau rasa goyang melayang mengambang disebut vertigo non-vestibular yang berarti terdapat gangguan pada sistem propioseptif atau sistem visual.4. Keluhan ini menimbulkan juga dapat disertai dengan gangguan vegetatif (mual, muntah, berkeringat) atau gejala pendengaran (gangguan pendengaran, tinitus, perasaan penuh pada telinga).5

Sebuah penelitian epidemiologi di Jerman menyebutkan bahwa prevalensi seumur hidup dari vertigo vestibular diperkirakan sebesar 7,4% dan yang membutuhkan konsultasi medis adalah 5,8%.6

Perkiraan prevalensi vertigo signifikan yang berdampak pada kehidupan sehari-hari berkisar antara 3% hingga 10%. Vertigo dilaporkan sekitar 1,7 kali lebih sering oleh wanita daripada pria, dan kunjungan ke dokter karena vertigo meningkat seiring bertambahnya usia.5

Terjadinya vertigo melibatkan beberapa struktur anatomi terlibat. Kontrol keseimbangan dan orientasi spasial tergantung pada input dari sistem vestibular, sistem visual, dan saraf proprioseptif (tendon, otot, dan sendi). Nukleus vestibular, yang terletak di pons menerima input dari labirin vestibular melalui cabang vestibular saraf kranial VIII dan dari serebelum. Nukleus vestibular juga akan mengirim serat eferen ke serebelum, fasikulus longitudinal medial, dan saluran vestibulospinal. Dengan demikian, etiologi vertigo dapat berasal dari telinga bagian dalam, batang otak, atau serebelum, yang kemudian dikelompokkan sebagai vertigo perifer dan vertigo sentral berdasarkan struktur anatomi yang terlibat.7

Sebagian besar penyebab vertigo adalah jinak, namun beberapa penyakit penyebab vertigo lainnya seperti stroke, multiple sclerosis, psikogenik, dan fistula perilmfatik, dapat menjadi masalah yang lebih serius, terutama pada pasien tua atau memiliki faktor risiko penyakit vaskuler.1



Penyebab vertigo yang paling sering dijumpai adalah BPPV, Meniere's Disease (MD), dan Neuritis vestibularis. Sekitar 15-20% vertigo berupa BPPV, 10-12% penyakit Ménière, dan 8-10% neuritis vestibularis.5 Patofisiologi dari penyakit-penyakit ini masih belum dipahami sepenuhnya, sehingga sulit untuk mengetahui mekanisme kerja yang tepat dari obat yang digunakan pada gangguan ini.8

Pengobatan vertigo biasanya meliputi penggunaan obat-obatan, terapi fisik, dan adaptasi gaya hidup.5 Kelompok obat yang umum digunakan dalam pengobatan vertigo berupa diuretik, antiemetik, steroid, antimikroba, penghambat saluran kalsium, antidepresan, antikonvulsan, dan antihistamin. Antihistamin termasuk obat antagonis reseptor histamin H1 hingga H4 banyak digunakan dalam pencegahan dan pengobatan gejala vertigo. Antagonis reseptor histamin H1 saat ini paling banyak digunakan pada pasien dengan vertigo. Dalam praktek klinis, obat histaminergik adalah yang paling banyak diresepkan untuk pengobatan vertigo perifer, meskipun mekanisme molekuler histamin memodulasi fungsi vestibular masih belum jelas.5 Survei internasional menemukan bahwa betahistin menjadi obat yang paling sering diresepkan untuk pengobatan berbagai jenis vertigo, termasuk penyakit Meniere, BPPV, dan vertigo perifer lainnya.9 Betahistin diketahui merupakan analog histamin dengan aktivitas agonis pada H1 dan aktivitas antagonis pada reseptor histamin H3 yang relatif kuat.9,10 Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk membahas terkait peranan betahistin dalam terapi vertigo dan bagaimana penggunaan klinisnya.

BETAHISTIN SEBAGAI TERAPI VERTIGO

Betahistin adalah modulator histamin, yang berdasarkan pengalaman klinis, digunakan pada orang dewasa untuk pengobatan penyakit Ménière dan BPPV. Mekanisme kerjanya sebenarnya tidak diketahui dengan baik, tetapi pengalaman klinis menunjukkan bahwa betahistin dapat mencegah evolusi penyakit Ménière dan gangguan pendengaran progresif. Pada penderita BPPV, betahistin digunakan terutama sebagai koadjuvan kompensasi vestibular untuk kasus dengan penyakit berulang.5

Farmakodinamika Betahistin

Kerja utama betahistin adalah memodulasi sistem histaminergik. Betahistin memiliki aktivitas yang kuat sebagai antagonis reseptor histamin H3 dan aktivitas lemah sebagai agonis untuk reseptor histamin H1, dengan hampir tidak ada aktivitas pada reseptor H2. Di telinga bagian dalam, betahistin memiliki efek antagonis yang kuat pada reseptor H3, dan meningkatkan tingkat neurotransmitter yang dilepaskan dari ujung saraf. Betahistin juga memiliki efek agonis langsung pada reseptor H1 yang terletak di pembuluh darah di telinga bagian dalam. Peningkatan jumlah histamin yang dilepaskan dari ujung saraf histaminergik merangsang reseptor H1, sehingga menambah efek agonis langsung betahistin pada reseptor ini. Hal ini menjelaskan efek vasodilatasi kuat dari betahistin di telinga bagian dalam dan kemanjuran betahistin dalam pengobatan vertigo.5

Betahistin dapat meningkatkan aliran darah di daerah koklea, mungkin melalui relaksasi sfingter pra-kapiler dari mikrosirkulasi di telinga bagian dalam. Betahistin bekerja pada sfingter pra-kapiler di stria vaskularis telinga bagian dalam sehingga mengurangi tekanan di ruang endolimfatik. Betahistin menyokong dan memfasilitasi kompensasi vestibular. Efek ini mungkin disebabkan oleh up-regulation dari pergantian dan pelepasan histamin yang dimediasi melalui antagonisme reseptor H3. Ini juga menunjukkan efek inhibisi berdasarkan dosis pada spike generation neuron di inti vestibular lateral dan medial, dimana betahistin memodifikasi pencetus neuron di inti vestibular. Kemanjuran betahistin pada penyakit Ménière mungkin karena kemampuannya untuk memodifikasi sirkulasi telinga bagian dalam atau karena efek langsung pada neuron dari inti vestibular.5

Farmakokinetik Betahistin

Betahistin cepat dan hampir sepenuhnya diserap setelah pemberian oral. Konsentrasi plasma maksimum (C_{max}) dicapai setelah sekitar 1 jam pemberian oral pada subjek puasa. Dalam kondisi makan, C_{max} lebih rendah, tetapi penyerapan total

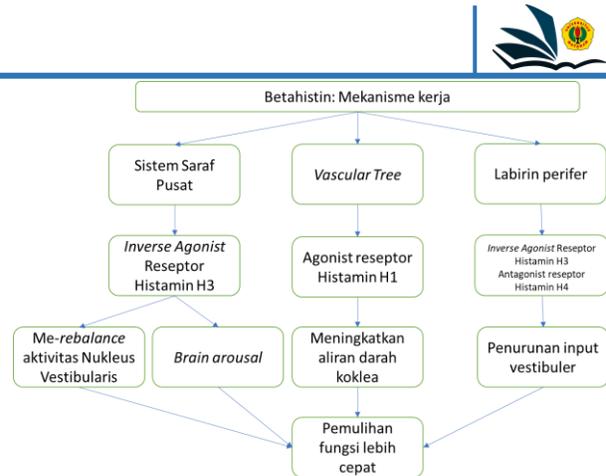


betahistin serupa. Dengan demikian, asupan makanan hanya memperlambat proses penyerapan, tetapi tidak mengganggu penyerapan total obat. Fraksi betahistin yang terikat pada protein plasma diperkirakan kurang dari 5%.⁵

Betahistin ditransformasikan terutama di hati menjadi aminoetilpiridin (M1), hidroksetilpiridin (M2), dan akhirnya menjadi asam 2-piridilasetat (2-PAA) (M3). Setelah absorpsi, betahistin akan cepat dan hampir sepenuhnya dimetabolisme menjadi 2-PAA. Puncak konsentrasi 2-PAA terjadi 1 jam setelah konsumsi dan menurun menjadi setengahnya dalam sekitar 3,5 jam dengan ekskresi ginjal. Dalam analisis farmakokinetik dengan kisaran dosis oral antara 8-48 mg, sekitar 85% dari dosis asli ditemukan dalam urin dan konstan. Hal ini menunjukkan bahwa farmakokinetik betahistin adalah linier, dan jalur metabolisme potensial tidak jenuh sepanjang rentang dosis yang biasa digunakan dalam praktik klinis.^{5,11}

Mekanisme Kerja Betahistin pada Vertigo

Kemanjuran betahistin dapat dijelaskan dengan mekanisme yang menargetkan reseptor histamin (H1, H2, H3, H4) pada tiga tingkat yang berbeda: 1) vascular tree, dengan peningkatan aliran darah koklea dan vestibular yang melibatkan reseptor H1; 2) SSP, dengan peningkatan turnover dan peningkatan pelepasan histamin yang melibatkan reseptor H3 (sebagai antagonis atau inverse agonist), dan 3) labirin perifer, dengan penurunan input melalui efek inhibisi yang diberikan pada tingkat organ akhir perifer dan neuron vestibular primer melalui reseptor H3 dan H4. Selain itu, peningkatan regulasi histamin yang diinduksi betahistine menginduksi general brain arousal yang mendukung aktivitas sensorimotor (efek berlawanan dibandingkan dengan obat vestibulodepresan), digambarkan sebagai faktor penting untuk pemulihan fungsional setelah kehilangan vestibular.



Gambar 1 Mekanisme kerja Betahistin dalam terapi vertigo 12

Data klinis dari pasien menunjukkan dampak pengobatan betahistin untuk kontrol jangka panjang dari vertigo, peningkatan keseimbangan, dan kualitas hidup dapat dijelaskan oleh tiga mekanisme tindakan yang disebutkan di atas, asalkan digunakan dalam dosis yang tepat dan untuk durasi yang tepat. Ini juga menyatakan bahwa meskipun antihistamin paling sering digunakan dalam pengobatan medis vertigo, namun karena efek sedasi, mereka merugikan proses pemulihan sedangkan betahistin tidak memiliki efek sedatif dan karenanya lebih cocok untuk pengobatan penyakit Meniere dan pasien dengan sindrom pusing yang berasal dari perifer.¹²

Betahistin yang tidak memiliki efek sedatif tidak menjadikannya stimulan vestibular. Karena ini bukan depresan SSP, obat ini tidak menginduksi sedasi seperti obat antivertigo antihistamin, tetapi obat ini “menurunkan input vestibular”; karenanya, ia menekan labirin atau inti vestibular dan merupakan obat penenang vestibular dan bukan stimulan vestibular. Implikasi menjadi obat penenang vestibular dan efeknya pada kompensasi vestibular sudah diketahui dan ditetapkan. Setiap penekan vestibular akan secara otomatis mengurangi konflik sensorik dalam sistem vestibular dan dengan demikian membahayakan atau menghambat kompensasi. Peningkatan aliran darah koklea dan vestibular oleh tindakan agnostik reseptor H1 juga telah dibahas. Aktivitas agnostik reseptor H1 betahistin sangat ringan dan mungkin tidak signifikan secara klinis dalam dosis terapi yang



direkomendasikan, kemudian, tidak ada bukti bahwa semua gangguan vestibular perifer disebabkan oleh hipoksia telinga bagian dalam atau otak sehingga meningkatkan aliran darah koklea dan vestibular pada semua pasien dengan vertigo. Peningkatan regulasi histamin yang diinduksi betahistin mungkin menginduksi arousal otak secara menyeluruh yang mendukung aktivitas sensorimotor, dan ini dapat meningkatkan kompensasi vestibular. Diketahui bahwa kompensasi vestibular terhambat oleh sedasi tetapi seberapa besar peningkatannya dengan meningkatkan arousal otak tidak diketahui dengan pasti.¹²

Patofisiologi penyakit Ménière menunjukkan ketidakseimbangan antara masuk dan keluarnya cairan yang mengarah pada perubahan tekanan endolimfatik, yang pada gilirannya menyebabkan hidrops endolimfatik. Betahistin dianggap mengatur struktur kapiler di stria vaskularis telinga bagian dalam, mengurangi tekanan di ruang endolimfatik, dan memfasilitasi reabsorpsi cairan endolimfatik. Pada sebagian besar kasus BPPV, etiologinya tidak diketahui dan dapat mengikuti kelainan vaskular atau trauma kepala. Dianggap bahwa otokonia dapat terlepas dan dilepaskan dalam kasus ini dan kekambuhan BPPV diduga disebabkan oleh gangguan vaskular. Betahistin menghasilkan vasodilatasi dan meningkatkan mikrosirkulasi telinga bagian dalam. Mekanisme ini mungkin dapat menjelaskan efektivitas betahistin sebagai koadjuvan kompensasi vestibular pada kasus BPPV berulang. Pada neuronitis vestibular, pencetus impuls saraf di tingkat pusat terganggu oleh perubahan sirkulasi, dan betahistin dapat efektif dengan meningkatkan mikrosirkulasi telinga bagian dalam. Efek pada telinga bagian dalam dan sistem saraf pusat dapat bekerja sama untuk mengurangi waktu adaptasi. Oleh karena itu, meskipun tidak ada bukti tingkat pertama kemanjuran betahistin, pengalaman klinis dan banyak studi klinis mendukung efektivitas dan keamanan betahistin pada berbagai jenis vertigo perifer.⁵

Keamanan dan Efek Samping Betahistin

Betahistin dikontraindikasikan untuk pasien dengan pheochromocytoma. Efek samping yang paling sering adalah sakit kepala, kesemutan, mati rasa, sensasi terbakar, mual, muntah, dispepsia, sakit perut, dan distensi perut.^{5,13} Betahistin harus digunakan dengan hati-hati pada penderita asma dan ulkus peptikum karena merupakan agonis H₂ ringan dan dapat meningkatkan sekresi lambung. Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan dengan penggunaan betahistin. Reaksi yang merugikan biasanya ringan, sementara, dan dapat diatasi dengan menurunkan dosis atau dengan mengambil dosis saat makan.⁵ Dibandingkan dengan semua obat antivertigo lainnya, betahistin memiliki efek samping paling sedikit dan merupakan obat yang aman bahkan pada dosis yang cukup tinggi. Pemberian betahistin secara sistemik menyebabkan vasodilatasi perifer dan penurunan tekanan darah sistemik; karenanya, harus digunakan dengan hati-hati ketika diresepkan pada dosis yang sangat tinggi.¹³

Efektivitas Betahistin

Pengobatan awal dengan betahistin pada orang dewasa biasanya dalam kisaran 8-16 mg 3 kali sehari, dan dosis pemeliharaan biasanya berkisar 24-48 mg setiap hari. Dosis dapat disesuaikan sesuai dengan respons terhadap pengobatan. Perbaikan dapat diamati setelah beberapa minggu pengobatan, tetapi biasanya hasil yang lebih baik diamati setelah 1-6 bulan terapi.⁵ Efektivitas betahistin telah terbukti bergantung pada dosis dan waktu. Dosis dan durasi pengobatan yang tepat merupakan komponen kunci keberhasilan terapi. Menurut sebagian besar pengalaman klinis, 48 mg per hari selama 3 bulan tampaknya menjadi skema terapi paling sukses untuk penyakit Ménière dan jenis vertigo perifer lainnya.^{5,14} Penelitian Heike dkk pada penderita vertigo dengan terapi betahistin menunjukkan bahwa terdapat hasil yang signifikan terhadap penurunan atau perbaikan gejala vertigo dengan pemberian betahistin (24 mg b.i.d. atau dengan 16 t.i.d.) tanpa terapi tambahan lainnya.¹⁵ Dosis ini telah terbukti berguna untuk mengontrol gejala, mengurangi frekuensi dan intensitas



serangan, memfasilitasi kompensasi vestibular, meningkatkan kualitas hidup, dan mencegah episode baru. Penelitian mengungkapkan betahistine 48 mg/hari memiliki profil tolerabilitas yang baik pada pasien dengan vertigo vestibular perifer berulang.⁷ Pada sebuah Virtuoso Study, dilaporkan bahwa betahistin 48 mg/hari pada pasien dengan vertigo vestibular perifer berulang dikaitkan dengan peningkatan ukuran objektif kualitas hidup terkait kesehatan dan tolerabilitas yang memuaskan.¹⁴

Efektivitas dan keamanan betahistin telah ditunjukkan dalam banyak uji klinis, tinjauan klinis, dan meta-analisis.⁵ Namun data terkait penggunaan betahistin pada populasi anak-anak dan remaja terbatas. Hal ini menyebabkan betahistin harus digunakan secara hati-hati pada populasi ini. Tidak ada uji klinis spesifik yang tersedia pada pasien dengan gangguan ginjal atau hati, namun tidak ada penyesuaian dosis yang diperlukan untuk pasien ini menurut pengalaman klinis. Selain itu, karena terbatasnya data dari penggunaan betahistin pada wanita hamil atau selama menyusui, maka disarankan untuk menghindari penggunaan betahistin atau menimbang manfaat-risiko dengan cermat sebelum menggunakan betahistin pada wanita hamil atau menyusui.⁵

Ada berbagai pilihan pengobatan untuk pasien dengan vertigo berulang, dizziness dan ketidakstabilan vestibular, tetapi obat yang bekerja pada sistem histaminergik adalah obat pilihan untuk pengobatan gejala vertigo. Dalam review dari 152 publikasi yang berhubungan dengan perawatan medis untuk Meniere Disease (MD) selama 20 tahun, hanya betahistin dan diuretik yang telah terbukti kemanjurannya dalam uji coba double-blind untuk kontrol jangka panjang dari vertigo. Betahistin dilaporkan paling efektif dalam pengelolaan sindrom vestibular pada MD dibandingkan dengan calcium channel blocker (flunarizine, cinnarizine) atau obat lain (Ginkgo biloba), dan seefektif cinnarizine pada pasien vestibular bukan MD.¹²

Kemanjuran klinis betahistin dalam pengobatan vertigo berulang telah dibuktikan dalam

banyak penelitian. Dibandingkan dengan plasebo, betahistin efektif dalam mengurangi frekuensi, keparahan dan durasi vertigo dan gejala neurovegetatif terkait, serta dalam meningkatkan kualitas hidup pasien. Dalam uji coba terbuka dan non-mask trial, didapatkan penurunan yang signifikan dalam jumlah serangan per bulan dalam total populasi 112 pasien dengan MD. Selain itu, pencegahan neurektomi vestibular dan peningkatan kompensasi vestibular pasca neurektomi vestibular telah dilaporkan pada pasien dengan disabilitas MD yang menerima pengobatan betahistin. Penggunaan betahistin jangka panjang berguna untuk mengurangi tinnitus dari pasien dengan disfungsi vestibular, menormalkan stabilitas postural pasien dengan BPPV setelah reposisi manuver Epley, dan mengurangi serangan vertigo pada pasien dengan neuritis vestibular unilateral.¹²

KESIMPULAN

Betahistin adalah analog histamin dengan efek antagonis kuat pada reseptor histamin H₃ dan sifat agonis lemah pada reseptor histamin H₁. Meskipun mekanisme kerja betahistin yang tepat masih belum sepenuhnya dipahami, pengalaman klinis menunjukkan manfaat betahistin pada berbagai jenis vertigo perifer. Betahistin memiliki profil keamanan yang sangat baik, serta efek samping ringan dan sementara. Pada penyakit Ménière, penggunaan betahistin telah menunjukkan perbaikan dalam pengendalian vertigo, tinnitus, dan gangguan pendengaran. Pada BPPV dan jenis vertigo perifer lainnya, betahistine telah menunjukkan efektivitas terutama sebagai koadjuvan kompensasi vestibular.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dommaraju S, Perera E. An approach to vertigo in general practice. *Aust Fam Physician*. 2016;45(4):190–4.
2. Labuguen RH. Initial evaluation of vertigo. *Am Fam Physician*. 2006;73(11–12):585–90.
3. Nur anggraini D, Wurllete WE, Permana WE. Menganalisis Dampak Penggunaan Betahistine Mesilate Terhadap Pasien Gejala Vertigo Perifer Di Klinik Al Ma'soem Cibulareng. *J Sos Sains*. 2021;1(10):1315–25.
4. Thursina C, Dewati E. *Pedoman Tatalaksana Vertigo*. Edisi kedua. Jakarta; 2017.
5. Ramos Alcocer R, Ledezma Rodríguez JG, Navas Romero A, Cardenas Nuñez JL, Rodríguez Montoya V, Deschamps J, et al. Use of betahistine in the treatment of peripheral vertigo. *Acta Otolaryngol*. 2015;135(12):1205–11.



6. Murdin L, Hussain K, Schilder AGM. Betahistine for symptoms of vertigo. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2013(8).
7. Pinzon RT, Sanyasi RDLR. Betahistine as a treatment for vertigo: A systematic review of randomized controlled trial. *Asian J Pharm Pharmacol.* 2018;4(1):6–12.
8. Indriawati KR, Pinzon RT. Dampak Penggunaan Betahistin Mesilate Terhadap Perbaikan Gejala Vertigo Perifer Di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta. *Berk Ilm Kedokt Duta Wacana.* 2017;2(3):427.
9. Sokolova L, Hoerr R, Mishchenko T. Treatment of Vertigo: A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Ginkgo biloba Extract EGb 761 and Betahistine. *Int J Otolaryngol.* 2014;2014:1–6.
10. Motamed H, Moezzi M, Rooyfard AD, Angali KA, Izadi Z. A Comparison of the Effects and Side Effects of Oral Betahistine with Injectable Promethazine in the Treatment of Acute Peripheral Vertigo in Emergency. *J Clin Med Res.* 2017;9(12):994–7.
11. Al-tamimi DJ, Ammoo AM, Alani ME, Ibraheem JJ. Pharmacokinetics and dose proportionality of betahistine in healthy individuals. *Sci Pharm.* 2020;88(1).
12. Lacour M. Betahistine treatment in managing vertigo and improving vestibular compensation: Clarification. *J Vestib Res Equilib Orientat.* 2013;23(3):139–51.
13. Biswas A, Dutta N. Role of Betahistine in the Management of Vertigo. *Ann Otol Neurotol.* 2018;01(02):051–7.
14. Parfenov VA, Golyk VA, Matsnev EI, Morozova S V., Melnikov OA, Antonenko LM, et al. Effectiveness of betahistine (48 mg/day) in patients with vestibular vertigo during routine practice: The VIRTUOSO study. *PLoS One.* 2017;12(3):1–11.
15. Benecke H, Pérez-Garrigues H, Bin Sidek D, Uloziene I, Kuessner D, Sondag E, et al. Effects of betahistine on patient-reported outcomes in routine practice in patients with vestibular vertigo and appraisal of tolerability: Experience in the OSVaLD study. *Int Tinnitus J.* 2010;16(1):14–24.