

## **BAB II**

### **KAJIAN PUSTAKA**

#### **2.1 Diabetes Mellitus**

##### **2.1.1 Pengertian Diabetes Mellitus**

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit yang melibatkan hormone endrokin pankreas, antara lain insulin dan glukagon. Manifestasi utamanya mencakup gangguan metabolisme lipid, karbohidrat, dan protein yang pada akhirnya merangsang terjadinya hiperglikemia, kondisi hiperglikemia ini tersebut akan berkembang menjadi diabetes mellitus dengan berbagai macam bentuk komplikasi (Nugroho, 2006).

Diabetes mellitus menurut Price (1995) adalah gangguan metabolisme yang secara genetik dan klinis termasuk heterogen dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi karbohidrat, sedangkan Kahn (1994) memberi definisi diabetes mellitus sebagai sindrom kompleks yang terkait dengan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein dengan ciri-ciri hiperglikemik dan gangguan metabolisme glukosa, serta terkait secara patologis dengan komplikasi mikrovaskuler yang spesifik, penyakit mikrovaskuler sekunder pada perkembangan aterosklerosis dan beberapa komplikasi yang lain meliputi neuropati komplikasi dengan kehamilan, dan memperparah kondisi infeksi.

Allah menciptakan makhluk-Nya dalam kejadian tubuh yang seimbang. Manusia adalah makhluk yang paling indah bentuknya, sempurna ciptaannya dan seimbang posturnya. Demikian juga keberadaan akal dan tersusun rapi dan sempurna dalam dirinya. Organ-organ tubuh kita juga telah diciptakan sedemikian

rupa hingga dapat melakukan berbagai fungsi dengan sempurna (Shihab, 2002).

Sebagaimana firman-Nya:

الَّذِي خَلَقَكَ فَسَوَّاكَ فَعَدَلَكَ ﴿٨٢﴾

*“Yang telah menciptakan kamu lalu menyempurnakan kejadianmu dan menjadikan (susunan tubuh)mu seimbang (QS. Al-Infithar 82).*

Keseimbangan dalam tubuh manusia yang dimaksud dalam ayat di atas adalah tidak hanya bentuk dan fungsinya saja melainkan juga proses metabolisme tubuh yang terjadi di dalam tubuh. Mekanisme tubuh makhluk hidup berjalan dengan sempurna dengan keseimbangan terjaga, keseimbangan atau homeostasis ini diatur oleh system yang saling bekerja sama. Dalam ilmu fisiologi, keseimbangan sangat penting dalam semua mekanisme tubuh, termasuk dalam keseimbangan kadar glukosa dalam darah yang berperan penting dalam aktifitas hidup seluruh sel tubuh. Jika keseimbangan ini terganggu dapat menyebabkan datangnya penyakit.

Diabetes Mellitus merupakan salah satu gangguan pada sistem endokrin yang dicirikan dengan berbagai tanda dan gejala antara lain dengan adanya keberadaan hiperglikemia yang disebabkan karena berkurangnya sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Adanya hiperglikemia kronis pada diabetes mellitus berhubungan dengan komplikasi jangka panjang disfungsi dan kelainan beberapa organ, terutama mata, ginjal, saraf, hati dan pembuluh darah (Arisandi, 2004).

### **2.1.2 Klasifikasi Diabetes Mellitus**

Diabetes mellitus dibagi menjadi 2 kategori berdasarkan sekresi insulin endogen untuk mencegah munculnya ketoasidosis yaitu, DM tipe I, yaitu diabetes

mellitus tergantung insulin (IDDM, insulin dependent diabetes mellitus) dan DM tipe II yaitu diabetes mellitus yang tidak tergantung insulin (NIDDM, non insulin dependent diabetes mellitus) (Kahn, 1994).

a. Diabetes mellitus tipe I

Diabetes mellitus tipe I adalah penderita yang tergantung oleh suntikan insulin, jika insulin tidak ada, hasil dari penghancuran lemak dan otot akan menumpuk dalam darah dan menghasilkan zat yang disebut keton yang akan menyebabkan terjadinya ketoasidosis koma (Bilous, 2003). Menurut Mayfield (1998), diabetes mellitus tipe 1 (DMTI/diabetes juvenil) biasanya berkembang pada usia anak-anak, namun termanifestasi dan menjadi parah saat pubertas. Diabetes mellitus tipe I memiliki ciri adanya destruksi sel  $\beta$  pankreas melalui mekanisme *celluler mediated autoimmune*. Destruksi autoimun sel  $\beta$  pankreas berhubungan dengan predisposisi genetik dan faktor lingkungan. Penderita diabetes mellitus tipe 1 sangat tergantung pada insulin untuk kelangsungan hidupnya akibat defisiensi insulin yang absolut, maka akan terjadi komplikasi metabolisme yang serius seperti ketoasidosis akut dan koma (Marble, 1971 dalam Wuragil, 2006).

Pada DM tipe 1 kadar glukosa darah sangat tinggi tetapi tubuh tidak dapat memanfaatkannya secara optimal untuk membentuk energi, energi diperoleh melalui peningkatan katabolisme protein dan lemak, dengan kondisi tersebut terjadi perangsangan lipolisis serta peningkatan kadar asam lemak bebas dan gliserol darah. Dalam hal ini terjadi peningkatan produksi asetil-KoA oleh hati dan akan diubah menjadi asam asetoasetat dan direduksi menjadi asam  $\beta$ -

hidroksibutirat atau mengalami dekarboksilasi menjadi aseton. Diabetes mellitus tipe I juga disebabkan oleh degenerasi sel  $\beta$  Langerhans pankreas akibat infeksi virus atau pemberian senyawa toksin diabetogenik (streptozotocin atau aloksan), atau secara genetic yang mengakibatkan produksi insulin sangat rendah atau berhenti sama sekali. Hal ini mengakibatkan penurunan pemasukan glukosa dalam otot dan jaringan adiposa (Lawrence, 1994; Nugroho, 2006).

#### b. Diabetes mellitus tipe II

Diabetes mellitus tipe 2 (DMTTI atau permulaan pendewasaan) ditandai dengan kondisi sel  $\beta$  pankreas masih cukup baik sehingga masih mampu mensekresi insulin namun dalam kondisi relatif defisiensi. Perkembangan tipe penyakit ini adalah suatu bentuk umum dari diabetes mellitus dan sangat terkait dengan sejarah keluarga yang pernah mengalami diabetes. Resistensi insulin dan *hyperinsulinemia* biasanya menyebabkan melemahnya toleransi glukosa, destruksi sel-sel  $\beta$ , menjadi penyebab utama terjadinya siklus intoleransi glukosa dan *hyperglycemia* (Mayfield, 1998).

Penderita diabetes tipe II tidak tergantung insulin (non-insulin dependent diabetes mellitus) kebanyakan timbul pada usia 40 tahun (Dalimartha, 2005). Pada diabetes tipe II ditandai dengan kelainan dalam sekresi insulin maupun kerja insulin. Pankreas masih relative cukup menghasilkan insulin tetapi insulin yang ada bekerja kurang sempurna karena adanya resistensi insulin (adanya efek respon jaringan terhadap insulin) yang melibatkan reseptor insulin di membran sel yang mengakibatkan penurunan sensitivitas sel target, kehilangan reseptor insulin pada membran sel targetnya mengakibatkan terjadi penurunan efektifitas serapan

glukosa dari darah, individu yang mengalami overweight memiliki potensial yang lebih besar menderita diabetes di banding individu normal. Penderita DM II cenderung terjadi pada usia lanjut dan biasanya didahului oleh keadaan sakit atau stres yang membutuhkan kadar insulin tinggi (Nugroho, 2006).

#### c. Diabetes Mellitus Kehamilan (Gestational)

Diabetes gestational adalah diabetes yang timbul selama masa kehamilan, jenis ini sangat penting diketahui karena dampaknya pada janin kurang baik bila tidak segera di tangani dengan benar (Suyono, 1996). Masa kehamilan memberikan stress atau tekanan tambahan bagi tubuh , tubuh tidak dapat memproduksi insulin untuk memenuhi kebutuhan insulin pada waktu kehamilan. Pada 98 % kasus penyakit diabetes ini akan hilang setelah bayi lahir (Johnson, 1998).

#### d. Diabetes malnutrisi

Jenis ini sering ditemukan di daerah tropis, dan Negara berkembang. Bentuk ini biasanya disebabkan oleh adanya malnutrisi disertai kekurangan protein yang nyata (Suyono, 1996).

### **2.1.3 Gejala Penyakit Diabetes Mellitus**

Pada awalnya gejala diabetes mellitus bisa muncul tiba-tiba pada anak dan orang dewasa muda. Namun, pada orang dewasa tua (>40 tahun) gejala dapat muncul tanpa disadari. Mereka umumnya baru mengidap diabetes mellitus pada saat pemeriksaan kesehatan (Dalimarta,2005). Diabetes mellitus dapat diprediksi dari kadar glukosa darah penderita, American Diabetes Association (2006) menetapkan kriteria kadar glukosa diabetes dengan pengukuran glukosa darah

sewaktu >200 mg/dl, glukosa darah puasa  $\geq$  126 mg/dl, dan kadar glukosa darah dua jam setelah dilakukan tes toleransi glukosa dengan beban glukosa 75 gram adalah  $\geq$ 200 mg/dl. Sementara itu, sesuai dengan konsensus pengelolaan diabetes mellitus di Indonesia menurut Dr. Shidartawan Soegondo, diabetes mellitus ditetapkan pada pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu mencapai 200 mg/dl atau lebih pada pemeriksaan sewaktu atau kadar glukosa darah puasa mencapai 126 mg/dl (kompas 2005).

Gejala klasik diabetes mellitus disebabkan oleh kelainan metabolisme glukosa. Kurangnya aktivitas insulin menyebabkan kegagalan pemindahan glukosa dari plasma ke dalam sel. Tubuh merespon dengan stimulasi glikogenolisis, glukoneogenesis dan lipolisis yang menghasilkan badan keton. Glukosa yang diserap ketika makan tidak dimetabolisme dengan kecepatan normal sehingga terkumpul didalam darah (hiperglikemia) dan disekresi ke dalam urine (glikosuria) dan menyebabkan diuresis osmotik sehingga meningkatkan produksi urine (poliuria). Kehilangan cairan dan hiperglikemia meningkatkan osmolaritas plasma, yang merangsang pusat rasa haus (polidipsia) (Chandrasoma, 2005).

Gejala yang sering muncul pada diabetes tipe 1 adalah tidak dapat mengendalikan keinginan untuk buang air kecil (poliuria), berat badan menurun drastis, kadar glukosa tinggi dalam darah dan urin, mual dan muntah, nyeri perut, dehidrasi, mudah lelah, mudah terinfeksi, daya penglihatan berkurang dan ketoasidosis (kondisi fatal akumulasi keton). Sedangkan pada penderita diabetes mellitus tipe 2 gejala yang sering muncul antara lain: impotensi, mudah lelah, luka

yang susah sembuh dan mati rasa. Dalam beberapa kasus gejala yang muncul bisa mirip dengan diabetes mellitus tipe 1 seperti poliuria dan polidipsia (banyak minum), infeksi, gatal pada seluruh tubuh dan koma (Maryland, 2002).

Menurut Dalimartha (2005) bahwa keadaan poliuria oleh penderita diabetes terjadi karena kadar glukosa darah yang tinggi. Pada saat glukosa darah melebihi ambang ginjal (*renal threshold*) maka glukosa yang berlebihan ini akan dikeluarkan (ekskresi) melalui kencing. Keluhan polidipsia terjadi karena rasa haus yang berlebihan akibat kencing yang terlalu banyak. Akibatnya timbul rangsangan ke susunan saraf pusat sehingga penderita merasa haus dan ingin minum terus (polidipsi). Keluhan polipagia terjadi karena adanya rangsangan ke susunan saraf pusat karena kadar glukosa di dalam sel berkurang. Kekurangan glukosa ini terjadi akibat tubuh kekurangan insulin sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel. Akibat kekurangan glukosa intraseluler maka timbul rangsangan ke sistem saraf pusat sehingga penderita merasa lapar dan ingin makan.

Menurut Robins (2007) kriteria berikut digunakan untuk diagnosis laboratorium diabetes mellitus :

1. Konsentrasi glukosa plasma vena puasa (semalam) 126 mg/dl atau lebih pada lebih dari satu pemeriksaan
2. Gejala klinis diabetes dan kadar glukosa sewaktu 200mg/dl atau lebih
3. Setelah ingesti 75 g glukosa, konsentrasi glukosa plasma vena 2 jam 200 mg/dl atau lebih

#### 2.1.4 Penyebab Penyakit Diabetes Mellitus

Penyakit diabetes mellitus disebabkan karena menurunnya hormon insulin yang diproduksi oleh kelenjar pankreas. Penurunan hormon ini mengakibatkan seluruh gula (glukosa) yang dikonsumsi tubuh tidak dapat diproses secara sempurna, sehingga kadar glukosa di dalam tubuh akan meningkat. Kekurangan insulin disebabkan karena terjadinya kerusakan sebagian besar sel-sel beta pulau Langerhans dalam kelenjar pankreas. Diabetes mellitus seringkali dikaitkan dengan faktor resiko terjadinya kegagalan jantung seperti hipertensi dan kolesterol tinggi (Utami, 2003).

Diabetes tipe 1 diperkirakan terjadi akibat destruksi otoimun sel-sel beta pulau Langerhans. Individu yang memiliki kecenderungan genetic penyakit ini tampaknya menerima faktor pemicu dari lingkungan yang menginisiasi proses otoimun. Penyebab diabetes tipe 2 tampaknya berkaitan dengan kegemukan. Selain itu, kecenderungan pengaruh genetik, yang menentukan kemungkinan individu mengidap penyakit ini. Penyebab diabetes gestasional dianggap berkaitan dengan peningkatan kebutuhan energi dan kadar estrogen serta hormone pertumbuhan yang terus menerus tinggi selama kehamilan, hormone pertumbuhan dan estrogen menstimulasi pelepasan insulin yang berlebihan mengakibatkan mengakibatkan penurunan responsivitas seluler (Corwin, 2009).

Dalimartha (2005) melaporkan bahwa peningkatan penderita penyakit degeneratif seperti diabetes mellitus salah satunya disebabkan pola makan yang tidak seimbang. Pola makan yang tidak seimbang atau berlebihan akan menyebabkan obesitas.

Islam menganjurkan umatnya untuk tidak *tafrit* (terlalu hemat) dan tidak *israf* (berlebih-lebihan). Sebagaimana firman Allah dalam (Q.S Al-A'raf/7:31),

﴿ يَبْنِي ۡءَادَمَ خُدُوۡا زِيۡنَتَكُمْ عِنۡدَ كُلِّ مَسْجِدٍ وَكُلُوۡا وَاشْرَبُوۡا وَلَا تُسْرِفُوۡا ۚ إِنَّهُ لَا يُحِبُّ الْمُسْرِفِيۡنَ ۗ ﴾

“ Makan dan minumlah dan jangan berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah tidak senang terhadap orang yang berlebih-lebihan” (Qs. al-A'raf [07]: 31)

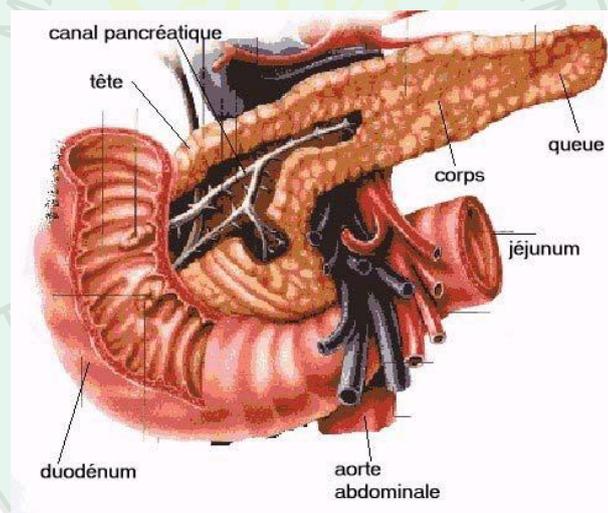
Maksudnya, janganlah melampaui batas yang dibutuhkan oleh tubuh dan jangan pula melampaui batas-batas makanan yang dihalalkan. Karena pola makan yang terlalu hemat menyebabkan lemah fisik, letih, dan derita kelaparan. Sebaliknya pola makan yang berlebihan mengakibatkan gangguan pencernaan, kegemukan, penyakit alat-alat pencernaan, dan hati (Mahmud, 2007).

Menurut Utami (2003), faktor-faktor yang menyebabkan terjadinya diabetes mellitus adalah: 1) genetik; 2) Virus dan bakteri, Virus yang diduga dapat menyebabkan diabetes mellitus adalah *Rubela*, *Mump* dan *Human coxsackievirus B4*. Hasil penelitian menyebutkan bahwa virus dapat menyebabkan diabetes melalui mekanisme infeksi sitolitik pada sel beta yang mengakibatkan desruksi atau perusakan sel dan melalui reaksi autoimunitas yang menyebabkan hilangnya autoimun pada sel beta; 3) bahan toksik, beberapa bahan toksik yang mampu merusak sel beta secara langsung yaitu *alloxan*, *pyrinuron* (rodentisida), *streptozotocin* (produk dari sejenis jamur) dan *glikosida sianogenik* yang terdapat pada singkong. Penelitian menunjukkan bahwa sianida yang dilepaskan oleh glikosida sianogenik dapat menyebabkan kerusakan pankreas yang dapat menimbulkan gejala diabetes jika disertai kekurangan protein; 4) nutrisi,

overnutrisi merupakan faktor resiko yang diketahui dapat menyebabkan diabetes mellitus . Semakin berat obesitas akibat over nutrisi, maka semakin besar kemungkinan terkena diabetes mellitus.

### 2.1.5 Pankreas Dan Produksi Insulin

Menurut Sheerwood (2005), pankreas merupakan suatu organ berupa kelenjar dengan panjang dan tebal sekitar 12,5 cm dan tebal + 2,5 cm. Pankreas terbentang dari atas sampai ke lengkungan besar dari perut dan biasanya dihubungkan oleh dua saluran ke *duodenum* (usus 12 jari). Visualisasi pankreas dapat dilihat pada gambar :



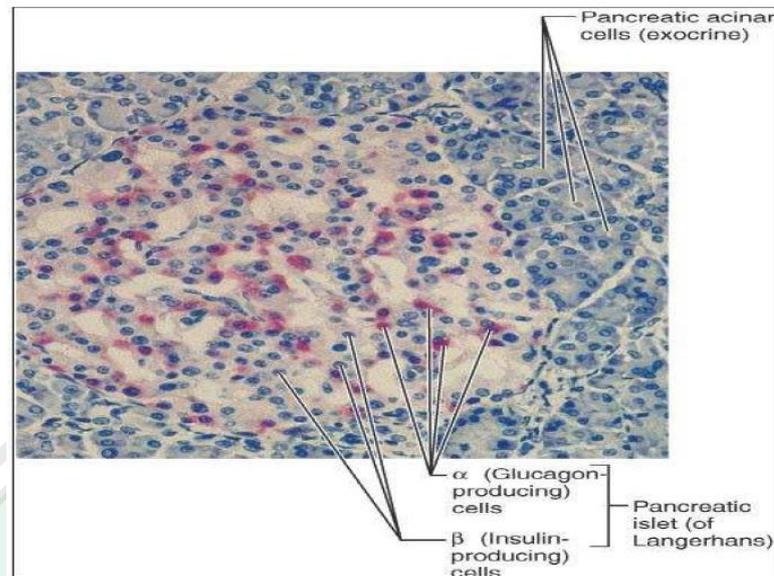
Gambar2.1 Pankreas (Arisandi, 2004).

Pankreas adalah suatu kelenjar majemuk terdiri atas jaringan eksokrin dan endokrin, strukturnya sangat mirip dengan kelenjar air ludah panjangnya kira-kira 15 cm, lebar 5cm mulai dari duodenum sampai ke limpa dan beratnya rata-rata 60-90 gr, terbentang pada vertebral lumbalis I dan II dibelakang lambung (Setiadi, 2007). Pankreas terdiri dari :

- a. Kepala pankreas, merupakan bagian yang lebar, terletak di sebelah kanan rongga abdomen dan di dalam lekukan duodenum dan yang praktis melingkarinya
- b. Badan pankreas, merupakan bagian utama pada organ itu dan letaknya di belakang lambung dan di depan vertebrata lumbalis pertama.
- c. Ekor pankreas, merupakan bagian yang runcing di sebelah kiri dan yang sebenarnya menyentuh limpa.

Pankreas terdiri dari dua jaringan utama, yaitu :

- a. Asini sekresi getah pencernaan ke dalam duodenum.
- b. Pulau Langerhans tidak mengeluarkan sekretnya keluar, tetapi menyekresi insulin dan glukagon langsung ke darah. Pulau – pulau Langerhans yang menjadi sistem endokrinologis dari pankreas tersebar diseluruh pankreas dengan berat hanya 1 – 3 % dari berat total pankreas. Pulau Langerhans berbentuk ovoid dengan besar masingmasing pulau berbeda. Besar pulau Langerhans yang terkecil adalah 50  $\mu$ , sedangkan yang terbesar 300  $\mu$ , terbanyak adalah yang besarnya 100 – 225  $\mu$ . Jumlah semua pulau Langerhans di pankreas diperkirakan antara 1 – 2 juta. Sel-sel pulau Langerhans disusun dalam pita-pita teratur yang dipisahkan oleh sistem yang kaya pembuluh kapiler atau sinusoid, kelenjar disuplai oleh serabut-serabut simpatik dan parasimpatik, dan ini berakhir pada atau dekat sel-sel endokrin, saraf-saraf ini melaksanakan peranan penting di dalam mengontrol sintesis dan pelepasan hormon-hormon pulau (Turner, 2000).



**Gambar 2.2 Gambaran Histologi pulau Langerhans (Marieb & Hoehn, 2005 dalam Nadhifa, 2010)**

Ada empat jenis sel penghasil hormon yang teridentifikasi dalam pulau-pulau Langerhans, yaitu:

1. Sel alfa, mensekresi glukagon, sel ini merupakan 15% dari sel-sel endokrin pulau Langerhans dan terletak sepanjang bagian perifer pulau Langerhans, sel alfa mempunyai inti yang bentuknya tidak teratur dan granula sekretori yang mengandung glukagon
2. Sel beta mensekresi insulin 70% dari sel-sel endokrin pulau Langerhans dan terletak ditengah pulau Langerhans sel beta mempunyai inti besar dan bulat
3. Sel delta merupakan 10% dari sel endokrin pulau langerhas, dekat dengan sel-sel alfa. Sel delta mensekresi hormon somatostatin
4. Sel F, mensekresi polipeptida pankreas, sejenis hormon pencernaan untuk fungsi yang tidak jelas, yang dilepaskan setelah makan (Kurt, 1994 dalam Nadhifa 2010).

Sel beta yang ada di pulau Langerhans memproduksi hormon insulin yang berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah dan secara fisiologi memiliki peranan yang berlawanan dengan glukagon. Insulin menurunkan kadar gula darah dengan beberapa cara. Insulin mempercepat transportasi glukosa dari darah ke dalam sel, khususnya serabut otot rangka glukosa masuk ke dalam sel tergantung dari keberadaan reseptor insulin yang ada di permukaan sel target. Insulin juga mempercepat perubahan glukosa menjadi glikogen, menurunkan *glycogenolysis* dan *gluconeogenesis*, menstimulasi perubahan glukosa atau zat gizi lainnya ke dalam asam lemak (*lipogenesis*), dan membantu menstimulasi sintesis protein (Arisandi, 2004).

Pada diabetes mellitus tipe 1 terjadi kelainan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Penderita diabetes tipe ini mewarisi kerentanan genetik yang merupakan predisposisi untuk kerusakan autoimun sel beta pankreas. Respon autoimun dipacu oleh aktivitas limfosit yang merupakan antibodi terhadap sel pulau Langerhans dan terhadap insulin itu sendiri (Defronzo, dkk, 2004).

### **2.1.6 Insulin**

Insulin merupakan protein kecil dengan berat molekul 5808. Insulin terdiri atas dua rantai asam amino yang dihubungkan oleh ikatan disulfide disintesis sebagai protein perkursor (*pro insulin*) yang mengalami pemisahan proteolitik untuk membentuk insulin dan peptide c, keduanya di sekresikan oleh sel  $\beta$  pankreas (Mycek, 2001).

Insulin mempunyai pengaruh luas di dalam tubuh dan beraksi langsung atau tak langsung mempengaruhi proses biokimiawi. Pengaruh menyeluruh

hormon ini adalah memudahkan pemakaian glukosa oleh sel dan mencegah pemecahan secara berlebihan glikogen yang disimpan di dalam hati dan otot (Turner, 2000).

Faktor yang berperan dalam pengaturan sekresi insulin ialah, bermacam nutrient, hormon saluran cerna, hormon pankreas dan neurotransmitter otonom, glukosa, asam amino, asam lemak, dan benda keton merangsang sekresi insulin.. Sel-sel pulau Langerhans dipersarafi oleh saraf adrenergenik dan kolinogernik. Stimulasi reseptor  $\alpha_2$  adrenergik menghambat sekresi insulin, sedang  $\beta_2$  adrenergik agonis dan stimulasi saraf vagal akan merangsang sekresi insulin (Goodman dan Gilman, 2007).

Umumnya terdapat hubungan timbal balik antara laju sekresi insulin dan glukagon dari pulau pankreas, hubungan timbal balik ini mencerminkan pengaruh insulin terhadap sel  $\alpha$  serta kadar glukosa darah dan substrat lainnya. Glukagon menstimulasi pelepasan somatostatin dan somatostatin mensupresi sekresi insulin tetapi hal ini bukan pengaruh fisiologinya yang utama, karena suplai darah di dalam pulau mengalir dari inti sel  $\beta$  ke sel  $\alpha$  dan sel  $\delta$ , insulin mampu bertindak sebagai hormon parakrin penghambat pelepasan-glukagon, tetapi somatostatin harus melewati sirkulasi untuk mencapai sel  $\alpha$  dan sel  $\beta$  (Katzung, 1998).

### **2.1.7 Pengaturan Kadar Glukosa Darah**

Respon sekresi insulin terhadap peningkatan konsentrasi glukosa darah memberikan mekanisme umpan balik yang sangat penting untuk pengaturan konsentrasi glukosa darah, yaitu kenaikan glukosa darah, meningkatkan sekresi insulin dan insulin selanjutnya sebagai transport glukosa ke dalam sel. Kerja

insulin di dalam sel menyebabkan berbagai macam respon biologis, jaringan target untuk pengaturan homeostasis glukosa oleh insulin adalah hati, otot, dan lemak. Insulin merupakan hormon utama yang bertanggung jawab untuk pengontrolan, penggunaan, dan penyimpanan nutrisi sel, kerja anabolik insulin meliputi stimulasi penyimpanan dan penggunaan glukosa, asam amino, dan asam lemak di intraseluler (Guyton, 1997).

Pengaturan kadar glukosa darah erat kaitannya dengan hati yang berfungsi sebagai suatu sistem penyangga glukosa darah yang sangat penting. Pada saat glukosa darah meningkat melebihi batas normal, glukosa disimpan di dalam hati dengan bentuk glikogen, jika konsentrasi glukosa darah menurun, maka hati melepaskan glukosa kembali ke darah maka konsentrasi darah pada nilai normal (Rujianto, 1997).

Mekanisme insulin menyebabkan ambilan dan penyimpanan glukosa di dalam hati melalui beberapa tahap:

1. Insulin menghambat fosforilasi enzim yang menyebabkan glikogen hati menjadi glukosa.
2. Insulin meningkatkan ambilan glukosa dari darah oleh sel-sel hati yang meningkatkan aktivitas enzim glukokinase, yaitu enzim yang menyebabkan fosforilase awal glukosa setelah berdifusi ke dalam selsel hati .
3. Insulin meningkatkan aktivitas enzim yang meningkatkan sintesis glikogen, termasuk enzim glikogen sintetase yang bertanggung jawab untuk polimerase dari unit-unit monosakarida untuk membentuk molekul-molekul glikogen. Jadi

efek akhir dari insulin ini meningkatkan jumlah glikogen dalam hati (Guyton, 1997).

Insulin memicu perubahan semua kelebihan glukosa menjadi asam lemak. Insulin juga menghambat glukoneogenesis dengan menurunkan jumlah dan aktifitas enzim-enzim hati yang dibutuhkan untuk glukoneogenesis. Insulin meningkatkan pemakaian glukosa ke dalam sebagian besar sel tubuh (Guyton, 1997).

Baik insulin maupun glukagon mempengaruhi konsentrasi glukosa darah melalui berbagai mekanisme, insulin menurunkan kadar glukosa darah dengan cara merangsang hampir semua sel tubuh kecuali sel-sel otak untuk mengambil glukosa darah, peningkatan glukosa darah di atas batas normal (sekitar 90/100 mL pada manusia) merangsang pankreas untuk mensekresi insulin yang memicu sel-sel targetnya untuk mengambil kelebihan glukosa dari darah. Ketika konsentrasi glukosa darah turun di bawah titik batas, maka pankreas akan merespon dengan cara mensekresikan glukagon yang mempengaruhi hati untuk menaikkan kadar glukosa darah (Campbell, 2004).

Menurut Defronzo (1992), terdapat tiga mekanisme utama homeostasis glukosa yang terkoordinasi secara ketat. Ketiga mekanisme tersebut adalah: 1) Biosintesa dan sekresi insulin; 2) Pengambilan glukosa oleh jaringan; 3) Produksi glukosa hepar.

#### a. Biosintesa dan sekresi insulin

Insulin merupakan protein kecil dengan berat molekul 5080 yang berpengaruh pada metabolisme karbohidrat, protein dan lemak. Insulin erat

kaitannya dengan pembetukan energi. Berdasarkan senyawa kimia pembentuknya, insulin termasuk hormon golongan polipeptida rantai A yang terdiri dari 21 asam amino dan rantai B yang terdiri dari 30 asam amino dengan reseptor berupa *heterotetramer* ( $\alpha_2\beta_2$ ) terikat dengan ikatan disulfida yang multiple (Fox, 2006).

b. Pengambilan (*uptake*) glukosa oleh sel jaringan

Glukosa merupakan bahan utama pemicu sekresi insulin. Glukosa melewati dan masuk ke dalam sel beta pankreas secara difusi pasif dengan memanfaatkan fasilitas protein membran yang disebut GLUT-2 (*Glukose Transport-2*). GLUT-2 ini mempunyai afinitas yang rendah terhadap glukosa, sehingga saat konsentrasi glukosa darah tinggi, glukosa akan lebih mudah masuk ke dalam sel beta pankreas. Setelah glukosa masuk ke dalam sel akan terjadi rangkaian mekanisme seluler sehingga insulin disekresikan (Rujianto, 1997). Oksidasi mitokondria sel beta pankreas akan memperluas potensial fosfat sel karena kenaikan rasio ATP<sup>4-</sup> atau MgADP<sup>2-</sup>. Sehingga menyebabkan saluran KATP pada membran menutup, dan saluran Ca<sup>2+</sup> membuka. Tingginya kadar Ca<sup>2+</sup> pada sitoplasma akan menstimulasi sekresi insulin (Sheerwood, 2005).

c. Produksi Glukosa hepar

Hati merupakan organ yang sensitif terhadap insulin. Pada keadaan normal glukagon akan menghambat pemecahan glikogen dan menurunkan pembentukan glukosa (Wiyono dan Sinta, 2004). Berkebalikan dengan kerja insulin yang meningkatkan ambilan glukosa dari darah, glukagon meningkatkan proses *glikogenolisis* maupun *glukoneogenesis* oleh hepar (Tuner, 1998). Glukagon akan meningkatkan proses pemecahan glikogen yang tersimpan dalam jaringan dan

juga meningkatkan produksi glukosa oleh hepar melalui proses glukoneogenesis. Aktifitas glukagon berupa penyediaan energi yang dibutuhkan sel dalam keadaan puasa (Rujianto, 1997). Kadar glukosa darah yang tinggi akan menghambat sekresi glukagon dari sel alfa pankreas.

Terdapat faktor lain yang berpengaruh dalam keseimbangan glukosa darah di antaranya adalah *insulin like growth factors* dan *glukagon like peptides*. insulin dan glukagon bekerja sebagai umpan balik untuk menjaga keseimbangan glukosa darah tetap pada nilai normal (Turner, 1998; Fox SI, 2006; Campbell, 2003).

### **2.1.8 Pengobatan Diabetes Mellitus**

Tujuan utama dari pengobatan diabetes adalah untuk mempertahankan kadar gula darah dalam kisaran yang normal. Pengobatan diabetes meliputi pengendalian berat badan, olah raga dan diet. Seseorang yang obesitas dan menderita diabetes tipe 2 tidak akan memerlukan pengobatan jika mereka menurunkan berat badannya dan berolah raga secara teratur. Namun, sebagian besar penderita merasa kesulitan menurunkan berat badan dan melakukan olah raga yang teratur. Karena itu diberikan terapi insulin atau obat hipoglikemik (penurun kadar gula darah) per-oral. Diabetes tipe 1 hanya bisa diobati dengan insulin tetapi tipe 2 dapat diobati dengan obat oral (Tjay dan Rahardja, 2007).

Berikut ini adalah macam-macam pengobatan untuk menurunkan kadar glukosa darah:

a. Obat hiperglikemik

Obat antidiabetik oral (ADO) dapat dibagi menjadi dalam 2 golongan, yaitu derivat sulfonilurea dan derivat biguanid. Cara kerja dua golongan ini

sangat berbeda, derivat sulfonilurea Contohnya adalah glipizid, gliburid, tolbutamid dan klorpropamid. Obat ini menurunkan kadar gula darah dengan cara merangsang pelepasan insulin oleh pankreas dan meningkatkan efektivitasnya.

Mekanisme kerja sulfonilurea pada penurunan kadar glukosa darah disebabkan perangsangan sekresi insulin di pankreas. Sifat perangsangan ini berbeda dengan perangsangan glukosa, karena pada saat hiperglikemia gagal merangsang sekresi insulin dalam jumlah yang cukup, obat-obat tersebut masih mampu merangsang sekresi insulin, karena alasan itu obat-obat ini sangat bermanfaat pada penderita diabetes dewasa yang pankreasnya masih mampu memproduksi insulin. Pada penderita dengan kerusakan sel  $\beta$  pankreas pemberian obat derivat sulfonilurea tidak berpengaruh, pada golongan sulfonilurea dapat digunakan untuk diabetes tipe II namun pada tipe I tidak efektif (Handoko dan Suharto, 1996).

Sedangkan kerja derivat biguanid tidak melalui perangsangan sekresi insulin tetapi langsung pada organ sasaran, (Handoko dan Suharto, 1996). Obat ini sebaiknya tidak digunakan pada penderita diabetes mellitus yang disertai gangguan ginjal karena dapat menyebabkan peninggian asam laktat dalam darah sehingga dapat mengganggu keseimbangan elektrolit dalam cairan tubuh (Dalimartha, 2007).

#### b. Terapi Insulin

Pemberian insulin pada saat ini dianggap lebih baik dari pada antidiabetik oral karena dapat mengendalikan gula darah lebih baik, disamping itu penelitian yang dilakukan oleh university group diabetes program (UGDP) di Amerika

serikat tahun 1970 melaporkan bahwa kelompok yang diberikan antidiabetik oral lebih tinggi frekuensi kematiannya akibat penyakit jantung dibanding dengan yang diberikan insulin (Handoko dan Suharto, 1996).

Insulin yang dimasukkan sebagai obat dari luar ini tersedia dalam kemasan berupa obat suntik yang digunakan pada pasien DM tipe 1. Penderita DM golongan ini harus mampu menyuntik insulin sendiri. Tempat yang umum untuk menyuntik insulin yaitu pada dinding perut, lengan atas, dan paha. Insulin disuntikan di bawah kulit (subkutan). Namun pada kasuskasus tertentu dapat diberikan dengan cara lain misalnya suntikan ke dalam otot (intramuscular/IM) atau ke dalam pembuluh darah (intravena/IV) (Dalimartha, 2007).

#### c. Pengobatan Dengan Bahan Alam

Tumbuhan obat terbukti merupakan salah satu sumber bagi bahan baku obat anti diabetes mellitus karena diantara tumbuhan tersebut memiliki senyawa-senyawa yang berkhasiat sebagai anti diabetes mellitus. Senyawa anti diabetes mellitus yang berasal dari tumbuhan obat diantaranya christinin A, xanthone, bellidifolin, thysanolacton, TAP (suatu polisakarida asam dari tanaman *Tremella aurantia*) dan lain-lain (Suharmiati, 2003).

## 2.2 Jambu Biji (*Psidium guajava L*)

### 2.2.1. Klasifikasi Jambu Biji

Klasifikasi tanaman jambu biji (*Psidium guajava L.*) menurut Dodi (2008) adalah sebagai berikut:

Kerajaan	Plantae
Divisio	Magnoliophyta
Kelas	Magnoliopsida

Ordo            Myrtales  
Familia        Myrtaceae  
Genus         Psidium  
Spesies       *Psidium guajava* L.

### 2.2.2. Morfologi dan Karakteristik

Jambu biji (*Psidium guajava* L.) tersebar meluas sampai ke Asia Tenggara termasuk Indonesia, sampai Asia Selatan, India dan Srilanka. Jumlah dan jenis tanaman ini cukup banyak, diperkirakan kini ada sekitar 150 spesies di dunia. Tanaman ini dapat tumbuh subur di daerah dataran rendah sampai pada ketinggian 1200 meter di atas permukaan laut. Tanaman jambu biji (*Psidium guajava* L.) mudah dijumpai di seluruh daerah tropis dan subtropis. Seringkali ditanam di pekarangan rumah. Tanaman ini sangat adaptif dan dapat tumbuh tanpa pemeliharaan. Di Jawa sering ditanam sebagai tanaman buah, sangat sering hidup alamiah di tepi hutan dan padang rumput (Dodi, 2008).



Gambar2.3 Buah Jambu Biji (Anonym, 2006)

### 2.2.3 Kandungan Buah Jambu Biji

Tanaman jambu biji mengandung berbagai komponen yang hampir sama menyusun buah, daun batang, akar dan bunganya. Daunnya mengandung tanin,

minyak atsiri (zat *avikulanin* dan *guaiferin* yang bersifat anti bakteri), asam ursalat, asam psidiolat, asam krotagolat, asam oleoanolat, asam *guajaverin*, vitamin, garam mineral dan zat samak (*psiditanin*) (Cerhan, 2003).

Hal ini menunjukkan bahwa Allah telah menciptakan berbagai macam tanaman-tanaman yang baik dan selalu terdapat manfaat bagi mahluknya. Sebagaimana firman-Nya yang berbunyi:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ

"Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya kami tumbuhkan di bumi ini berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik" (Qs. al-Syu'arâ [26] : 7).

Tumbuhan yang baik dalam hal ini adalah tumbuhan yang bermanfaat bagi makhluk hidup, termasuk tumbuhan yang dapat digunakan sebagai pengobatan. Tumbuhan yang bermacam-macam jenisnya digunakan sebagai obat berbagai penyakit, dan ini merupakan anugerah Allah SWT yang harus dipelajari dan dimanfaatkan. Jambu biji merupakan salah satu tanaman perdu yang buah dan daunnya mempunyai khasiat dalam menyembuhkan berbagai penyakit (Savitri, 2008).

Buah jambu biji mengandung komponen vitamin A 792 IU (79 mcg RE), vitamin B1 0,05 mg, vitamin C 183,5 mg, vitamin E 1,12 mg, asam folat 14 mcg, mineral seperti kalsium 20 mg, fosfor 25 mg, besi 0,31 mg, seng 0,23 mg, CU 0,103 mg selenium 0,6 mg (disajikan dengan lengkap pada lampiran 1), senyawa fenolik seperti likopen, zeaxantin, quercetin (Rahmat, 2006).

Jambu biji memiliki potensi di bidang medis sebagai sumber senyawa antioksidan (vitamin C, vitamin E,  $\beta$ -karoten, seng dan selenium) dan berperan

sebagai fitonutrien yang secara ilmiah dibuktikan melalui berbagai studi. Studi pengaruh konsumsi jambu biji terhadap status oksidan dan profil lipid (total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol dan HDL-kolesterol) pada pemuda sehat, menunjukkan konsumsi jambu biji memperbaiki status oksidan dan profil lipid (Cerhan, 2003).

Jambu biji (*Psidium Guajava L*) mengandung senyawa fitonutrien sebagai antioksidan dan antiinflamasi serta bahannya mudah diperoleh dan telah dikenal luas masyarakat. Penelitian terdahulu melaporkan konsumsi 250 gram/hari jambu biji (*Psidium Guajava L*) mampu memperbaiki profil lipid dan meningkatkan serum vitamin C dan vitamin E pada pemuda sehat. Penelitian lain melaporkan pemberian 2 gram/hari jus jambu biji dapat menghambat peroksidasi lipid dan meningkatkan ketahanan membran eritrosit tikus *Diabetes mellitus* lebih baik dibandingkan dosis 0,5 gram/hari dan 1 gram/hari (Rahmat, 2006).

Kandungan aktif buah jambu biji tersebut diduga mampu digunakan sebagai obat antihiperglikemik dengan mekanismenya sebagai berikut :

a. Flavonoid

Merupakan senyawa yang termasuk golongan alcohol dalam bentuk fenol. Flavonoid diduga ikut berperan dalam meningkatkan glikogenesis sehingga tidak terjadi penimbunan glukosa dalam darah. Senyawa flavonoid yang bersifat hipoglikemik tersebut adalah golongan flavon, flavonol, biflavon (Waji, 2009).

b. Tanin

Merupakan senyawa yang termasuk golongan alcohol dalam bentuk fenol yang memberikan rasa sepat, tanin mempunyai aktivitas antioksidan. Senyawa ini disebut pula mempunyai aktivitas hipoglemik yaitu meningkatkan glikogenesis (Agustina, 2009).

Tanin melindungi usus terhadap asam lemak tak jenuh. Proses perlindungan yang dilakukan tanin berupa pepadatan lapisan lendir saluran pencernaan sehingga menghambat penyerapan zat-zat makanan (termasuk lemak dan kolesterol) oleh saluran pencernaan akibatnya menghambat asupan glukosa dan laju peningkatan glukosa darah, artinya kolesterol dan gula darah turun (Qien He, 2004).

c. Vitamin C

Vitamin C mempunyai efektifitas yang tinggi sebagai antioksidan, dan dapat melindungi molekul dalam tubuh seperti protein, lemak, karbohidrat dan DNA dan kerusakan oleh radikal bebas dan reaktivasi oksigen yang dapat dihasilkan selama metabolisme normal yang dapat mengeliminasi radikal bebas (Qien He, 2004).

Vitamin C membantu mencegah komplikasi DM-2 dengan penghambatan produksi sorbitol. Sorbitol adalah hasil sampingan dari metabolisme gula yang akan diakumulasi di dalam sel yang berperan terhadap perkembangan neuropati dan katarak. Pemberian vitamin C 1000-3000 mg/hari pada penderita diabetes dapat mengurangi produksi sorbitol. Dianjurkan bagi penderita diabetes untuk memperbanyak konsumsi makanan mengandung vitamin C cukup tinggi diantaranya adalah jeruk,

jambu biji, cabe hijau, kecambah, dan brokoli, karena vitamin C dosis tinggi dapat mencegah berbagai komplikasi diabetes (Widowati, 2008).

### 2.3 Mencit (*Mus musculus*)

Mencit merupakan salah satu hewan darat yang berkaki empat yang telah diciptakan oleh Allah dan telah membawa manfaat yang banyak, salah satunya dalam proses penelitian sebagai hewan coba, mencit termasuk dalam genus *Mus*, sub family murinae, family muridae, orderrodentia. Mencit yang sudah dipelihara di laboratorium sebenarnya masih satu family dengan mencit liar. Sedangkan mencit yang paling sering dipakai untuk penelitian biomedis adalah *Mus musculus*. Berbeda dengan hewan-hewan lainnya, mencit tidak memiliki kelenjar keringat. Pada umur empat minggu berat badannya mencapai 18-20 gram. Jantung terdiri dari empat ruang dengan dinding atrium yang tipis dan dinding ventrikel yang lebih tebal. Hewan ini memiliki karakter lebih aktif pada malam hari daripada siang hari. Diantara spesies-spesies hewan lainnya, mencitlah yang paling banyak digunakan untuk tujuan penelitian medis (60-80%) karena murah dan mudah berkembang biak. Hewan ini memiliki karakter lebih aktif pada malam hari daripada siang hari. (Kusumawati, 2004).

Mencit (*Mus musculus*) hewan mamalia hasil domestikasi dari mencit liar yang paling umum digunakan sebagai hewan percobaan pada laboratorium, yaitu sekitar 40%-80%. Banyak keunggulan yang dimiliki oleh mencit sebagai hewan percobaan, yaitu memiliki kesamaan fisiologis dengan manusia, siklus hidup yang relatif pendek, jumlah anak per kelahiran banyak, variasi sifat-sifatnya tinggi dan mudah dalam penanganan (Moriwaki *et al.*, 1994).

Mencit dipilih menjadi subyek eksperimental sebagai bentuk relevansinya pada manusia. Walaupun mencit mempunyai struktur fisik dan anatomi yang jelas berbeda dengan manusia, tetapi mencit adalah hewan mamalia yang mempunyai beberapa ciri fisiologi dan biokimia yang hamper menyerupai manusia terutama dalam aspek metabolisme glukosa melalui perantaraan hormon insulin. Disamping itu, mempunyai jarak gestasi yang pendek untuk berkembang biak (Syahrin, 2006).

Petter (1961) menjelaskan bahwa mencit (*M. musculus*) dan tikus (*Rattus norvegicus*) merupakan omnivora alami, sehat, kuat, prolifik, kecil, dan jinak. Mencit laboratorium memiliki berat badan yang bervariasi antara 18-20 g pada umur empat minggu (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988). Mencit memiliki bulu yang pendek halus dan berwarna putih serta ekor berwarna kemerahan dengan ukuran lebih panjang dari badan dan kepalanya. Arrington (1972) menyatakan taksonomi mencit diklasifikasikan sebagai berikut: Kingdom *Animalia*, Filum *Chordata*, Klas *Mamalia*, Ordo *Rodentia*, Famili *Muridae*, Genus *Mus*, Spesies *M. musculus*.

#### **2.4 Aloksan Sebagai Diabetogenik**

Menurut Suharmiati (2003) pada uji farmakologi atau bioaktivitas pada hewan percobaan, keadaan diabetes mellitus dapat diinduksi dengan cara pankreatomi dan pemberian zat kimia. Zat kimia sebagai induktor (diabetogen) bisa digunakan aloksan, streptozotocin, diaksosida, advenalin, glukagon, EDTA yang diberikan secara parenteral. Diabetogen yang lazim digunakan adalah aloksan karena obat ini cepat menimbulkan hiperglikemi yang permanen dalam

waktu dua sampai tiga hari. Aloksan (2,4,5,6,- *tetraoxypyrimidin*) secara selektif merusak sel beta dari pulau Langerhans dalam pankreas yang mensekresikan hormon insulin.

Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan. Efek diabetogennya bersifat antagonis dengan glutathion yang bereaksi dengan gugus Sh-nya. Mekanisme aksi dalam menimbulkan perusakan yang selektif belum diketahui dengan jelas. Beberapa hipotesis tentang mekanisme aksi yang telah diajukan antara lain: pembentukan *khelat* terhadap Zn, interferensi dengan enzim-enzim sel beta serta deaminasi dan dekarboksilasi asam amino. Perusakan sel beta pankreas secara selektif oleh aloksan belum banyak diketahui. Penelitian terhadap mekanisme kerja aloksan secara invitro menunjukkan bahwa aloksan menginduksi pengeluaran ion kalsium dari mitokondria yang mengakibatkan proses oksidasi terganggu. Keluarnya ion kalsium dari mitokondria ini mengakibatkan gangguan homeostasis yang merupakan awal dari matinya sel (Gutteridge dan Halliwell, 1994 dalam Kumalasari, 2005).

Aloksan menjalankan aksi diabetogeniknya ketika obat ini diberikan secara parenteral, intravena, intarperitonium dan subkutan. Dosis aloksan yang dibutuhkan untuk menginduksi diabetes tergantung pada jenis spesies, status gizi dan jalur pemberian. Islet pada manusia lebih resisten terhadap aloksan daripada islet tikus. Dosis obat yang paling sering digunakan secara intravena untuk menginduksi diabetes pada tikus adalah dosis 65 mg/kg BB. Jika aloksan

diberikan secara intraperitoneal atau subkutan maka dosis yang diberikan 150 mg/kg BB (Katsumata, 1992 dalam Kumalasari, 2005).

Freknel (1994) dan Prabowo (1997) menambahkan bahwa Peningkatan kadar gula darah akibat pemberian aloksan, bekerja langsung pada sel beta pankreas, merangsang terbentuknya  $H_2O_2$  dan merusak lisosom sel dan dapat menyebabkan degenerasi dan reabsorpsi sel pankreas sehingga dapat terjadi defisiensi insulin. Sedangkan sel alpha dan jaringan sinus dari pankreas tidak terjadi perubahan. Aloksan dapat menghambat aktifitas calmodulin sehingga dapat terjadi hambatan sekresi insulin.

Kerusakan sel beta pankreas akibat dari induksi aloksan dikarenakan aloksan merupakan penghasil radikal yang menginduksi kerusakan sel beta melalui pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) selama metabolisme aloksan. Aloksan direduksi menjadi asam dialurik. Spesies oksigen reaktif yang dibentuk selama metabolisme aloksan melalui autooksidasi membentuk asam dialurik menjadi aloksan kembali. Aloksan dan hasil reduksinya (asam dialurik) mengalami siklus redoks dengan membentuk superoksida ( $O_2^-$ ) yang kemudian superoksida ini dapat mengawali pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) lain seperti hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) dan radikal bebas hidroksil ( $OH^\cdot$ ) melalui reaksi fenton. Spesies oksigen reaktif yang paling berbahaya bagi organ adalah radikal bebas hidroksil ( $OH^\cdot$ ) karena spesies ini yang paling reaktif menyerang molekul biologis, karena adanya serangan spesies oksigen reaktif yang berasal dari aloksan inilah maka sel-sel beta pankreas mengalami kerusakan dan

berdampak pada penurunan insulin sehingga kadar glukosa dalam darah meningkat (*hiperglikemia*) karena tidak ada yang merubah glukosa menjadi glikogen (Makrs dkk, 2000 dalam Kumalasari 2005).

Aloksan secara cepat dapat mencapai pankreas, aksinya diawali oleh pengambilan yang cepat oleh sel  $\beta$  Langerhans. Pembentukan oksigen reaktif merupakan faktor utama pada kerusakan sel tersebut. Pembentukan oksigen reaktif diawali dengan proses reduksi aloksan dalam sel  $\beta$  Langerhans. Aloksan mempunyai aktivitas tinggi terhadap senyawa seluler yang mengandung gugus SH, glutation tereduksi (GSH), sistein dan senyawa sulfhidril terikat protein (misalnya *SH-containing enzyme*). Hasil dari proses reduksi aloksan adalah asam dialurat, yang kemudian mengalami reoksidasi menjadi aloksan, menentukan siklus redoks untuk membangkitkan radikal superoksida. Reaksi antara aloksan dengan asam dialurat merupakan proses yang diperantarai oleh radikal aloksan intermediet ( $HA^*$ ) dan pembentukan "compound 305". Radikal superoksida dapat membebaskan ion ferri dari ferinitin, dan mereduksi menjadi ion ferro. Selain itu, ion ferri juga dapat direduksi oleh radikal aloksan. Radikal superoksida mengalami dismutasi menjadi hidrogen peroksida, berjalan spontan dan kemungkinan dikatalisis oleh superoksida dismutase. Salah satu target dari oksigen reaktif adalah DNA pulau Langerhans pankreas. Kerusakan DNA tersebut menstimulasi *poly ADP-ribosylation*, proses yang terlibat pada *DNA repair*. Adanya ion ferro dan hidrogen peroksida membentuk radikal hidroksi yang sangat reaktif melalui reaksi fenton (Wilson *et al.*, 1984; Szkudelski, 2001; Walde *et al.*, 2002 dalam Nugroho 2006).

Aksi toksik aloksan pada sel beta diinisiasi oleh radikal bebas yang dibentuk oleh reaksi redoks. Aloksan dan produk reduksinya, asam dialurik, membentuk siklus redoks dengan formasi radikal superoksida. Radikal ini mengalami dismutasi menjadi hydrogen peroksida. Radikal hidroksil dengan kereaktifan yang tinggi dibentuk oleh reaksi Fenton. Aksi radikal bebas dengan rangsangan tinggi meningkatkan konsentrasi kalsium sitosol yg menyebabkan destruksi cepat sel beta pankreas. Menigkatnya konsentrasi kalsium sitosol juga disebabkan karena aloksan menginduksi pengeluaran kalsium dari mitokondria yang kemudian menyebabkan terganggunya proses oksidasi sel beta pankreas. Karena rusaknya sel beta pankreas maka insulin tidak terbentuk sehingga kadar glukosa darah meningkat (Yuriska, 2009).