

Perbedaan pH Lambung pada Pasien Dispepsia dengan atau Tanpa Diabetes Melitus Tipe 2

Illum Anam¹, Ari Fahrial Syam², Dante Saksono³, Murdani Abdullah²

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKUI RSUPNKM

²Divisi Gastroenterologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI RSUPNKM

³Divisi Metabolik dan Endokrin, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI RSUPNKM

ABSTRAK

Pendahuluan. Sindroma dispepsia sering dialami oleh penderita DM. Asam lambung salah satu faktor agresif terjadinya sindroma dispepsia dan tukak lambung. Penelitian ini bertujuan untuk mencari perbedaan pH lambung pada pasien dispepsia DM dengan yang bukan DM dan untuk mengetahui apakah ada korelasi antara pH lambung dengan proteinuria dan HbA1c.

Metode. Pasien terdiri dari 30 kelompok DM dan 30 kelompok bukan DM. Masing-masing kelompok dihitung pH lambung basal. pH lambung basal diukur dgn memasukkan elektroda kateter kedalam lambung selama 30 menit kemudian di rekam dgn alat pH Metri merek Digitrapper *pH-Z*. Beratnya komplikasi DM diukur dengan mikroalbuminuria, sedangkan kendali gula darah diukur dgn HbA1c. Dilakukan uji chi square utk mencari perbedaan pH lambung kelompok DM dgn yg bukan DM, dengan terlebih dahulu menentukan titik potong dgn analisa ROC (Receiver Operating Characteristic). Dilakukan uji korelasi antara pH lambung basal dengan mikroalbuminuria dan HbA1c pada kelompok pasien DM.

Hasil. pH lambung basal pada dispepsia DM vs non DM (2.30 ± 0.83 vs 2.19 ± 0.52). Dgn uji chi square terdapat perbedaan bermakna antara kelompok DM dengan yang bukan DM. Pada uji korelasi antara pH lambung dengan mikroalbuminuria dijumpai $r = 0.47$ dan $p < 0.05$, sedangkan HbA1c dijumpai $r = 0.59$ dan $p > 0.05$

Simpulan. Ada perbedaan bermakna pH lambung basal antara pasien dispepsia DM dengan pasien dispepsia bukan DM. Ada korelasi antara pH lambung basal dengan mikroalbuminuria, sedangkan dengan HbA1c tidak ada korelasi. pH lambung basal pada pasien DM adalah 2.03 ± 0.83 sedangkan pada yang bukan DM adalah 2.19 ± 0.52 .

Kata kunci: pH lambung basal, dispepsia, DM, mikroalbuminuria, HbA1c

PENDAHULUAN

Keluhan saluran cerna bagian atas (sindrom dispepsia) sering dialami pada penderita diabetes.¹ Studi tentang keluhan saluran cerna yang dihubungkan dengan adanya diabetes sudah sering dilaporkan.^{1,2} Pada survey nasional di US didapatkan keluhan saluran cerna atas termasuk gejala gastroesophageal reflux disease (GERD) adalah 50% vs 38% antara diabetes dan normal.^{2,3} Pada berbagai penelitian dikatakan bahwa prevalensi dispepsia pada penderita diabetes berkisar 30-60%.^{1,4}

Teori yang menerangkan terjadinya sindrom dispepsia dan tukak peptik adalah teori keseimbangan antara faktor agresif dan faktor defensif.^{5,6} Teori tersebut menerangkan bahwa terjadinya sindrom dispepsia dan tukak peptik adalah akibat ketidakseimbangan faktor agresif dan faktor defensif. Sindrom dispepsia dan tukak peptik akan timbul apabila faktor agresif lebih dominan dibandingkan faktor defensif atau faktor defensif yang

berkurang atau faktor defensif tidak dapat mengimbangi faktor agresif. Akibat ketidakseimbangan tersebut akan terjadi sindroma dispepsia, peradangan mukosa, kerusakan jaringan mukosa, submukosa sampai lapisan otot saluran cerna bagian atas.^{5,10}

Pada penderita DM diperkirakan terjadi gangguan faktor defensif. Keluhan saluran cerna pada penderita DM sering dihubungkan dengan *delayed gastric emptying* (gastroparesis).^{6,7} Prevalensi gastroparesis pada DM tipe 1 berkisar 27-58%, sedangkan pada DM tipe 2, 30-60%.^{7,8} Beberapa studi telah menunjukkan bahwa pada penderita diabetes terjadi penurunan faktor defensif. Suzuki dkk. (1999) mendapatkan terjadinya gangguan faktor defensif pada tikus diabetes. Albertus J, dkk. (2010), mendapatkan gangguan faktor defensif pada pasien DM dimana tebal mukus penderita dispepsia DM lebih tipis dibandingkan yang bukan DM.⁹

Asam lambung merupakan salah satu faktor agresif utama yang berperan penting dalam timbulnya berbagai kelainan patologik pada saluran cerna bagian atas. Bila terjadi hipersekresi asam lambung, maka akan banyak ion H⁺ yang berdifusi ke dalam mukosa lambung dan menimbulkan perangsangan nyeri perut lebih besar. Hipersekresi asam lambung dapat menimbulkan peradangan mukosa, kerusakan mukosa, submukosa, dan lapisan lebih dalam lagi sampai terjadinya tukak peptik.^{5,10}

Beberapa studi tentang faktor agresif pada pasien diabetes mendapatkan bahwa sekresi asam lambung prandial akan mengalami penurunan pada 2/3 pasien diabetes dengan neuropati otonom.⁴ Parkman dkk (1987) mendapatkan penurunan sekresi puncak asam lambung setelah perangsangan tetragastrin pada pasien diabetes dengan neuropati otonom.¹¹ Sasaki dkk, (1983), Meier dkk.(2006) mendapatkan sekresi asam lambung karena perangsangan dijumpai normal pada pasien DM tipe 2.^{12,13} Tashima dkk. (2000), Rafsanjani dkk. (2004) dalam studinya pada model binatang tikus diabetes mendapatkan bahwa sekresi asam lambung menunjukkan hasil yang bervariasi.^{14,15} Nakamura dkk.(1994) mendapatkan adanya penurunan sekresi asam lambung pada pasien diabetes dengan neuropati otonom.¹⁶ Studi terbaru oleh Hasler dkk.(2008) menunjukkan bahwa sekresi asam lambung akan menurun pada pasien diabetes dengan gastroparesis dibandingkan kontrol sehat, dan sekresi asam lambung lebih rendah pada gastroparesis sedang-berat dibandingkan gastroparesis ringan.¹⁷

Hasil studi diatas menunjukkan bahwa sekresi asam lambung menghasilkan data yang tidak selalu sama. Ada kecenderungan bahwa penurunan sekresi asam lambung terjadi pada penderita DM yang sudah mengalami komplikasi gastroparesis dan neuropati otonom. Hasler dkk. (2008) mengatakan bahwa gangguan sekresi lambung akan menurun seiring dengan beratnya derajat retensi retensi lambung (gastroparesis) tersebut.¹⁷ Nakamura dkk. (1994) mendapatkan adanya penurunan sekresi asam lambung pada pasien diabetes dengan neuropati otonom.¹⁶

Mikroalbuminuria adalah suatu keadaan dimana terdapat albumin di dalam urine sebesar 20 - 199 ug/ menit, Mikroalbuminuria mencerminkan telah terjadi difungsi endotel sistemik. Pada penderita DM mekanisme terjadinya mikroalbuminuria adalah melalui resistensi insulin dan hiperglikemia kronik. Teori hiperglikemia kronik yang selanjutnya akan menyebabkan terjadinya glikasi non enzimatis terhadap protein tertentu, merupakan mekanisme terjadinya mikroalbuminuria dan gastroparesis.^{18,19} Teori yang mendasari terjadinya

retensi gaster (gastroparesis) dan mikroalbuminuria pada pasien DM adalah melalui jalur yang sama yaitu jalur hiperglikemia kronik. Oleh karena alasan diatas dan juga oleh karena keterbatasan penelitian maka pengukuran retensi gaster pada penelitian ini tidak dilakukan tetapi diganti dengan pengukuran mikroalbuminuria.

Pada penderita DM terjadi gangguan faktor defensif. Studi tentang faktor agresif (pada studi ini adalah pH lambung) pada penderita DM belum pernah dilakukan di Indonesia. Studi sebelumnya tentang pH lambung pada pasien diabetes mendapat hasil beragam. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan pH lambung pada dispepsia DM dengan yang bukan DM, menentukan korelasi antara pH lambung dengan mikroalbuminuria, menentukan korelasi antara pH lambung dengan HbA1c.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian potong lintang(*cross sectional*). Penelitian untuk mengetahui rata-rata pH lambung basal pada 2 kelompok tidak berpasangan (dispepsia dengan DM vs dispepsia tanpa DM) dan untuk mengetahui korelasi antara pH lambung dengan mikroalbuminuria dan HbA1c pada kelompok dispepsia DM. Penelitian dilakukan pada pasien yang dirawat jalan maupun rawat inap di Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUD Nagan Raya Aceh, periode Oktober 2012 – Februari 2013.

Populasi terjangkau adalah seluruh penderita DM dengan keluhan dispepsia di RSUD Nagan Raya Aceh. Sampel penelitian diambil dari populasi terjangkau dengan cara konsekutif. Kriteria inklusi meliputi pasien dengan umur 18-60 tahun, pasien sindrom dispepsia dengan atau tanpa diabetes. Kriteria eksklusi meliputi pasien yang mengkonsumsi obat PPI dibawah 1 minggu atau H2 reseptor antagonis dibawah 2 hari atau sedang mengkonsumsi antasida, dijumpai adanya erosi, ulkus dan masa pada pemeriksaan endoskopi, pasien dengan penyakit gangguan fungsi hati, empedu dan fungsi ginjal, pasien atau keluarga pasien menolak tindakan endoskopi dan atau pH metri, pasien yang tidak kooperatif.

Sampel penelitian direkrut dengan teknik konsekutif dari pasien yang berobat di poliklinik dan rawat inap Bagian Penyakit Dalam RSUD Nagan Raya Aceh. Kemudian dilakukan anamnesis (usia, jenis kelamin, lamanya DM dan keluhan dispepsia). Sebelum studi obat-obat yang menekan atau menetralkan asam lambung harus dihentikan. Obat PPI harus di berhentikan 7 hari sebelumnya, H2 reseptor antagonist 2 hari sebelumnya, antasida 1 hari sebelumnya. Pasien kemudian menjalani pemeriksaan pH metri, pemeriksaan endoskopi, mikroalbuminuria dan HbA1c.

Pengolahan data menggunakan perangkat lunak, analisis data untuk uji hipotesis pertama menggunakan uji t tidak berpasangan dan uji chi square untuk melihat perbedaan pH lambung basal pada ke-2 kelompok studi. Analisis data untuk hipotesis kedua dan ketiga menggunakan uji korelasi. Uji dengan $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik. Analisis statistik diolah dengan menggunakan SPSS.

HASIL

Selama periode penelitian didapatkan 60 pasien dispepsia yang diikuti dalam penelitian ini. Dari 60 pasien dispepsia tersebut 30 pasien adalah penderita DM sedangkan 30 sisanya adalah tanpa DM. Dari 60 pasien tersebut dilakukan pemeriksaan endoskopi saluran cerna dan pH basal lambung. Untuk 30 pasien dispepsia dengan DM dilakukan juga pemeriksaan mikroalbuminuria dan HbA1c. Karakteristik dari 60 pasien dispepsia yang ikut dalam penelitian baik yang DM maupun yang tidak DM adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Karakteristik umum subjek penelitian

Variable	n (%)
Subjek	
DM	30 (50)
Bukan DM	30 (50)
Jenis kelamin	
Laki-Laki	33 (55)
Perempuan	27 (45)
Umur	
< 45 Thn	27 (45)
≥ 45 Thn	33 (55)
IMT	
< 25	28 (47)
≥ 25	22 (43)
Endoskopi Corpus	
Normal	43 (71)
Tdk normal	17 (29)
Endoskopi Antrum	
Normal	30 (50)
Tdk normal	30 (50)
pH basal	
< 2,02	24 (40)
≥ 2,02	26 (60)

Sebelum dilakukan analisa data terlebih dahulu dilakukan uji normalitas data dengan Kolmogorov-Smirnov dan Shapiro-Wilk pada kedua kelompok penelitian. Hasil uji normalitas data dijumpai data yang tidak berdistribusi normal. Karena berdistribusi tidak normal maka dilakukan transformasi data untuk menormalkan data, ternyata hasilnya tetap berdistribusi tidak normal. Oleh karena itu maka analisa data ini dilakukan uji komparatif data tidak berpasangan dengan Mann-Whitney.

Pada hasil Uji Mann-Whitney didapatkan pH basal dispepsia DM vs pH basal dispepsia bukan DM adalah: $2,30 \pm 0,83$ vs $2,19 \pm 0,52$, $p = 0,538$ ($p > 0,05$), yang berarti tidak ada perbedaan signifikan rata-rata pH lambung basal dispepsia DM dengan dispepsia tanpa DM.

Karena tidak dijumpai perbedaan yang bermakna dengan studi uji t, maka dilakukan dengan menggunakan uji chi square. Pada uji chi square terlebih dahulu ditentukan titik potong dengan analisa ROC (*Receiver Operating Characteristic*). Dengan analisa ROC didapatkan titik potong pH lambung basal 2,02, dengan sensitivitas 70% dan spesifisitas 53,3%. Dari analisa ROC didapatkan kelompok pH < 2,02 dan kelompok pH ≥ 2,02. Kemudian dilakukan uji chi square. Hasil uji chi square didapatkan adanya perbedaan bermakna ($p = 0,035$) antara kelompok dispepsia DM dengan kelompok dispepsia bukan DM. Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 2. Perbedaan pH lambung dispepsia DM dengan dispepsia tanpa DM, dengan uji chi square

Variabel	pH lambung basal		Jumlah	p
	< 2,02	≥ 2,02		
Dispepsia DM	14 (38,9%)	16 (66,7%)	30 (50%)	0,035
Dispepsia bukan DM	22 (61,1%)	8 (33,3%)	30 (50%)	

Sebelum dilakukan uji korelasi antara variabel independen dengan pH lambung basal pada kelompok dispepsia DM, terlebih dahulu dilakukan uji normalitas data dengan Kolmogorov-Smirnov dan Shapiro-Wilk. Hasil uji normalitas data dijumpai data yang tidak berdistribusi normal, kemudian dilakukan transformasi data, ternyata hasilnya tetap berdistribusi tidak normal, maka dilakukan uji korelasi Spearman. Hasil dari uji korelasi tersebut dapat dilihat pada tabel dibawah ini :

Tabel 3. Korelasi antara variabel Independen dengan pH lambung basa

Variable	r	p	Korelasi
Umur (tahun)	0,123	0,348	Spearman
IMT (kg/m ²)	0,785	0,036	Spearman
Lama DM (tahun)	0,179	0,344	Spearman
HbA1c (%)	0,590	0,757	Spearman
Mikroalbuminuria (µg/mg)	0,470	0,009	Spearman

Analisis statistik korelasi antara nilai mikroalbuminuria dan HbA1c dengan pH lambung basal pada pasien dispepsia DM dilakukan uji Spearman karena distribusi data tidak normal. Terdapat korelasi positif antara mikroalbuminuria dengan pH lambung basal dengan koefisien korelasi $r = 0,470$ dengan $p < 0,05$. Sedangkan pada HbA1c tidak terdapat korelasi dengan pH lambung, dimanap $> 0,05$, seperti terlihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 4. Korelasi mikroalbuminuria dan HbA1c dengan pH lambung basal

Variable	r	p	Korelasi
Mikroalbuminuria ($\mu\text{g}/\text{mg}$)	0,470	0,009	Spearman
HbA1c (%)	0,590	0,757	Spearman

DISKUSI

Sekresi asam lambung akan menurun pada penderita DM oleh karena faktor diabetes itu sendiri (faktor neuropati) dan juga faktor retensi gaster, sel anti parietal antibodidan juga adanya distensi lambung. (faktor non neuropati).¹⁷ Beberapa studi yang pernah dilakukan mendapatkan bahwa sekresi asam baik basal maupun sekresi asam prandial akan menurun pada penderita DM dibandingkan yang bukan DM.^{4,17} Pada penelitian ini pemeriksaan sekresi asam dilakukan dengan pengukur pH lambung. Jadi dilakukan pengukuran pH lambung penderita dispepsia DM dibandingkan penderita dispepsia bukan DM. Pemeriksaan yang dilakukan hanya pemeriksaan pH lambung basal saja tanpa melakukan pemeriksaan pH lambung prandial. pH lambung basal diukur dengan mengukur pH secara intra gastric, yaitu mengukur pH langsung kedalam lumen melalui probe yang dinsertikan ke dalam lumen lambung.

Hasil penelitian ini didapatkan pH lambung basal $2,30 \pm 0,83$ pada yang DM dan $2,19 \pm 0,52$ pada yang bukan DM. Hasil yang didapat pada penelitian ini adalah pH lambung DM lebih tinggi dari pada pH lambung yang bukan DM. Beberapa studi terdahulu yang sesuai dgn penelitian ini adalah penelitian Hasler dkk. (2008), yang mendapatkan pH lambung basal penderita DM lebih tinggi dibanding pH lambung yang bukan DM yaitu pH basal DM $3,64 \pm 0,41$ dan pH lambung basal yang bukan DM $1,90 \pm 0,18$. Pada penelitian Hasler didapatkan pH basal yang lebih tinggi dibanding pada penelitian ini yaitu $3,64 \pm 0,41$ sedangkan penelitian ini hanya $2,30 \pm 0,83$. Pada penelitian Hasler ternyata semua penderita DM yang ikut dalam penelitian tersebut sudah mengalami komplikasi neuropati berupa adanya retensi gaster (diabetik gastroparesis).

Sekresi asam lambung diregulasi oleh 2 mekanisme yaitu faktor neuropati dan faktor non neuropati. Pada beberapa studi sekresi asam lambung prandial akan menurun pada 2/3 pasien diabetes, yang menunjukkan adanya gangguan dari respon nervus vagus (faktor neuropati).^{4,17} Selain faktor neuropati faktor non neuropati berkontribusi juga pada gangguan sekresi asam lambung seperti retensi gaster dan adanya sel anti parietal antibodi.^{17,26} Retensi gaster adalah faktor non neuropati yang berhubungan dengan adanya gangguan sekresi asam pada penderita DM. Walaupun retensi gaster

berkontribusi terhadap gangguan sekresi lambung, terjadinya retensi gaster disebabkan oleh faktor neuropati otonom. Suatu studi korelasi antara keasaman lambung dengan beratnya retensi gaster pada diabetes ternyata dijumpai peningkatan pH basal dan post prandial seiring dengan beratnya retensi gaster tersebut.¹⁷

Penelitian ini melakukan pemeriksaan sekresi asam basal pada kelompok DM dan kelompok bukan DM dan didapatkan hasil $2,30 \pm 0,83$ pada yang DM dan $2,19 \pm 0,52$ pada yang bukan DM. Penelitian Hasler dkk. (2008) mendapatkan pH basal DM $3,64 \pm 0,41$ dan pH basal yang bukan DM $1,90 \pm 0,18$. Dengan titik potong pH lambung basal 2,02 dengan sensitifitas 70% dan spesifisitas 53%, didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok dispepsia DM dengan kelompok dispepsia bukan DM. Hasler dkk. (2008), terdapat perbedaan bermakna antara kelompok DM dengan kelompok yang bukan DM. hanya saja pada kelompok yang DM sudah terjadi komplikasi gastroparesis diabetik.

Beberapa studi terdahulu seperti yang dilakukan Parkman dkk. (1987) dan Nakamura dkk. (1994) mendapatkan sekresi asam lambung akan menurun pada penderita DM yang sudah mengalami komplikasi neuropati otonom. Sedangkan Meier dkk. (2006) mendapatkan hasil yang berbeda, dimana pada studinya mendapatkan, tidak ada perbedaan sekresi asam lambung pada pasien DM dan subjek normal. Pada studinya subjek DM belum dijumpai adanya neuropati otonom.^{11,16,17}

Pada studi ini faktor retensi gaster tidak diukur oleh karena keterbatasan penelitian ini, dan sebagai pengganti dilakukan pengukuran mikroalbuminuria. Terjadinya retensi gaster dan mikroalbuminuria adalah diakibatkan komplikasi DM yang sudah lanjut. Mekanisme terjadinya retensi gaster dan mikroalbuminuria adalah sama yaitu oleh karena terjadinya mikroangiopati.^{17,42,43} Pada penelitian sebelumnya dikatakan bahwa beratnya penurunan sekresi asam lambung seiring dengan beratnya retensi gaster yang terjadi. Pada penelitian ini beratnya derajat mikroalbuminuria bukan menggambarkan beratnya retensi gaster, tetapi hanya menggambarkan beratnya komplikasi DM. Studi ini melakukan pemeriksaan mikroalbuminuria. Mikroalbuminuria adalah pertanda adanya disfungsi endotel sistemik. Pada studi ini mikroalbuminuria digunakan sebagai petanda DM yang sudah mengalami komplikasi. Dari penelitian ini didapat adanya korelasi yang signifikan antara mikroalbuminuria dan pH lambung basal. Data ini mengindikasikan bahwa terjadi gangguan sekresi asam pada penderita DM adalah berkorelasi dengan beratnya komplikasi DM yang terjadi. Hal

ini sesuai dengan studi Hasler dkk. (2008) yang mengatakan bahwa sekresi asam lambung pada DM makin berkurang seiring dengan beratnya retensi gaster yang terjadi.¹⁷

Namun demikian beberapa studi terdahulu mendapatkan bahwa sekresi asam lambung pada pasien DM dijumpai normal, seperti studi yang dilakukan oleh Sasaki dkk (1983) dan Meier dkk. (2006). Hal tersebut dimungkinkan terjadi karena pasien DM yang di teliti oleh Sasaki dan Meier adalah pasien DM yang belum mengalami komplikasi seperti neuropati otonom maupun gastroparesis.^{12,13}

Studi ini juga menilai kontrol gula darah dalam 3 bulan terakhir melalui pemeriksaan HbA1c, ternyata tidak dijumpai korelasi antara tingkatan kontrol gula darah yang buruk dengan gangguan sekresi asam lambung basal. Hal ini dapat diterangkan bahwa gangguan sekresi asam lambung adalah berhubungan dengan komplikasi dari pada DM itu sendiri, sedangkan HbA1c tidak menggambarkan beratnya komplikasi dari pada DM.

Beberapa keterbatasan pada penelitian ini adalah tidak dilakukan pemeriksaan retensi gaster yang merupakan komplikasi DM yang langsung menyebabkan keluhan dispepsia, dan walaupun pada penelitian ini pemeriksaan retensi gaster diganti dengan melakukan pemeriksaan mikroalbuminuria, karena secara patofisiologi mekanisme terjadinya retensi gaster dan mikroalbuminuria adalah melalui jalur yang sama.

Selain itu banyak faktor-faktor yang tidak dievaluasi pada penelitian ini seperti neuropati otonom, keluhan dispepsia, helikobakter pilori, sehingga hasil ini tidak bisa digeneralisasi secara umum.

SIMPULAN

Terdapat perbedaan bermakna antara kelompok dispepsia DM dengan kelompok dispepsia bukan DM. Terdapat hubungan bermakna dengan kekuatan korelasi sedang antara pH lambung basal dengan mikroalbuminuria pada pasien dispepsia DM. Semakin tinggi pH lambung basal semakin tinggi mikroalbuminuria. Terdapat korelasi antara pH lambung basal dengan HbA1c. Dari hasil penelitian ini didapatkan pH lambung basal pada dispepsia DM adalah $2,30 \pm 0,83$, sedangkan pada pasien dispepsia bukan DM adalah $2,19 \pm 0,52$. Dari penelitian ini juga didapatkan bahwa pada pH lambung basal 2,02, maka sudah terjadi gangguan sekresi asam lambung pada pasien dispepsia DM

DAFTAR PUSTAKA

1. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. Prevalence of Gastrointestinal Symptoms Associated With Diabetes

- Mellitus. A Population-Based Survey of 15000 Adults. Arch Intern Med. 2001;161:1989-96.
2. Mashimo H, May RJ, Goyal RK. Effect of Diabetes Mellitus on the Digestive System. Dalam : Joslin's Diabetes Mellitus 14th ed. Lippincott Williams & Wilkins, USA 2006.p.332-41.
3. Bytzer P, Talley NJ, Hammer J, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. GI symptoms in Diabetes Mellitus are associated with both poor glycemic control and diabetic complications. Am J Gastroenterol. 2002;97:604-11.
4. Jones KL, Russo A, Berry MK, Stevens JE, Wishart JM, Horowitz M. A longitudinal study of gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. Am J Med. 2002;113:449-5.
5. Simadibrata M. Patofisiologi peran hipersekresi asam dan pepsin pada sindroma dispepsia Dalam: Rani Aziz A, Manan Chudahman, Djojoningrat, Simadibrata Marcellus, Makmun D, Abdullah M, Syam Fahrial A, Penyunting. Buku Dispepsia: Sain dan Aplikasi Klinik. Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta.2004.p.45-54.
6. Ma Jing, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Diabetic Gastroparesis Diagnosis and Management. Drugs. 2009;69:971-86.
7. Park MI, Camilleri M. Clinical Reviews Gastroparesis : Clinical Update. Am J Gastroenterol. 2006;101:1129-39.
8. Schubert ML, Peura DA. Review in Basic and Clinical Gastroenterology, Control of Gastric Acid Secretion in Health and Disease. Gastroenterology. 2008;134:1842-60.
9. Albertus J, Rani AA, Simadibrata M, Abdullah M, Fahriaisyam A, Gani RA, Subekti I. Mucus Thickness of the gastric mucosa and *helicobacter pylori* in dyspeptic patients with and without diabetic symptom. The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. 2010;11:112-20.
10. Djojoningrat D. Dispepsia Fungsional. Dalam: Rani Aziz A, Manan Chudahman, Djojoningrat, Simadibrata Marcellus, Makmun D, Abdullah M, Syam Fahrial A, Penyunting. Buku Dispepsia: Sains dan Aplikasi Klinik. Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta.2004.p.55-64.
11. Parkman HP, Schwartz SS. Esophagitis and gastroduodenal disorders associated with diabetic gastroparesis. Arch Intern Med. 1987;147:1477-80.
12. Sasaki H, Nagulesparan M, Dubois A, Straus E, Samloff IM Lawrence WH, et al. Hypergastrinemia in obese noninsulin-dependent diabetes: a possible reflection of high prevalence of vagal dysfunction. J Clin Endocrinol Metab. 1983;56:744-50.
13. Meler JJ, Nauck MA, Kask B, Holst JJ, Deacon CF, Schmidt WE, Gallwitz B. Influence of gastric inhibitory polypeptide on pentagastrin stimulated gastric acid secretion in patient with type 2 diabetes and healthy controls. World J gastroenterol. 2006;12:1874-80.
14. Tashima K, Nishijima M, Fujita A, Kawauchi S, Takeuchi K. Gastric acid secretion in streptozotocin-diabetic rats-different responses to various secretagogues. J Physiol. 2000;94:11-7.
15. Nabavizadeh Rafsanjani F, Vahedian J. The effect of insulin-dependent diabetes mellitus on basal and distention-induced acid and pepsin secretion in rat. Diabetes Res Clin Pract. 2004;66:1-6.
16. Nakamura T, Takebe K, Imamura K, Miyazawa T, Ishii M, Kudoh K, et al. decreased gastric secretory functions in diabetic patients with autonomic neuropathy. Tohoku J Exp Med. 1994;173:199-208.
17. Hasler WL, Coleski R, Chey WD, Koch KL, McCallum RW, Wo JM, et al. Differences in intragastric pH in diabetic vs idiopathic gastroparesis: relation to degree of gastric retention. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008;294:1384-91.
18. Vella A, Camilleri M. Gastrointestinal and autonomic complication of diabetes mellitus. Dalam: Goldstein BJ, Wielland DM, editors. Type 2 diabetes principles and practice. 2nd ed. Kentucky. 2007.p.427-40.
19. Klausen K, Johnsen K, Rasmussen K, Jensen B, Clausen P, Scarling H et al. Very low levels of microalbuminuria is associated with increased risk of death in subjects with cardiovascular disease or non cardiovascular disease. J Intern Med. 2006;260:231-7.
20. Meier JJ, Nauck MA, Kask B, Holst JJ, Deacon CF, Schmidt WE, Gallwitz B. Influence of gastric inhibitory polypeptide on pentagastrin-stimulated gastric acid secretion in patients with type 2 diabetes and healthy controls. World J Gastroenterol. 2006;12:1874-80.

21. Yaqoob M, Mc Clelland P, Patrick AW, Evidence of oxidend injury and tubular damage in early diabetic nephropathy. *Cardiovasc Res.* 1997;34:55-68.
22. Shikata K, Makino H, Sugimoto H et al. Localization of advanced glycation endproducts in the kidney of experimental diabetic rats. *j.jdiacomp.* 1995;9:269-71.