

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Jengkol (*Pithecellobium lobatum* Benth.)

1. Definisi

Tumbuhan jengkol atau lebih dikenal dengan tumbuhan Jering adalah termasuk dalam famili Fabaceae (suku biji-bijian). Tumbuhan ini memiliki nama latin *Pithecellobium lobatum* Benth. dengan nama sinonimnya yaitu A.Jiringa, *Pithecellobium jiringa*, dan *Archidendron pauciflorum*. Tumbuhan ini merupakan tumbuhan khas di wilayah Asia Tenggara (Hutauruk, 2010). Tumbuhan ini memiliki akar tunggang, buahnya berwarna coklat kotor, batang tegak, bulat, berkayu, banyak percabangan. Daun majemuk, anak daun berhadapan, berbentuk lonjong, panjang 10-20 cm, lebar 5-15 cm, tepi rata, ujung runcing, pangkal membulat, pertulangan menyirip, berwarna hijau tua. Bunga majemuk, berbentuk tandan, terletak di ujung batang, dan ketiak daun, berwarna ungu, kelopak berbentuk mangkok, benang sari dan putik berwarna kuning, mahkota berbentuk lonjong berwarna putih kekuningan. Buah berbentuk bulat pipih, berwarna coklat kehitaman. Biji berbentuk bulat pipih, berkeping dua, dan berwarna putih kekuningan (Hutapea, 1994).



Keterangan : a = Kulit Jengkol
b = Biji Jengkol

Gambar 3. Jengkol (*Pithecellobium lobatum* Benth.) (Elysa, 2011)

2. Klasifikasi

Divisi : Spermatophyta
Subdivisi : Angiospermae
Kelas : Dicotyledoneae
Bangsa : Fabales
Suku : Mimosaceae
Marga : Pithecellobium
Spesies : *Pithecellobium lobatum* Benth (Pandey, 2003).

3. Kandungan

Biji, kulit batang, kulit buah dan daun jengkol mengandung beberapa senyawa kimia, diantaranya saponin, flavonoid dan tanin (Hutapea, 1994), yang berkhasiat menurunkan kadar glukosa darah.

- a. Saponin, menghambat absorpsi glukosa sehingga dapat berguna sebagai agen terapi diabetes mellitus sebagai agen preventif diabetes (Mikito *et al.*, 1995).
- b. Flavonoids, sebagai antioksidan, dapat melindungi kerusakan progresif sel β pankreas oleh karena stress oksidatif, sehingga dapat menurunkan kejadian diabetes mellitus tipe 2 (Song *et al.*, 2005).
- c. Tanin, senyawa ini diketahui memacu *uptake* glukosa dengan meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin dan mencegah adipogenesis (Muthusamy *et al.*, 2008) sehingga timbunan kedua sumber kalori ini dalam darah dapat dihindari.

Berdasarkan percobaan analisis fitokimia oleh Elysa pada tahun 2011, didapatkan bahwa terdapat kandungan senyawa saponin, flavonoids dan tanin dari biji jengkol.

Tabel 1. Hasil Skrining Fitokimia Simplisia Biji Jengkol (Elysa, 2011)

No	Skrining	Hasil
1.	Alkaloid	+
2.	Flavonoid	+
3.	Glikosida	+
4.	Saponin	+
5.	Tanin	+
6.	Triterpenoid/ steroid	+

Keterangan : + = mengandung golongan senyawa

- = tidak mengandung golongan senyawa

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tanaman jengkol banyak mengandung zat, antara lain adalah sebagai berikut: protein, kalsium, fosfor, asam jengkolat, vitamin A dan B1, karbohidrat, minyak atsiri, saponin, alkaloid, terpenoid, steroid, tanin, dan glikosida (Pitojo, 1994).

B. Diabetes Mellitus

1. Definisi

Diabetes Mellitus adalah penyakit kronik yang terjadi diakibatkan kegagalan pankreas memproduksi insulin yang mencukupi atau tubuh tidak dapat menggunakan secara efektif insulin yang diproduksi. Hiperglikemia, atau peningkatan gula darah adalah efek utama pada DM tidak terkontrol dan pada jangka waktu lama bisa mengakibatkan kerusakan serius pada syaraf dan pembuluh darah (Busatta, 2011).

Diabetes Mellitus mempunyai sindroma klinik yang ditandai adanya poliuria, polidipsia, dan polifagia, disertai peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia (kadar glukosa puasa ≥ 126 mg/dl atau postprandial ≥ 200 mg/dl atau glukosa sewaktu ≥ 200 mg/dl) (ADA, 2010).

2. Klasifikasi dan Etiologi

Diabetes mellitus diklasifikasikan menjadi sebagai berikut (PERKENI, 2011):

a. Diabetes mellitus tipe 1

Terjadi destruksi sel β pankreas, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolute akibat proses imunologik maupun idiopatik.

b. Diabetes mellitus tipe 2

Penyebab spesifik dari tipe diabetes ini masih belum diketahui, terjadi gangguan kerja insulin dan sekresi insulin, bisa predominan gangguan sekresi insulin ataupun predominan resistensi insulin.

c. Diabetes mellitus tipe lain

Diabetes mellitus tipe lainnya disebabkan oleh berbagai macam penyebab lainnya seperti defek genetik fungsi sel beta, defek genetik pada kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, karena obat atau zat kimia, infeksi, sebab imunologi yang jarang, dan sindrom genetic lain yang berkaitan dengan DM.

d. Diabetes mellitus gestational

Diabetes mellitus gestational yaitu diabetes yang terjadi pada kehamilan, diduga disebabkan oleh karena resistensi insulin akibat hormon-hormon seperti prolaktin, progesteron, estradiol, dan hormon plasenta.

Tabel 2. Klasifikasi etiologis DM (PERKENI, 2011)

KLASIFIKASI	ETIOLOGI
Tipe 1	Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolute <ul style="list-style-type: none"> • Autoimun • Idiopatik
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin
Tipe lain	<ul style="list-style-type: none"> • Defek genetik fungsi sel beta • Defek genetik pada kerja insulin • Penyakit eksokrin pancreas • Endokrinopati • Karena obat atau zat kimia • Infeksi • Sebab imunologi yang jarang • Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM
Diabetes mellitus gestasional	

3. Gambaran Klinis

Sindroma klinik yang sering dijumpai pada diabetes mellitus yakni poliuria, polidipsia dan polifagia, disertai peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia. Dalam keadaan normal, kira-kira 50% glukosa yang dikonsumsi mengalami metabolisme sempurna menjadi CO₂ dan air, 5% diubah menjadi glikogen, dan kira-kira 30-40% diubah menjadi lemak. Semua proses tersebut terganggu pada DM, glukosa tidak dapat masuk ke sel hingga energi terutama diperoleh dari metabolisme protein dan lemak. Sebenarnya hiperglikemia sendiri relatif tidak berbahaya, kecuali bila kadarnya tinggi sekali sehingga darah menjadi hiperosmotik terhadap

cairan intrasel. Yang berbahaya adalah glikosuria yang timbul, karena glukosa bersifat diuretik osmotik, sehingga diuresis meningkat disertai hilangnya berbagai elektrolit (poliuria). Hal inilah yang menyebabkan terjadinya dehidrasi dan hilangnya elektrolit pada pasien DM sehingga terjadi koma hiperglikemik hiperosmolar nonketosis. Karena adanya dehidrasi, maka tubuh berusaha mengatasinya dengan banyak minum (polidipsia). Selain itu, polifagia juga timbul karena adanya perangsangan pusat nafsu makan di hipotalamus akibat kurangnya pemakaian glukosa di sel, jaringan, dan hati (Suherman, 2007).

Normalnya lemak yang berada dalam aliran darah, melewati hati dan dipecah menjadi gliserol dan asam lemak. Asam lemak kemudian diubah menjadi senyawa keton (asam asetoasetat, aseton, asam betahidroksibutirat) dan dilepaskan ke aliran darah kembali untuk disirkulasikan ke sel tubuh agar dimetabolisme menjadi energi, CO₂ dan air. Pada saat terjadi gangguan metabolit, lipolisis bertambah dan lipogenesis terhambat, akibatnya dalam jaringan terbentuk senyawa keton lebih cepat daripada sel tubuh dapat memetabolismenya. Maka, terjadi akumulasi senyawa keton dan asidemia (penurunan pH darah dan meningkatnya ion hidrogen dalam darah). Sistem buffer tubuh berusaha untuk menetralkan perubahan pH yang ditimbulkannya, tetapi bila ketosis yang timbul lebih hebat maka pH darah tidak dapat dinetralkan dan terjadi diabetik ketoasidosis. Keadaan klinis ini ditandai dengan nafas yang cepat dan dalam, disebut pernafasan *kussmaul*, disertai adanya bau aseton (Suherman, 2007).

4. Komplikasi

Jika berbicara tentang DM, kita tidak dapat lari untuk berbicara tentang komplikasinya. Komplikasi akut pada kasus diabetes adalah ketoasidosis diabetes (*diabetic ketoacidosis/DKA*) dan hiperosmolaritas hiperglikemi (*hyperglycaemic hyperosmolarity/HHS*). DKA terjadi akibat defisiensi absolut atau relatif insulin yang dikombinasi dengan regulatori kelebihan hormon glukagon, katekolamin, kortisol. Ketosis terjadi akibat peningkatan perlepasan asam lemak bebas dari adiposit, yang akhirnya mengakibatkan sintesa badan keton di hepar. Penurunan insulin dikombinasi dengan peningkatan katekolamin dan *growth factor*, meningkatkan lipolisis dan perlepasan asam lemak bebas. Secara normal, asam lemak bebas ini akan dikonversi menjadi trigliserida atau *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) di hepar. Walau bagaimanapun, pada DKA, hiperglukagonemi merubah metabolisme hepar untuk meningkatkan formasi badan keton dengan mengaktivasi enzim karnitin palmitotranferase I. Enzim ini penting dalam regulasi transportasi asam lemak ke dalam mitokondria, di mana terjadi oksidasi beta dan konversi badan keton terjadi. Pada PH yang fisiologis, badan keton wujud sebagai ketoasid yang dineutrasiasi oleh bikarbonat. Setelah simpanan bikarbonat berkurang, berlakulah asidosis metabolik. Peningkatan asam laktat juga menyumbang kepada terjadinya asidosis metabolik. Tanda-tanda terjadinya DKA termasuklah mual, muntah, dahaga, poliuri, respirasi *kussmaul*, takikardi, takipnea, dehidrasi, hipotensi, nyeri abdomen dan sebagainya. HHS sering terjadi pada lansia dengan DM tipe 2 dengan

riwayat beberapa minggu sebelumnya, poliuri, penurunan berat badan yang akhirnya mengakibatkan perubahan status mental. Beda HHS dan DKA adalah tiadanya simptom mual, muntah dan nyeri abdomen pada DKA (Fauci *et al.*, 2012).

Komplikasi kronik dari diabetes dapat berupa komplikasi vaskuler, yang dibagi menjadi makrovaskular yaitu penyakit pembuluh darah koroner, pembuluh darah tungkai bawah dan mikrovaskular yaitu retinopati, nefropati, dan lainnya. (Waspadji, 2010).

5. Diagnosis

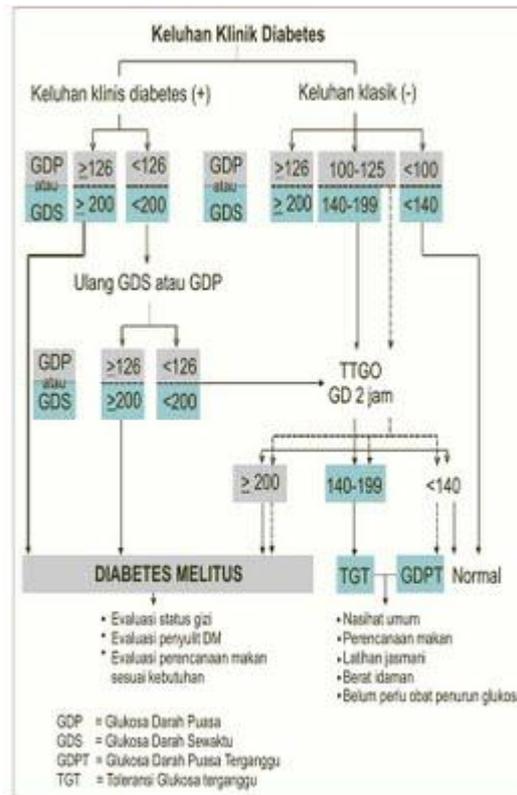
Diagnosis DM harus didasarkan atas pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah dengan cara enzimatik dengan bahan darah plasma vena. Langkah-langkah untuk menegakkan diagnosis DM dan gangguan toleransi glukosa dapat juga dilihat dari keluhan khas DM berupa poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan. Keluhan lain yang mungkin dikemukakan pasien berupa lemah, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada pasien wanita (Sudoyo, dkk., 2010).

Menurut Triplitt *et al.*, (2008), berikut kategori status glukosa darah puasa (GDP) dan tes toleransi glukosa oral (OGTT) pada tabel di bawah ini:

Tabel 3. Kategori Status Glukosa (Triplitt *et al.*, 2008)

Kategori Status Glukosa		
	Normal	<100mg/dl (5,6 mmol/L)
Glukosa Darah Puasa (GDP)	GDP Terganggu	100-125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/L)
	Diabetes mellitus	≥126 mg/dL (7,0 mmol/L)
	Normal	<140 mg/dL (7,8 mmol/L)
2 jam sesudah beban Glukosa (Tes Toleransi Glukosa Oral)	GDP Terganggu	140-199 mg/dL (7,8-11,1 mmol/L)
	Diabetes mellitus	≥200 mg/dL (11,1 mmol/L)

Bila ada keluhan khas, pemeriksaan glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl, sudah cukup untuk menegakkan diagnosis diabetes mellitus. Hasil pemeriksaan glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl juga digunakan untuk patokan diagnosis diabetes mellitus. Untuk kelompok tanpa gejala khas diabetes mellitus, hasil pemeriksaan glukosa darah yang baru satu kali saja abnormal, belum cukup untuk menegakkan diagnosis diabetes mellitus. Diperlukan pemastian lebih lanjut dengan mendapatkan sekali lagi angka abnormal, baik kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl, kadar glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl pada hari yang lain, atau dari hasil TTGO didapatkan kadar glukosa darah pasca pembebanan ≥ 200 mg/dl (Gustaviani, 2006).



Gambar 4. Langkah-langkah diagnosis DM (Gustaviani, 2006)

6. Penatalaksanaan

Pengobatan Diabetes Mellitus berbeda untuk DM tipe 1 dan DM tipe 2.

a. Pengobatan DM tipe 1

Diabetes Mellitus tipe 1 harus bergantung pada insulin eksogen untuk mengontrol hiperglikemia. Tujuan pemberian insulin pada DM tipe 1 adalah untuk memelihara konsentrasi gula darah mendekati kadar normal dan mencegah besarnya penyimpangan kadar glukosa darah yang dapat menyebabkan timbulnya komplikasi jangka panjang (Mycek, 2001).

Insulin eksogen yang dipakai untuk pengobatan DM memiliki beberapa jenis yaitu insulin kerja cepat, insulin kerja sedang, dan

insulin kerja lama. Efek samping dari pemberian insulin tersebut berupa reaksi alergi, hipoglikemia akibat dosis yang berlebihan, dan lipodistrofi di tempat penyuntikan (Mycek, 2001).

b. Pengobatan DM tipe 2

Langkah pertama dalam mengelola DM selalu dimulai dengan pendekatan non farmakologi, yaitu berupa perencanaan makan/terapi nutrisi medik, olahraga, dan penurunan berat badan. Bila dengan langkah tersebut sasaran terapi pengendalian DM belum tercapai, maka dilanjutkan dengan penggunaan obat atau intervensi farmakologis. Dalam melakukan pemilihan intervensi farmakologis perlu diperhatikan titik kerja obat sesuai dengan macam penyebab terjadinya hiperglikemia (Sudoyo, 2010).

Obat antidibetika oral dibagi dalam 6 kelompok, sebagai berikut:

1. Sulfonilurea (misalnya: tolbutamid, klorpropamida, glibenklamida, gliklazida, glipizida, glikidon dan glimepirida)

Mekanisme kerja sulfonilurea dengan menstimulasi insulin dari sel beta-pankreas. Sulfonilurea berikatan dengan reseptor sulfonilurea yang memiliki afinitas tinggi yang berkaitan dengan saluran K-ATP pada sel β -pankreas, akan menghambat effluks kalium sehingga terjadi depolarisasi kemudian membuka saluran Ca dan menyebabkan influks Ca sehingga meningkatkan pelepasan insulin. Di samping itu, sulfonilurea juga dapat meningkatkan kepekaan reseptor terhadap insulin di hati dan di perifer.

2. Kalium-channel blockers (misalnya: repaglinida, nateglinida)

Golongan ini mempunyai mekanisme kerja yang sama dengan sulfonilurea, hanya pengikatan reseptornya terjadi di tempat lain dan kerjanya lebih singkat.

3. Biguanida (misalnya: metformin)

Berbeda dengan sulfonilurea, obat ini tidak menstimulasi pelepasan insulin dan tidak menurunkan gula-darah pada orang sehat. Zat ini juga menekan nafsu makan sehingga berat badan tidak meningkat, maka dapat diberikan pada penderita yang kegemukan. Penderita ini biasanya mengalami resistensi insulin, sehingga sulfonilurea kurang efektif. Mekanisme kerjanya yaitu dengan meningkatkan kemampuan insulin untuk memindahkan glukosa ke dalam sel (insulin sensitizers).

4. Glukosidase-inhibitors (misalnya: akarbose dan miglitol)

Obat golongan ini bekerja dengan merintangi enzim alfa-glukosidase di mukosa duodenum, sehingga reaksi penguraian polisakarida menjadi monosakarida terhambat. Dengan demikian glukosa dilepaskan lebih lambat dan absorpsinya ke dalam darah juga kurang cepat, lebih rendah dan merata, sehingga puncak kadar gula darah dapat dihindarkan.

5. Thiazolidindion (misalnya: rosiglitazon dan pioglitazon)

Obat golongan ini bekerja dengan mengurangi resistensi insulin dan meningkatkan sensitivitas jaringan perifer untuk insulin (insulin sensitizers).

2. Gagal Ginjal Akut pada Keracunan Jengkol

Keracunan jengkol (*Djenkolism*) adalah penyebab gagal ginjal akut (Singh and Prakash, 2008). Kristal asam jengkolat yang mengendap pada dinding saluran kemih akan menyebabkan diameter dinding menjadi lebih kecil dan menimbulkan obstruksi (Manan *et al.*, 2007). Obstruksi di traktus urinarius merupakan salah satu penyebab gagal ginjal akut (Guyton and Hall, 1997).

Dalam menegakkan diagnosis adanya keracunan jengkol, perlu dilakukan anamnesis yang mengungkapkan bahwa gejala-gejala keracunan timbul beberapa saat setelah mengonsumsi jengkol (Oen, 1982). Gejala keracunan jengkol terdiri dari : demam, leukositosis, nyeri perut bagian bawah, disuria, hematuria, oligouria atau anuria, dan hipertensi. Nafas dan urine berbau jengkol (Jha *et al.*, 2008). Gejala-gejala tersebut diwujudkan sebagai gagal ginjal akut (Singh and Prakash, 2008).

Untuk mendiagnosis gagal ginjal akut diperlukan pemeriksaan fungsi ginjal yaitu pengukuran kadar ureum dan kreatinin (Molitoris and Yaqub, 2009).

1. Ureum

Ureum merupakan produk sampingan dari metabolisme protein yang mengandung nitrogen. Produk ini dibentuk di hati, kemudian di saring dari darah, dan dieksresikan dalam urin melalui ginjal. Pada penurunan fungsi ginjal, kadar ureum darah meningkat (Corwin, 2009).

Seseorang yang mengalami peningkatan ureum dalam darah disebut uremia. Uremia dapat dibagi menjadi uremia prerenal, renal, dan pascarenal. Uremia prerenal terjadi karena perubahan mekanisme sebelum filtrasi darah oleh ginjal. Uremia renal disebabkan oleh penyakit atau toksisitas yang mempengaruhi glomerulus dan mikrovaskularisasi ginjal atau tubulus ginjal. Uremia pascarenal dapat terjadi pada obstruksi saluran kemih seperti ureter, kandung kemih, atau uretra yang menghambat ekskresi urin (Sacher & McPherson, 2002).

2. Kreatinin

Kreatinin merupakan produk dari katabolisme kreatinin fosfat dalam otot. Laju produksinya bersifat tetap dalam tiap individu setiap harinya (Kenward and Tan, 2003). Kreatinin diekskresi terutama oleh filtrasi glomerulus dengan hampir tidak ada sama sekali reabsorpsi oleh tubulus (Murray, 2006). Kerusakan ginjal dengan berbagai etiologi akan menyebabkan peningkatan kreatinin darah (Suhardjono, 2001). Adanya perubahan pada kreatinin mencerminkan perubahan pada klirensnya melalui filtrasi, sehingga dapat dijadikan indikator fungsi ginjal (Kenward and Tan, 2003).

Keracunan jengkol dapat diobati dengan pemberian cairan melalui infus untuk membangkitkan kembali diuresis. Penambahan natrium bikarbonat akan mempermudah larutnya kristal-kristal asam jengkol agar diekskresikan lewat urin (Oen, 1982).

D. Tikus (*Rattus novergicus*)

Tikus (*Rattus novergicus*) diklasifikasikan sebagai berikut (Depkes, 2013) :

Kingdom	:	Animalia
Phylum	:	Chordata
Sub Phylum	:	Vertebrata
Class	:	Mammalia
Sub Class	:	Theria
Ordo	:	Rodentia
Sub Ordo	:	Myomorpha
Family	:	Muridae
Sub Family	:	Murinae
Genus	:	Rattus
Spesies	:	Rattus novergicus

Tikus (*Rattus norvegicus*) adalah hewan percobaan yang telah diketahui sifat-sifatnya secara sempurna, mudah dipelihara, dan merupakan hewan yang relatif sehat dan cocok untuk berbagai penelitian. Ciri-ciri morfologi *Rattus norvegicus* antara lain memiliki berat 150-600 gram, hidung tumpul dan badan besar dengan panjang 18-25 cm, kepala dan badan lebih pendek dari ekornya, serta telinga relatif kecil dan tidak lebih dari 20-23 mm (Depkes, 2013). Tikus putih galur ini mempunyai daya tahan terhadap penyakit dan cukup agresif dibandingkan dengan galur lainnya (Harkness dan Wagner, 1983).

Tikus yang digunakan dalam penelitian adalah galur *Sprague Dawley* berjenis kelamin jantan berumur 2 - 3 bulan. Tikus *Sprague Dawley* dengan jenis kelamin betina tidak digunakan karena kondisi hormonal yang sangat berfluktuasi pada saat mulai beranjak dewasa, sehingga dikhawatirkan akan memberikan respon yang berbeda dan dapat mempengaruhi hasil penelitian (Harkness dan Wagner, 1983).



Gambar 6. Tikus (*Rattus norvegicus*)

E. Aloksan

Aloksan (2,4,5,6-tetraoksipirimidin; 5,6-dioksiurasil) merupakan senyawa hidrofilik dan tidak stabil. Waktu paruh pada suhu 37°C dan pH netral adalah 1,5 menit dan bisa lebih lama pada suhu yang lebih rendah. Sebagai diabetogenik, aloksan dapat digunakan secara intravena, intraperitoneal dan subkutan. Dosis intravena yang digunakan biasanya 65 mg/kg BB, sedangkan intraperitoneal dan subkutan adalah 2-3 kalinya (Nugroho, 2006).

Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan . Pemberian aloksan adalah cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada binatang percobaan (Watkins *et al.*, 2008). Aloksan dapat menyebabkan Diabetes Melitus tergantung insulin pada binatang tersebut (aloksan diabetes) dengan karakteristik mirip dengan Diabetes Melitus tipe 1 pada manusia (Filipponi *et al.*, 2008).

Thiol intraselular seperti glutathione pada aloksan akan membentuk *reactive oxygen species* (ROS) pada reaksi siklik bersama dengan produk hasil reduksinya, asam dialurik. Toksisitas yang disebabkan oleh aloksan dimulai dengan terbentuknya radikal bebas dari reaksi redoks. Autooksidasi dari asam dialurik akan membentuk radikal superoksida (O^{2-}), hidrogen peroksida (H_2O_2), dan radikal hidroksil (OH). Radikal hidroksil inilah yang memiliki peran penting pada kerusakan sel beta pankreas . Sel beta pankreas memiliki kemampuan antioksidan yang sangat rendah dibanding hati, sehingga dengan mudah terjadi nekrosis yang membuat menurunnya kemampuan untuk mensekresikan insulin. Aloksan juga secara selektif menghambat sekresi insulin pada sel beta pankreas melalui penghambatan pada glukokinase, yang merupakan sensor adanya glukosa pada sel beta pankreas, melalui oksidasi thiol pada enzim sehingga merusak metabolisme oksidatif dan fungsi sensor glukosa pada sel beta pankreas (Lenzen, 2007).