

DAMPAK PENGGUNAAN BETAHISTIN MESILATE TERHADAP PERBAIKAN GEJALA VERTIGO PERIFER DI RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA

Kristina Reny Indriawati¹, Rizaldy Taslim Pinzon²

¹Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma

²Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana

Korespondensi: kristina.rheny@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Vertigo adalah salah satu keluhan yang sering dijumpai dalam praktek yang digambarkan sebagai rasa berputar, pening, tak stabil (*giddiness, unsteadiness*) atau pusing (*dizziness*). Penatalaksanaan pasien-pasien vertigo perifer sering kontroversi karena patofisiologi vertigo belum jelas. Beberapa obat ditemukan memiliki aktivitas antivertigo. Betahistin menyerupai histamin untuk terapi gangguan vaskuler dan vasomotor, dipakai untuk pengobatan vertigo, *motionsickness*, dan gangguan vestibuler sentral atau perifer.

Tujuan: Mengukur dampak penggunaan betahistin mesilate terhadap perbaikan gejala vertigo perifer di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.

Metode: Non eksperimental menggunakan rancangan case series dan menggunakan data prospektif. Untuk mengidentifikasi perbedaan dampak penggunaan betahistin pada penderita vertigo perifer, dengan perbaikan derajat keluhan vertigo digunakan skala *Dizziness Handicap Inventory (DHI)*. Sebanyak 20 subyek penelitian yang masuk kriteria inklusi dianalisis menggunakan uji repeated ANOVA.

Hasil: Data diperoleh dari 20 pasien dengan vertigo perifer didapatkan rerata total skor DHI pada *baseline* (awal) adalah $42,95 \pm 21,44$, $35,20 \pm 19,56$ pada kunjungan 2, dan $28,40 \pm 18,76$ pada kunjungan 3 didapatkan signifikansi (p) sebesar 0,000. Rerata skor item DHI pada *baseline* (awal), kunjungan 2, dan kunjungan 3 pada item fisik ($14,30 \pm 9,02$ versus $13,00 \pm 8,14$ versus $10,20 \pm 6,55$), item fungsional ($17,55 \pm 8,77$ versus $13,40 \pm 7,43$ versus $11,20 \pm 7,00$), dan item emosional ($11,10 \pm 8,06$ versus $8,80 \pm 7,82$ versus $7,10 \pm 7,77$) didapatkan $p < 0,001$.

Kesimpulan: Penggunaan betahistin masilate memperbaiki gejala vertigo perifer.

Kata kunci: vertigo perifer, betahistin mesilate, DHI

EFFECTS OF BETAHISTINE MESILATE USE TO IMPROVE PERIPHERAL VERTIGO SYMPTOMS AT BETHESDA HOSPITAL IN YOGYAKARTA

Kristina Reny Indriawati¹, Rizaldy Taslim Pinzon²

¹Pharmacy Faculty of Sanata Dharma University

²Medical Faculty of Duta Wacana Christian University

Correspondence: kristina.rheny@gmail.com

ABSTRACT

Background: Vertigo is one complaint that is often encountered in a practice described as a sense of spinning, dizziness, being unstable (giddiness, unsteadiness) or dizziness (dizziness). The management of patients suffering from peripheral vertigo is often controversial because the pathophysiology is unclear. Some drugs were found to have activities named antivertigo. Betahistine, a histamine-like substance was introduced as an active drug in the treatment of vascular and vasomotor disorders. Later it was used to treat vertigo, motion sickness and various vestibular disorders of central and peripheral origin.

Objective: To measure the effects of betahistine mesilate use to improve peripheral vertigo symptoms at Bethesda Hospital in Yogyakarta.

Method: Non-experimental study uses case series design and prospective data. To identification differences in the impact of the use of betahistine in patients suffering from peripheral vertigo with the improvement of the degree of vertigo complaint using Dizziness Handicap Inventory (DHI) scale. A total of 20 subjects entered the inclusion criteria analysed for using Repeated ANOVA test.

Result: The data obtained from 20 patients with peripheral vertigo available the mean of a total DHI score at baseline is $42,95 \pm 21,44$, $35,20 \pm 19,56$ on visit 2 and $28,40 \pm 18,76$ on visit 3 that were obtained significance (p) 0,000. The item mean score at baseline is visit 2 and visit 3 ($14,30 \pm 9,02$ versus $13,00 \pm 8,14$ versus $10,20 \pm 6,55$) on a physical item, ($17,55 \pm 8,77$ versus $13,40 \pm 7,43$ versus $11,20 \pm 7,00$) on a functional item, and ($11,10 \pm 8,06$ versus $8,80 \pm 7,82$ versus $7,10 \pm 7,77$) on an emotional item that were obtained $p < 0,001$.

Conclusion: The use of betahistine mesilate improves the symptoms of peripheral vertigo.

Keywords: peripheral vertigo, betahistine mesilate, DHI

PENDAHULUAN

Vertigo adalah salah satu keluhan yang sering dijumpai dalam praktek yang digambarkan sebagai rasa berputar, pening, tak stabil (*giddiness, unsteadiness*) atau pusing (*dizziness*). Prevalensi vertigo di Jerman, umur 18 tahun hingga 79 tahun adalah 30%, 24% diantaranya diasumsikan karena gangguan vestibuler.^{1,2} Beberapa studi menunjukkan pasien yang mengalami vertigo vestibular, 75% mendapatkan gangguan vertigo perifer dan 25% mengalami vertigo sentral.³ Di Indonesia angka kejadian vertigo sangat tinggi, pada tahun 2010 dari usia 40 sampai 50 tahun sekitar 50%. Vertigo adalah keluhan nomor tiga paling sering dikeluhkan oleh penderita yang datang ke praktek umum, setelah nyeri kepala, dan stroke. Umumnya vertigo ditemukan sebesar 15% dari keseluruhan populasi dan hanya 4%–7% yang diperiksakan ke dokter.⁴

Penatalaksanaan pasien dengan vertigo perifer sering kontroversi karena patofisiologi vertigo belum jelas dan pasti. Beberapa obat ditemukan memiliki aktivitas antivertigo. Terapi yang ideal harus mempunyai onset cepat, efektif, dan efek samping yang minimal.⁵ Pemberian obat dengan fungsi peningkatan aliran darah pada vertigo lebih sering diberikan. Survey internasional menemukan bahwa betahistin lebih banyak digunakan dalam pengobatan berbagai jenis vertigo, termasuk *Benign Paroxysmal Positional Vertigo* (BPPV), penyakit meniere, dan vertigo perifer lainnya.⁶

Penggunaan awal terapi yang paling sering diresepkan adalah betahistin 26.6%, piracetam 11,5% dan ginkgo biloba 11.5%. Terapi lainnya termasuk benzodiazepin, kalsium antagonis, dan difenhidramin yaitu 7,9%.⁶ Studi epidemiologis menunjukkan peng-

gunaan betahistin lebih banyak daripada difenhidramin, dan obat vertigo lainnya karena pasien dengan penggunaan betahistin dilaporkan lebih sedikit mengalami efek samping daripada obat vertigo lainnya walaupun dengan dosis yang lebih tinggi.⁷

Studi yang dilakukan selama 4 tahun pada 43 pasien dan pemeriksaan 75 pasien yang masuk rumah sakit dengan serangan vertigo akut ditemukan mekanisme efek vertigolitik atau betahistin yang menaikkan aliran vena kranial.⁸ Pemberian betahistin pada vertigo perifer dibandingkan dengan plasebo menunjukkan adanya perbaikan yang signifikan terhadap frekuensi, intensitas, dan durasi serangan vertigo perifer.⁹ Studi yang dilakukan selama 8 minggu menunjukkan bahwa betahistin lebih efektif dibanding flunarisin secara signifikan.¹⁰ Penelitian ini bertujuan untuk mengukur dampak penggunaan betahistin mesilate terhadap perbaikan gejala vertigo perifer di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.

METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian non eksperimental menggunakan rancangan *case series* dan menggunakan data prospektif. Penelitian ini dilakukan di unit rawat jalan poliklinik bagian penyakit saraf di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.

Subjek penelitian yang diambil adalah semua pasien dengan vertigo perifer yang datang berobat di unit rawat jalan poliklinik bagian penyakit saraf di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah semua pasien dengan keluhan vertigo perifer, jenis kelamin laki-laki maupun perempuan, menerima terapi betahistin mesilate, bersedia ikut dalam penelitian ini dengan

menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah lembar rekam medik tidak lengkap dan pasien yang telah rutin melakukan terapi dengan betahistin mesilate.

Variabel bebas pada penelitian ini adalah umur, jenis kelamin, dosis, frekuensi penggunaan, lama pemberian, obat lain, dan komorbiditas. Variabel tergantung pada penelitian ini adalah *outcome* keluhan vertigo, yaitu rerata penurunan beratnya vertigo antara *baseline* (awal), kunjungan 2, dan kunjungan 3 dinilai menggunakan *Dizziness Handicap Inventory* (DHI).

Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan adalah daftar pertanyaan penelitian berupa formulir pengambilan data yang digunakan untuk mencatat data obyektif yang diperoleh dari rekam medis pasien dan kuesioner penelitian *Dizziness Handicap Inventory* (DHI) yang digunakan untuk menilai beratnya keluhan pusing atau vertigo yang bersifat subyektif.

Analisis Data

Karakteristik subyek penelitian meliputi umur, jenis kelamin, dosis, frekuensi penggunaan, lama pemberian, obat lain, dan komorbiditas dilakukan analisis deskriptif. Data skor DHI dianalisis dengan menghitung rerata dan standar deviasi serta normalitas data. Analisis statistik dilakukan oleh Pusat Kajian Clinical Epidemiology & Biostatistics Unit (CE&BU) menggunakan program IBM SPSS Statistics 22 Lisensi UGM dengan taraf kepercayaan 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Subyek Penelitian

Karakteristik data subjek penelitian diperoleh melalui analisis deskriptif. Pada penelitian ini jumlah sampel yang terpilih mengikuti penelitian adalah 20 pasien yang didiagnosis vertigo perifer dan mendapatkan obat betahistin mesilate yang menjalani rawat jalan di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.

Tabel I. Karakteristik Subjek Penelitian Penggunaan Betahistin Mesilate Pada Pasien Vertigo Perifer

Karakteristik Subjek Penelitian	Proporsi, n(%)
Jenis kelamin	
Laki-laki	6(30%)
Perempuan	12(70%)
Usia	55,85±13,71
Dosis harian	
6 mg	10(50%)
12 mg	10(50%)
Frekuensi	
2 kali dalam 1 hari	8(40%)
3 kali dalam 1 hari	12(60%)
Lama pemberian	8,1±1,65
Penggunaan obat lain	
kombinasi betahistin dengan flunarizin	8(40%)
kombinasi betahistin dengan domperidon	4(20%)
kombinasi betahistin dengan flunarizin dan domperidon	2(10%)

Karakteristik Subjek Penelitian	Proporsi, n(%)
Komorbiditas	
diabetes melitus	1(5%)
hipertensi	3(15%)
dislipidemia	2(10%)
dispepsia	8(40%)

Berdasarkan dari keseluruhan subjek menurut jenis kelamin didapatkan 6 (30%) laki-laki, sedangkan perempuan 14 (70%). Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa subjek perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian terhadap 60 subyek yang mengalami vertigo perifer dan didapatkan proporsi jumlah subjek perempuan adalah 75% dan laki-laki adalah 25%.¹¹ Penelitian sama pada 80 subjek, diperoleh jumlah subjek perempuan 73% sedangkan laki-laki 27%.⁶ Penelitian lain menunjukkan bahwa perempuan (52%) yang lebih sering terkena dibandingkan laki-laki (31%), dengan rasio 1,67:1. Prevalensi relatif lebih tinggi pada perempuan dapat dikaitkan dengan variasi hormonal.¹²

Penelitian ini didapatkan subyek memiliki rerata usia 55,85 (SD±13,71) dengan rentang usia antara 25-75 tahun. Hasil ini hampir sama dengan penelitian yang dilakukan di Neuro-otologists Dizziness Clinics, Korea, dari 1.692 pasien penderita vertigo perifer, 67,7% adalah perempuan, 32,3% adalah laki-laki dengan usia rata-rata penderita 54,8±14 tahun. Penelitian terdahulu juga menunjukkan kasus vertigo perifer sering terjadi pada usia rata-rata 51-57 tahun, jarang pada usia 35 tahun tanpa riwayat trauma kepala.¹³

Jenis obat betahistin yang digunakan menunjukkan bahwa semua pasien menggunakan obat betahistin mesilate. Pada tabel di atas menunjukkan penggunaan

betahistin mesilate 6 mg (50%) sama banyak dengan betahistin mesilate 12 mg (50%). Frekuensi yang paling banyak digunakan adalah 3 kali sehari dalam sehari (60%) dibandingkan dengan frekuensi 2 kali sehari dalam sehari. Rata-rata lama pemberian betahistin mesilate yaitu 8,1 (SD±1,65) hari dengan rentang penggunaannya yaitu 5-10 hari. Dosis dapat disesuaikan sesuai dengan respon terhadap pengobatan. Peningkatan dosis dapat diamati setelah beberapa minggu pengobatan, tetapi hasilnya biasanya lebih baik adalah diamati setelah 1-6 bulan terapi. Efektivitas betahistin telah dibuktikan menjadi tergantung dosis dan waktu pengobatan. Karena itu, dosis dan durasi yang tepat untuk pengobatan adalah komponen kunci dari keberhasilan terapi.¹⁴ Penggunaan obat lain selain betahistin mesilate yaitu flunarizin dan domperidon. Ada 8 (40%) subjek menggunakan flunarizin dan 4 (20%) subyek menggunakan domperidon, dan yang tidak menggunakan domperidon 16 (80%).

Riwayat diabetes melitus didapatkan pada 1(5%) subyek, dan yang tidak didapatkan diabetes melitus 19(95%) subjek. Diabetes merupakan vestibulotoksik karena menyebabkan iskemia di struktur vestibuler.¹⁵ Diabetes melitus tipe II dapat menyebabkan terlepasnya deposit di kanalis semisirkularis sehingga berisiko meningkatkan BPPV (*Benign Paroxymal Positional Vertigo*), tetapi hal ini tidak berhubungan dengan durasi DM. Akibat hiperglikemia salah satunya

terjadi proses aterosklerosis pada makrovaskuler dan mikrovaskuler dan mudah terjadi mikrotrombus, jika terjadi pada pembuluh darah kecil dapat menyebabkan infark labirin dan timbul tuli mendadak. Akibat lain dari DM adalah kerusakan saraf yang apabila sampai pada serabut motorik dan sensorik akan menyebabkan gangguan keseimbangan disertai vertigo.¹⁶

Riwayat hipertensi didapatkan pada 3 (15%) subyek, dan yang tidak didapatkan hipertensi 17 (85%) subyek. Hipertensi dapat menyebabkan kerusakan vaskuler ditelinga dalam dan memicu BPPV. BPPV dapat diakibatkan sekuele iskemik labirin yang memungkinkan terlepasnya otolith dari membran otolith.¹⁷

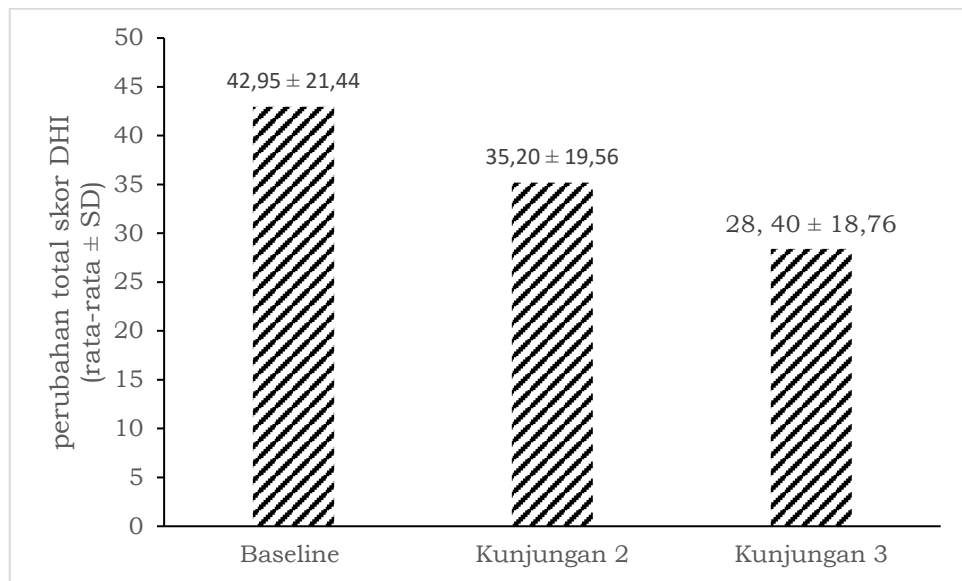
Riwayat hiperlipidemia didapatkan pada 2 (10%) subyek, dan yang tidak didapatkan hiperlipidemia 18 (80%) subyek. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa riwayat hiperlipidemia bukan merupakan faktor risiko terjadinya vertigo perifer dan tidak bermakna secara statistik.¹⁸ Hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan terhadap 174 pasien dengan LDL normal dan 151 pasien dengan peningkatan LDL bermakna secara statistik jika dibandingkan dengan populasi umum.¹⁹ Hiperlipidemia dapat menyebabkan kerusakan vaskuler di telinga dalam sehingga memicu vertigo.¹⁷

Riwayat dispepsia didapatkan pada 8 (40%) subyek, dan yang tidak didapatkan dispepsia 12 (60%) subyek. Rangsang gerakan menimbulkan stres yang akan memicu sekresi CRF (*corticotropin releasing factor*) sehingga peningkatan kadar

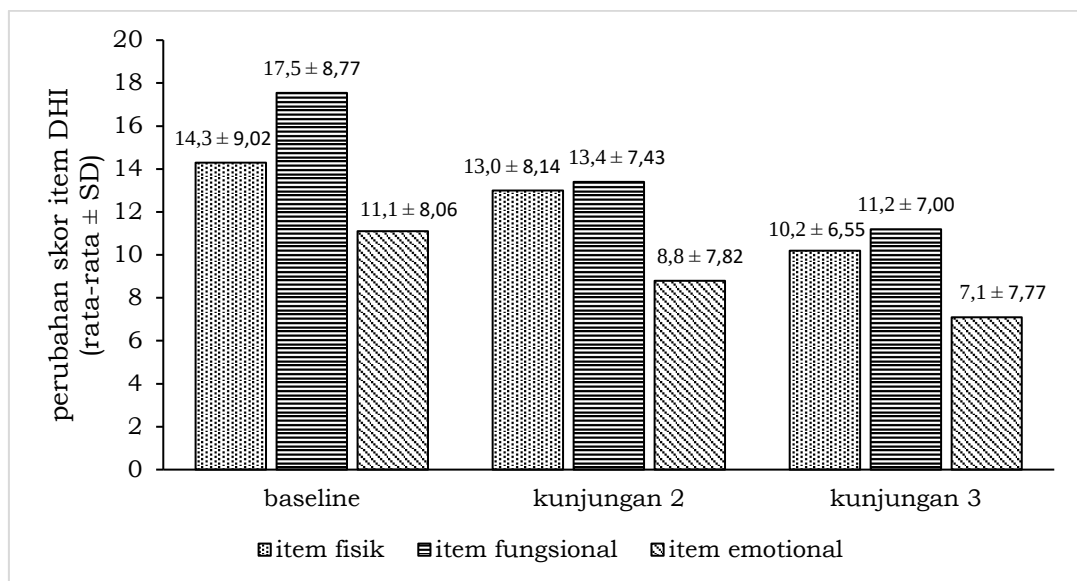
CRF selanjutnya akan mengaktifkan susunan saraf simpatik yang dapat meningkatkan aktivitas sistem saraf parasimpatik. Teori ini dapat menerangkan gejala penyerta yang sering timbul berupa pucat, berkeringat di awal serangan vertigo akibat aktivitas simpatis, yang berkembang menjadi gejala mual, muntah dan hipersalivasi setelah beberapa saat akibat dominasi aktivitas susunan saraf parasimpatik.²⁰

Perubahan skor DHI pada pasien vertigo peifer antara *baseline*, kunjungan 2 dan kunjungan 3

Subyek penelitian yang terpilih dinilai berat keluhan vertigo menggunakan kuisioner *Dizziness Handicap Inventory* (DHI). Kuisioner DHI merupakan kuesioner digunakan untuk menilai beratnya keluhan pusing atau vertigo yang bersifat subyektif. DHI dikembangkan untuk mengevaluasi secara kuantitatif dampak yang dirasakan sendiri oleh penderita gangguan sistem vestibular dalam kehidupan sehari-harinya. Skala DHI terdiri dari 25 pertanyaan, berisi 9 pertanyaan mengenai fungsional, 9 mengenai emosional, dan 7 mengenai fisik. Setiap item pertanyaan disediakan 3 jawaban dan nilai. Jawaban “Ya” nilainya 4, “Kadang” nilainya 2, “Tidak” nilainya 0. Jangkauan nilai yang kemungkinan didapat adalah nilai minimal=0 yang berarti tidak ada keluhan, sampai dengan nilai maksimal=100 yang berarti sangat menderita pusing atau vertigo. Penilaian DHI dilakukan pada saat pasien melakukan sebelum terapi (*baseline*), kunjungan 2 dan kunjungan 3.



Gambar 1. Perubahan Total Skor DHI (rata-rata±SD)



Gambar 2. Perubahan Skor Item DHI (rata-rata±SD)

Gambar 1 menunjukkan data skor DHI pada 20 subyek penelitian pada *baseline* (awal), kunjungan 2 dan kunjungan 3 setelah pengobatan. Total skor DHI pada *baseline* (awal) adalah 42,95±21,44, 35,20±19,56 pada kunjungan 2, dan 28,40±18,76 pada kunjungan 3. Dengan demikian dapat ditarik kesimpulan bahwa terdapat perbedaan total skor DHI antara

baseline, kunjungan 2, dan kunjungan 3 ($p=0,000$).

Selanjutnya dilakukan evaluasi lebih lanjut mengenai item fisik, fungsional dan emosional, seperti ditunjukkan pada grafik. Dari data menunjukkan perbaikan yang signifikan pada *baseline* (awal), kunjungan 2, dan kunjungan 3 pada item fisik (14,30±9,02 versus 13,00±8,14 versus 10,20±6,55,

$p < 0,001$), item fungsional ($17,55 \pm 8,77$ versus $13,40 \pm 7,43$ versus $11,20 \pm 7,00$, $p < 0,001$), dan item emosional ($11,10 \pm 8,06$ versus $8,80 \pm 7,82$ versus $7,10 \pm 7,77$, $p < 0,001$). Beberapa penelitian sebelumnya yang dilakukan pada 75 subjek menerima betahistin dan 69 pasien menerima plasebo menunjukkan hasil bahwa betahistin lebih efektif dibandingkan dengan plasebo (dilihat dari frekuensi, intensitas, durasi vertigo, & perbaikan gejala & kualitas hidup).⁹ Terdapat juga penelitian sebelumnya yang melakukan penelitian sebanyak 29 subjek menerima terapi betahistin dan 23 subyek menerima terapi flunarizin menunjukkan hasil setelah 8 minggu terapi rerata total DHI & subskor fisik signifikan lebih rendah betahistin dibanding flunarizin (7.5 & 3.6 poin).¹⁰ Begitu juga penelitian yang dilakukan pada 259 subyek penelitian menunjukkan hasil perbaikan signifikan secara statistik $12-14$ poin tercatat di semua tiga domain dari skala *Dizziness Handicap Index* ($p < 0,0001$).²¹

Penelitian tentang betahistin mesilate masih terbatas sehingga penelitian ini dapat memberikan pengetahuan terkait dampak penggunaan betahistin mesilate dan dapat digunakan menentukan pengobatan vertigo perifer yang tepat dan efektif, memberikan pilihan terapi lebih banyak dalam pengobatan vertigo khususnya vertigo perifer karena banyaknya konsep teori tentang patofisiologi vertigo.

Jenis penelitian ini adalah observasional (non-ekperimental) dengan rancangan penelitian *case series*. Rancangan penelitian *case series* artinya peneliti menggunakan pengukuran atau pengambilan data secara berulang-ulang dalam kurun waktu tertentu. Pada penelitian ini menggunakan pendekatan secara prospektif karena data diperoleh dari wawancara. Pendekatan prospektif

memiliki keterbatasan hasilnya tidak dapat diperoleh dalam waktu yang singkat dan terdapat kemungkinan individu yang diobservasi *drop out* dan akan mengganggu analisis hasil. Kuesioner penelitian *Dizziness Handicap Inventory* (DHI) bersifat subjektif dan dilakukan dengan cara wawancara, namun kesalahan bertanya dan juga kesalahan menafsirkan jawaban, masih dapat terjadi.

KESIMPULAN

Penggunaan betahistin mesilate menurunkan gejala vertigo perifer yang diukur menggunakan kuisioner *Dizzines Handicap Inventory* (DHI).

DAFTAR PUSTAKA

1. Grill E, Müller M, Brandt T, J. K., Vertigo and dizziness: challenges for epidemiological research. *OA Epidemiology*. *OA Epidemiology*, 1(2), 12. 2013.
2. Bisdorff, A., Bosser, G., Gueguen, R., & Perrin, P., The epidemiology of vertigo, dizziness, and unsteadiness and its links to comorbidities. *Frontiers in Neurology*, 4, 1–7. 2013.
3. Chaker Rahul T., Eklare, Nishikant., Vertigo in Cerebrovascular Disease. *Otolaryngology Clinics: An International Journal*, 4 (1): 46–53. 2012.
4. Sumarilyah, E., *Jurnal Penelitian Pengaruh Senam Vertigo Terhadap Keseimbangan Tubuh pada Pasien Vertigo di RS Siti Khodijah Sepanjang*. RS Siti Khodijah Sepanjang: Jawa Timur. 2010.
5. Irving, C., Richman, P., Kaiafas, C., Eskin, B., & Allegra, J., Intramuscular Droperidol versus Intramuscular Dimenhydrinate for the Treatment of Acute Peripheral Vertigo in the Emergency Department: A Randomized Clinical trial.

- Academic Emergency Medicine*; 9 : 650-653. 2001.
6. Sokolova, L., Hoerr, R., Mishchenko, T., & Seidman, M. D. Clinical Study Treatment of Vertigo: A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Ginkgo biloba Extract EGb 761 and Betahistine. *International Journal of Otolaryngology*, 1-6. 2014.
 7. Benecke, H., Pérez-Garrigues, H., Bin Sidek, D., Uloziene, I., Kuessner, D., Sondag, E., & Theeuwes, A., Effects of betahistine on patient-reported outcomes in routine practice in patients with vestibular vertigo and appraisal of tolerability: Experience in the OSVaLD study. *International Tinnitus Journal*, 16(1), 14–24. 2010.
 8. Afanasyeva, S.A., Gorbacheva, F.E., & Natyazhkina, G.M., Isolated Vertigo: Pathogenesis and Efficacy of Betahistine (Betaserc), in *Journal of Neurology*, Abstract : 4. 2003.
 9. Mira, E., Guidetti, G., Ghilardi, L., Fattori, B., Malannino, M., Maiolino, L., Mora, R., Ottoboni, S., Pagnini, P., Leprini, M., Pallestrini, E., Passali, D., Nuti, D., Russolo, M., Tirreli, G., Simoncelli, C., Brizi, S., Vicini, C., & Frascioni, P., Betahistine Dihydrochloride in the Treatment of Peripheral Vestibular Vertigo. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 123; 588-593. 2002.
 10. Albera, R., Ciuffolotti, R., Di Cicco, M., De Benedittis, G., Grazioli, I., Melzi, G., Mira, E., Pallestrini, E., Passali, D., Serra, A., & Vicini, C., Double Blind, Randomized, Multicenter Study Comparing the Effect of Betahistine and Flunarizine on The Dizziness Handicap in Patients with Recurrent Vestibular Vertigo. *Acta Otolaryngol*; 123: 588-593. 2003.
 11. Rahul, R. K., Andrews, C. J., & Sridevi, K., Prevalence, risk factors and clinical presentations of patients with peripheral vertigo: a retrospective study from a tertiary care hospital. *International Journal of Advances in Medicine*, 3(1), 106–109. 2016.
 12. Dimitrov, R., Population epidemiological study on the prevalence of dizziness in the city of São Paulo. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 79(6), 688–698. 2013.
 13. Dewanto G., *Panduan Praktis Diagnosis & Tatalaksana Penyakit Saraf*. Jakarta. EGC. 2009.
 14. Alcocer, R. R., Gregorio, J., Rodríguez, L., Romero, A. N., Luis, J., Nuñez, C., and Ticse, L., Use of betahistine in the treatment of peripheral vertigo. *Acta Oto-Laryngologica*, 1–7. 2015.
 15. Hersh, D., Worrall, L., Howe, T., Sherratt, S., & Davidson, B. SMARTER goal setting in aphasia rehabilitation. *Aphasiology*, 26, 220–233.
 16. Yoda S., Cureoglu S., Baylan Y.M., Morita N., Fukushima H., Harada T., Paparella M.M., 2011. Association between Type 1 Diabetes Mellitus and Deposits in the Semicircular Canals, *Otolaryngol Head Neck Surg*. 145(3): 458-462. 2012.
 17. Von Brevern, M., Radtke, A., Lezius, F., Feldmann, M., Ziese, T., Lempert, T., & Neuhauser, H., Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: a population based study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78(7), 710–5. 2007.
 18. Purwatiningsih, *Pengaruh antara Lama Menderita Diabetes Melitus Tipe II dengan Terjadinya Vertigo Perifer*. Universitas Gajah Mada. Yogyakarta.

19. Santos, M. A., & Bittar, R.S., 2012. Vertigo and Metabolic Disorders. *International Tinnitus Journal*, 17(1): 16-20. 2015.
20. Wreksoatmodjo B.R., *Vertigo: Aspek Neurologi. Cermin Dunia Kedokteran*. 144:41-46. 2004.
21. Roceanu, A. M., Albu, S., Gabriela, M., Cozma, S., & Mărceanu, L., Effects and tolerability of betahistine in patients with vestibular vertigo : results from the Romanian contingent of the OSVaLD study. *International Journal of General Medicine*, 7, 531–538. 2014.