

# Hubungan neuropati otonom diabetika dengan defisiensi tiamin

Samekto Wibowo

Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/  
SMF Penyakit Saraf RSUP Dr. Sardjito  
Yogyakarta

## ABSTRACT

Samekto Wibowo - *The association between diabetic autonomic neuropathy with thiamine deficiency*

**Background:** Autonomic neuropathy is a kind of diabetes mellitus complication. Parasympathetic neuropathy occurs first, and then it is followed by sympathetic neuropathy. Autonomic nerves are widely distributed in many organs and systems, including cardiovascular, gastrointestinal, urogenital, thermoregulation, and ocular organs. Therefore, the involvement of those organs will produce certain clinical symptoms related to the functions of the internal organs. On the other hand, thiamine status influences the condition of nerve fibers. Thiamine deficiency may produce nerve impairment.

**Objective:** To discover the association between diabetic autonomic neuropathy with thiamine deficiency.

**Methods:** Diabetes mellitus cases of Sardjito Central General Hospital were involved in this study. Schellong test was used to diagnose autonomic neuropathy. Thiamine status was measured in The Nutrition and Food Laboratory of Gadjah Mada University by determining transketolase enzyme activity as done by Ismadi.

**Results:** One hundred and forty subjects were involved in this study. Eleven subjects (7.9%) suffered from autonomic neuropathy. Thiamine deficiency occurred in 60% of autonomic neuropathy subjects. Among the subjects without autonomic neuropathy, 55.6% suffered from thiamine deficiency. The difference was not significant ( $p > 0.05$ ). Odds Ratio 1,2; 95%CI 0.32-4,46.

**Conclusions:** Thiamine deficiency was more prominent among diabetic autonomic neuropathy subjects. Nevertheless, diabetic autonomic neuropathy had no significant association ( $p > 0.05$ ) OR 1.2; 95% CI 0.32-4.46) with thiamine deficiency.

**Key words:** diabetes mellitus - thiamine deficiency - autonomic neuropathy - diabetic autonomic neuropathy - postural hypotension

## ABSTRAK

Samekto Wibowo - *Hubungan neuropati otonom diabetika dengan defisiensi tiamin*

**Latar belakang penelitian:** Salah satu komplikasi penyakit diabetes mellitus ialah neuropati otonom. Neuropati parasimpatis terjadi lebih dahulu, disusul dengan terjadinya neuropati simpatis. Saraf otonom memelihara begitu banyak organ tubuh. Karena itu kemungkinan distribusi neuropati otonom juga cukup luas, dapat meliputi berbagai sistem seperti: kardiovaskular, gastrointestinal, urogenital, termoregulasi dan okular. Keterlibatan organ-organ tersebut menimbulkan gejala klinis tertentu, sesuai dengan organ yang terlibat. Di sisi lain, kondisi serabut saraf dipengaruhi oleh status tiamin. Defisiensi tiamin menimbulkan kerusakan serabut saraf.

**Tujuan penelitian:** Mengungkapkan hubungan antara neuropati otonom diabetika dengan defisiensi tiamin.

**Bahan dan cara penelitian:** Subjek adalah penderita diabetes mellitus di RSUP Dr. Sardjito. Pemeriksaan neuropati otonom memakai tes Schellong. Status tiamin diperiksa seperti yang dilakukan Ismadi, dikerjakan di Laboratorium Pangan dan Gizi PAU-UGM.

**Hasil penelitian:** Dilakukan penelitian pada 140 subjek. Sebelas subjek menderita positif neuropati otonom (7,9%). Defisiensi tiamin terdapat pada 60% subjek neuropati otonom. Pada kelompok tanpa neuropati otonom, defisiensi tiamin terdapat pada 55,6 % subjek. Perbedaan tersebut tidak bermakna ( $p > 0,05$ ). Risiko menderita neuropati otonom pada kelompok dengan defisiensi tiamin 1,2 kali dibanding pada kelompok tanpa defisiensi tiamin (OR 1,2; IK 95% 0,32-4,46).

**Simpulan:** Defisiensi tiamin lebih banyak terdapat pada kelompok dengan neuropati otonom diabetika dibanding dengan kelompok bukan neuropati otonom diabetika. Akan tetapi perbedaan tersebut tidak bermakna ( $p > 0,05$ ). Risiko terjadinya neuropati otonom pada kelompok defisiensi tiamin ialah 1,2 kali dibanding dengan kelompok tanpa defisiensi tiamin (OR 1,2; CI 0,32-4,46).

(B.I.Ked. Vol. 31, No. 3: 169-174, September 1999)

## PENGANTAR

Salah satu penyebab neuropati otonom adalah penyakit diabetes mellitus. Neuropati otonom terjadi pada 40% kasus setelah menderita diabetes mellitus lebih dari 10 tahun. Apabila kasus asimtomatik dimasukkan, maka jumlahnya mencapai 50%<sup>1</sup>. Selama ini dikenal tiga bentuk neuropati diabetika, yakni: mononeuropati, polineuropati perifer simetris (yang paling banyak didapat) dan neuropati otonom. Etiologi mononeuropati biasanya penyakit pada vasa vasorum, sedangkan etiologi polineuropati perifer simetris dan neuropati otonom adalah metabolik<sup>2</sup>.

Distribusi saraf otonom cukup luas. Ia memelihara sistem dan organ-organ tubuh internal seperti sistem kardiovaskular, gastrointestinal, urogenital, termoregulasi dan okular. Bersama dengan kelenjar endokrin, aktivitas saraf otonom diperlukan untuk menjaga kestabilan lingkungan termis, dan biokimiawi internal tubuh yang disebut homeostasis<sup>3,4</sup>. Dengan demikian dapat dimengerti bahwa komplikasi neuropati otonom dapat mempengaruhi fungsi banyak sistem dan organ, dan dapat sangat membahayakan penderita, seandainya misalnya melibatkan sistem kardiovaskular.

Di sisi lain, defisiensi (kekurangan) tiamin telah diketahui dapat menimbulkan kerusakan pada serabut saraf. Defisiensi tiamin merupakan penyebab sindrom kompleks yang didominasi oleh simtom neurologik dan kardiovaskular. Dalam jangka panjang defisiensi tiamin dan pembatasan makanan mampu untuk menyebabkan perubahan yang jelas pada kontraktilitas jantung tikus percobaan. Defisiensi tiamin mungkin saja terdapat pada kelompok penderita diabetes mellitus, baik dengan atau tanpa neuropati otonom diabetika. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengungkapkan hubungan antara neuropati otonom diabetika dengan defisiensi tiamin. Manfaatnya adalah apabila memang terdapat hubungan neuropati otonom diabetika dengan

defisiensi tiamin, dapat dilakukan penanganan lebih tepat.

## BAHAN DAN CARA

Subjek penelitian adalah penderita diabetes mellitus di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta. Penelitian ini merupakan studi deskriptif analitik. Penelitian dilakukan di Laboratorium Neurofisiologi Klinis, SMF Penyakit Saraf RSUP Dr. Sardjito untuk mengetahui adanya neuropati otonom diabetika, dan di Laboratorium Pangan dan Gizi PAU-UGM untuk memeriksa status tiamin. Kriteria inklusinya meliputi: kasus neuropati diabetika (polineuropati perifer simetris), diabetes mellitus tipe II. Diagnosis neuropati berdasarkan kriteria WHO: klinis dan laboratoris ENMG<sup>5</sup>. Subjek bersedia ikut serta dalam penelitian, dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi: menderita penyakit lain yang berpengaruh pada sistem saraf, mendapat obat tertentu yang mempengaruhi sistem saraf yang tidak terkait dengan penelitian ini, menderita gangguan fungsi ginjal dan fungsi hati, atau peminum alkohol.

Setiap subjek akan menerima dua perlakuan, yakni: (1) tes Schellong, dan (2) pemeriksaan status tiamin. Melalui pemeriksaan status tiamin akan diketahui apakah subjek mengalami defisiensi tiamin.

Penelitian untuk menentukan adanya neuropati otonom dilakukan dengan tes Schellong, yakni uji saraf simpatis pada sistem kardiovaskular. Pemeriksaan status tiamin seperti yang dilakukan Ismadi<sup>6</sup>, dikerjakan di Laboratorium Pangan dan Gizi PAU UGM, dengan menentukan aktivitas enzim transketolase. Aktivitas enzim ini ditentukan dengan cara *in vitro* tanpa dan dengan penambahan koenzim tiamin pirofosfat (TPP) berlebihan. Aktivitas transketolase tanpa penambahan TPP menunjukkan aktivitas enzim tersebut dalam darah yang diperiksa. Kenaikan ektivitas enzim transketolase dengan penambahan koenzim TPP,

dinyatakan dalam persen terhadap aktivitas transketolase tanpa penambahan TPP, disebut efek TPP. Pada penelitian ini status tiamin adalah normal apabila efek TPP kurang dari 20%.

Untuk mengetahui adanya perbedaan frekuensi defisiensi tiamin dan hubungan antara neuropati otonom diabetika dengan defisiensi tiamin digunakan analisis *Chi Square* dan *Odds Ratio* (OR).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini melibatkan 140 subjek penderita diabetes mellitus dengan neuropati diabetika, 72 perempuan dan 68 laki-laki. Umur subjek berkisar antara 16-83 tahun, rerata  $\pm$  SD:  $54,1 \pm 10,82$  tahun. Umur subjek yang menderita neuropati otonom adalah  $58,27 \pm 8,45$  tahun, subjek tanpa neuropati otonom  $53,28 \pm 10,99$  tahun. Subjek menderita diabetes mellitus rata-rata 4,5 tahun.

Neuropati otonom positif terdapat pada 11 subjek (7,9%). Pada kelompok dengan neuropati otonom, defisiensi tiamin terjadi pada 6 subjek (60%), tiamin normal pada 4 subjek (40%). Pada kelompok tanpa neuropati otonom, defisiensi tiamin terjadi pada 70 subjek (55,6%), tiamin normal pada 56 subjek (44,4%). Dengan uji *Chi Square*, tidak ada perbedaan bermakna ( $p > 0,05$ ). Risiko terjadinya neuropati otonom pada kelompok kurang tiamin adalah 1,2 kali dibanding dengan tiamin normal *Odds Ratio* (OR): 1,2; 95%CI 0,32-4,46 (lihat TABEL).

TABEL - Persentase terdapatnya defisiensi tiamin pada subjek neuropati diabetika.

	Neuropati otonom positif	Tanpa neuropati otonom
Defisiensi tiamin	60	66,6
Tiamin normal	40	44,4

Keterangan :  $p > 0,05$  OR 1,2 ; 95%CI 0,32-4,46

Seperti telah diutarakan, berbagai organ internal dipelihara oleh serabut saraf otonom. Berbagai gejala klinis dapat muncul pada neuropati otonom, sesuai dengan organ yang terlibat. Untuk dapat menegakkan diagnosis klinis neuropati otonom, perlu diketahui gejala klinis yang terjadi.

Kelainan yang paling sering dijumpai adalah hipotensi postural. Hipotensi postural merupakan kelainan yang menyertai neuropati perifer, ter-

masuk dalam kelompok hipotensi postural sekunder. Pengaruh pada sistem sirkulasi tersebut dapat melalui dua cara: mempengaruhi baroreseptor pada sisi aferen, atau mempengaruhi serabut simpatis pasca ganglionik saraf spinal<sup>3</sup>. Pada kasus diabetes mellitus, hipotensi postural dapat pula terjadi karena pengaruh pemberian insulin, yakni albumin keluar dari kapiler atau terjadinya efek vasodilatasi. Pada diabetes mellitus, predileksi adanya neuropati vagus kardial akan menaikkan risiko *cardiorespiratory arrest* selama anestesi<sup>7</sup>.

Gangguan pada sistem gastrointestinal dapat berupa gangguan motilitas esofagus (berupa disfagia dan nyeri retrosternal), perlambatan pengosongan lambung serta diare (disebabkan antara lain oleh inkontinensi sfingter). Pada diabetes mellitus dapat terjadi gastroparesis yang dapat disertai muntah<sup>8,9</sup>.

Fungsi ereksi (yang berperan terutama parasimpatis) dan ejakulasi (peran simpatis menonjol) dapat terganggu pada neuropati otonom. Pada impotensia, terjadi gangguan salah satu atau kedua fungsi tersebut. Diabetes mellitus dapat juga mengakibatkan impotensia<sup>10,11</sup>. Ejakulasi retrograd dapat pula terjadi. Kegagalan otonomik dapat juga menyebabkan *neurogenic bladder*. Disfungsi vesikal dapat berupa panjangnya interval di antara pengosongan, kelemahan aliran, tetesan setelah miksi dan sensasi pengosongan vesika urinaria yang kurang sempurna.

Gangguan pada sistem termoregulasi terjadi baik akibat kelainan saraf simpatis pada kelenjar keringat maupun akibat gangguan pada refleksi vasomotor. Diameter pupil yang dipengaruhi oleh saraf simpatis dan parasimpatis dapat terganggu akibat komplikasi diabetes mellitus<sup>12</sup>. Kegagalan otonom juga menyebabkan gangguan produksi air mata.

Pemeriksaan pada berbagai sistem dan organ yang melibatkan saraf otonom dapat dilakukan dengan berbagai cara. Untuk dapat mendiagnosis neuropati otonom dengan lebih mudah, dapat diperiksa tiga hal berikut: (1) reaksi pupil terhadap cahaya, (2) pengukuran tekanan darah dalam posisi berbaring dan berdiri, dan (3) memeriksa adanya anhidrosis pada kaki dan tungkai. Pemeriksaan yang telah diketahui cukup sah adalah uji saraf otonom kardiovaskular.

Penelitian ini memakai uji simpatis pada sistem kardiovaskular. Dalam hal ini yang dicari

adalah terdapatnya hipotensi postural, yakni perbedaan tekanan darah dalam jumlah tertentu pada waktu berbaring dibandingkan dengan tekanan darah segera setelah berdiri, yang dikenal dengan tes Schellong. Tes ini menurut penelitian Kurdi<sup>13</sup> mempunyai kesepakatan *inter-observer* yang cukup baik (Kappa 0,730), sedangkan kesepakatan *intra-observer* menghasilkan Kappa 0,799 (sangat baik). Dengan metode tersebut penelitian ini mendapatkan kasus neuropati otonom sejumlah 7,9%. Jumlah tersebut memang tidak terlalu besar mengingat diabetes mellitus baru diderita oleh subjek rata-rata 4,5 tahun. Metode tersebut adalah metode untuk mengetahui adanya neuropati simpatis. Canal dan Pozza<sup>14</sup>, mencatat angka sebesar 7,8% untuk neuropati simpatis pada kasus diabetes mellitus dengan durasi 1-5 tahun. Manifestasi kelainan parasimpatis mendahului kelainan simpatis; karena itu persentasenya lebih tinggi. Untuk diabetes mellitus dengan durasi 1-5 tahun tersebut, kelainan parasimpatisnya didapat 18,4%. Kurdi<sup>13</sup> di RSUP Dr. Sardjito mendapatkan neuropati simpatis dengan metode tes Schellong sejumlah 38,3% pada subjek yang menderita diabetes mellitus sampai lebih dari 10 tahun.

Derajat hipotensi postural tidak harus mempunyai gejala pada semua pasien. Derajat yang lebih kecil mungkin justru berpengaruh pada seseorang. Gejalanya mungkin berupa: kepala terasa ringan, *dizziness*, kelemahan, gangguan penglihatan, dan mau jatuh waktu berdiri. Penyebab hipotensi postural pada diabetes mellitus, menurut Ross<sup>15</sup> adalah gangguan refleks vaso-konstriksi waktu berdiri dan juga kegagalan kompensasi takhikardi.

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa sejumlah subjek, baik dengan atau tanpa neuropati otonom mengalami defisiensi tiamin. Hal ini mungkin disebabkan oleh; (1) konsumsi beras giling yang dimasak, (2) konsumsi bahan yang membuat tiamin nonaktif seperti kopi dan teh. Akan tetapi untuk dapat menimbulkan neuropati, defisiensi tersebut harus berlangsung minimal tiga bulan<sup>16,17</sup>.

Capelli *et al.*<sup>18</sup> mengutarakan bahwa defisiensi tiamin merupakan penyebab sindrom kompleks yang didominasi oleh gejala neurologik dan kardiovaskular. Berdasarkan hasil penelitian pada tikus, diketahui bahwa karakteristik defisiensi tia-

min adalah penurunan berat badan disertai dengan gejala neurologik yang jelas seperti anoreksia, ataksia, dan paralisis parsial. Dalam jangka panjang defisiensi tiamin dan pembatasan makanan mampu untuk menyebabkan perubahan yang jelas pada kontraktilitas jantung tikus percobaan.

Pengukuran kadar tiamin serum saja sulit untuk ditafsirkan, karena kadarnya dapat berfluktuasi. Diagnosisnya biasanya didasarkan pada aktivitas tiamin sebagai koenzim dalam bentuk fosforilasinya, yakni tiamin difosfat (TDP). Tiamin difosfat adalah koenzim untuk dekarboksilasi oksidatif *alpha-ketoacids* dan juga untuk aktivitas transketolase pada lintasan pentose fosfat. Aktivitas transketolase menurun sebesar 30-50 persen dari kadar normal sebelum munculnya gejala. Bila aktivitas transketolase diukur setelah penambahan TDP, bentuk aktif fisiologik dari tiamin, kenaikan efektif dalam hal aktivitasnya merupakan pengukuran yang bermanfaat dari pengukuran derajat defisiensi tiamin.

Dalam penelitian ini subjek menderita neuropati otonom, khususnya neuropati simpatis. Defisiensi tiamin juga terdapat pada kelompok dengan dan tanpa neuropati otonom. Meskipun persentasenya relatif lebih banyak defisiensi tiamin pada kelompok dengan neuropati otonom, akan tetapi perbedaannya tidak bermakna. Meskipun secara statistik tidak bermakna risiko menderita neuropati otonom pada subjek dengan defisiensi tiamin ternyata 1,2 kali lebih besar dibanding dengan subjek tanpa defisiensi tiamin. Dengan demikian pada kasus-kasus dengan defisiensi tiamin perlu dipikirkan pemberian tiamin secukupnya. Untuk subjek dengan gejala neuropati otonom diabetika perlu dilakukan upaya penanganan yang memadai.

Perbaikan neuropati diabetika tidak akan nampak sampai enam bulan terapi<sup>19</sup>. Thomas dan Eliasson<sup>20</sup> juga menyatakan bahwa neuropati dapat berkembang pada orang yang diabetesnya telah terkontrol baik. Walaupun begitu, seperti yang diutarakan oleh Sima & Greene<sup>21</sup>, pengendalian kadar glukosa tetap merupakan upaya untuk mencegah perkembangan neuropati diabetika selanjutnya.

Selain pengendalian kadar glukosa darah, pengelolaan ditujukan pada berbagai gejala klinis neuropati otonom<sup>7,11</sup>. Pasien dengan hipotensi

postural harus menghindari hal-hal berikut: bangkit mendadak dari posisi tidur, suhu udara panas, makan terlalu banyak (terutama karbohidrat dan lemak), alkohol, berbagai obat vasodilator, serta dilarang buang air kecil dan besar sambil mengejan. Pasien dianjurkan memakai stoking plastik pada tungkai, pengikat perut, serta tidur dengan posisi kepala terangkat pada waktu malam (*head-up tilt*). Berbagai obat yang dapat digunakan adalah golongan vasokonstriktor (simpatomimetik), obat yang mencegah vasodilatasi, obat yang memacu curah jantung dan obat yang mengurangi hilangnya garam atau ekspansi volume plasma seperti mineralokortikoid. Pemberian fludrokortison, 0,1-0,3 mg per hari mungkin merupakan terapi yang paling efektif dalam kasus itu<sup>22</sup>. Hipertensi karena kenaikan aktivitas simpatis dapat ditanggulangi dengan pemberian propranolol, simpatolitik atau antihipertensi lain. Kaptopril mempunyai manfaat pada neuropati otonom vagal, khususnya pada neuropati otonom kardiovaskular<sup>23</sup>.

Pada gangguan atoni atau retensi lambung, diberikan metoklopramid dengan dosisnya 10 mg, tiga kali per hari, sebelum makan. Jansen *et al.*<sup>8</sup> memakai eritromisin (i.v. 200 mg selama 15 menit sesudah makan, atau 250 mg oral tiga kali/hari, 30 menit sebelum makan) dengan hasil baik. Diare diabetik dapat dikurangi dengan pemberian klonidin, suatu alfa-2 agonis<sup>24</sup>.

Kelainan berupa *neurogenic bladder* mungkin memerlukan penekanan suprapubik tiap 3-4 jam untuk mendorong pengosongan kandung kencing secara teratur. Untuk infeksi traktus urinarius dapat diberi kemoterapi.

Pada hiperhidrosis, pemberian obat antikolinergik (seperti propantelin bromid) atau pemakaian hiosin hidrobromid topikal, dapat membantu mengurangi keringat. Keringat berlebihan pada tapak tangan dan tapak kaki dapat dikurangi pula dengan pemakaian astringensia lokal yang mengandung glutaraldehid dan anti perspirasi yang mengandung garam aluminium. Pada gangguan suhu tubuh dapat diatur kompensasinya secara fisis, yakni lingkungan yang dingin untuk hiperpireksia, dan lingkungan yang hangat untuk hipotermia.

Gangguan impotensia pada laki-laki seringkali memang memerlukan prostesis implant. Injeksi intrapenil papaverin atau derivat vasodilator pros-

taglandin untuk menimbulkan ereksi, dapat pula diberikan.

Untuk tambahan terapi, menurut Pfeifer & Schumer<sup>25</sup>, dapat diberi stimulan saraf non spesifik, yakni: gangliosid dan faktor penumbuh saraf (*nerve growth factor*). Penyekat aldose reduktase dapat pula diberikan. Akan tetapi, van Gerven<sup>26</sup> mengutarakan bahwa dengan kontrol gula darah optimal serta pemberian penyekat aldose reduktase saja ternyata tidak menstimulasi regenerasi saraf. Sementara itu pemberian vitamin neurotropik seperti tiamin, piridoksin, sianokobalamin dan sejenisnya untuk kasus neuropati diabetika, masih dalam penelitian. Walaupun begitu, untuk kasus-kasus yang disertai dengan defisiensi tiamin seperti pada subjek penelitian ini, pemberian tiamin bahkan sangat diperlukan.

## SIMPULAN

Neuropati otonom merupakan salah satu komplikasi diabetes mellitus. Neuropati otonom diabetika simpatis didapatkan pada 7,9 persen subjek yang telah menderita diabetes mellitus rata-rata 4,5 tahun. Defisiensi tiamin terdapat pada 60 persen subjek neuropati otonom. Pada kelompok tanpa neuropati otonom, defisiensi tiamin didapat pada 55,6 persen subjek. Perbedaan tersebut tidak bermakna ( $p > 0,05$ ). Risiko menderita neuropati otonom diabetika pada subjek dengan defisiensi tiamin adalah 1,2 kali dibanding dengan kelompok tanpa defisiensi tiamin (OR 1,2; 95%CI 0,32-4,46).

## SARAN

Mengingat sulitnya mengatasi gejala neuropati otonom, harus selalu diupayakan agar penderita diabetes mellitus tidak sampai jatuh ke tingkat komplikasi ini. Caranya ialah dengan memantau secara ketat kadar gula darah serta menangani dengan segera bila timbul gejala komplikasi neuropati.

Pemeriksaan elektroneuromiografi yang dapat menegakkan diagnosis subklinis neuropati perifer somatis, serta berbagai uji fungsi saraf otonom yang dapat menegakkan diagnosis neuropati otonom, seyogyanya dilakukan pada kasus diabetes mellitus yang mungkin secara kebetulan ditemukan.

Pemeriksaan status tiamin perlu dilakukan pada kasus diabetes mellitus, utamanya pada kelompok yang potensial untuk menderita defisiensi tiamin. Perlu dicari berbagai faktor lain yang berperan sebagai faktor risiko terjadinya neuropati otonom diabetika.

#### KEPUSTAKAAN

1. Canal N, Pozza G. Clinical aspects of peripheral neuropathies in diabetes. In: Andriani D, Crepaldi G, Di Mario U, Pozza G, editors. *Diabetic complications: early diagnosis and treatment*. pp. 155-65. Chichester: John Wiley & Sons, 1987.
2. Unger RH, Foster DW. Diabetes mellitus. In: Wilson, JD., Foster, DW. editors. *Textbook of Endocrinology*. 7<sup>th</sup> ed, pp.1018-80. Philadelphia: WB Saunders Co. 1985.
3. Adams RD, Victor M. *Principles of Neurology*. New York: McGraw-Hill Book, Co, 1981.
4. Walton SJ. *Essentials of Neurology*, 5<sup>th</sup> ed. London: Pitman Books Ltd, 1982.
5. WHO Diabetes mellitus, Technical Report Series 727. Geneva: WHO Study Group, 1985.
6. Ismadi SD Status tiamin, hubungannya dengan kemampuan kerja jasmani: kajian terhadap kelompok pekerja pabrik gula dan kelompok mahasiswa [disertasi]. Yogyakarta; Universitas Gadjah Mada, 1983.
7. Mathias CJ. Disorders of the autonomic nervous system. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. *Neurology in Clinical Practice*. Vol II, pp. 1661-85. Boston: Butterworth-Heinemann, 1991.
8. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, Tack J, Urbain JI, De Roo M, et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. *N Eng J Med*. 1990; 322 (15): 1028-31.
9. Watkins PJ. Diabetic autonomic neuropathy. *N Eng J Med*, 1990; 322 (15): 1078-9
10. DeMyer W. Anatomy and clinical neurology of the spinal cord. In: Baker AB, Baker LH, editors. *Clinical Neurology*. Vol 3, pp. 1-24. Philadelphia: Harper & Row Pub. 1981.
11. Ewing DJ. Autonomic neuropathy. In: Pickup, JC. Williams, G, editors. *Textbook of Diabetes*. Vol 2, pp. 635-47. Oxford: Blackwell Scientific Pub, 1991.
12. Hilsted J, Low PA. Diabetic autonomic neuropathy. In: Low PA, editor. *Clinical autonomic disorders*. pp. 423-43. Boston: Little, Brown & Co, 1993.
13. Kurdi. Ketidaksepakatan antara dua orang pemeriksa dalam interpretasi tes Schellong pada penderita neuropati diabetika [tesis]. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada, 1996.
14. Canal N, Pozza G. Clinical aspects of peripheral neuropathies in diabetes. In: Andriani D, Crepaldi G, Di Mario U, Pozza G, editors. *Diabetic complications: early diagnosis and treatment*. pp. 155-65. Chichester: John Wiley & Sons, 1987.
15. Ross MA. Neuropathies associated with diabetes. *Contemporary Clin Neurol*. 1993; 77(1): 111-24.
16. Djoenaidi W. Notermans SLH. Thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide in nutritional polyneuropathy. *Eur. Arch Psychiatri Nutr Sci*. 1990; 239: 218-20.
17. Brotzman GL. Thiamine deficiency. *JABEP*. 1992; 5(3): 323-5.
18. Cappelli V, Bottinelli R, Polla B, Reggiani C. Altered contractile properties of rat cardiac muscle during experimental thiamine deficiency and food deprivation. *J Mol Cell Cardiol*. 1990; 22: 1095-106.
19. Harati Y. Diabetic peripheral neuropathies. *An. Int. Med*. 1987; 107: 546-59.
20. Thomas PK, Elliasson SG. Diabetic neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R, editors. *Peripheral Neuropathy*, 2nd ed, Vol 2, pp. 1773-97. Philadelphia: WB Saunders, Co, 1984.
21. Sima AA, Greene DA. Diabetic neuropathy in the elderly. *Drugs-Aging*. 1995; 6(2): 125-35
22. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *BMJ*. 1982; 285: 916-8.
23. Fedele D, Bellavere F, Cardone C. Current management of diabetic autonomic neuropathy. In: Andreani D, Crepaldi G, Di Mario U, Pozza G. editors. *Diabetic Complications: early diagnosis and treatment*. Chichester: John Wiley & Sons. 1987; 167-76.
24. Menzinger G, Felici MG. Diagnosis and treatment of autonomic neuropathy of the gastrointestinal tract. In: Andreani D, Crepaldi G, Di Mario U, Pozza G. editors. *Diabetic Complications: early diagnosis and treatment*, pp. 185-96. Chichester: John Wiley & Sons, 1987.
25. Pfeifer MA, Schumer MP. Clinical trials of diabetic neuropathy: past, present, and future. *Diabetes*. 1995; 44 (12): 1355-61.
26. van Gerven. JMA Further clinical studies with an aldose reductase inhibitor in diabetic neuropathy. *Diabetic Med*. 1993; 10(sup. 2): 355-85.