

KAJIAN PUSTAKA:

APLIKASI TERAPEUTIK GERANIIN DARI EKSTRAK KULIT RAMBUTAN (*Nephelium lappaceum*) SEBAGAI ANTIHIPERGLIKEMIK MELALUI AKTIVITASNYA SEBAGAI ANTIOKSIDAN PADA DIABETES MELITUS TIPE 2

(LITERATURE REVIEW:

THERAPEUTIC APPLICATION OF GERANIIN FROM RAMBUTAN (*Nephelium lappaceum*) PEEL EXTRACT AS ANTIHYPERGLYCEMIC THROUGH ITS ANTIOXIDANT ACTIVITY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS)

Desie Dwi Wisudanti

Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Jl. Kalimantan No. 37 Jember 68121

e-mail: desie.fk@unej.ac.id

ABSTRAK

Kata kunci:

Antioksidan

Diabetes

Geraniin

Hiperglikemia

Rambutan

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan pada metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein, yang ditandai dengan adanya hiperglikemia. Prevalensi di dunia semakin meningkat khususnya DM tipe 2 yang menyebabkan peningkatan insiden kesakitan dan kematian di seluruh dunia akibat komplikasi hiperglikemia. Hiperglikemia merangsang pelepasan superoksida (O₂⁻) di tingkat mitokondria yang merupakan pemicu awal timbulnya stres oksidatif pada penderita DM tipe 2. Maka salah satu modalitas terapi yang bisa dikembangkan pada DM tipe 2 adalah zat yang bersifat antioksidan poten. *Geraniin* dari ekstrak kulit rambutan diketahui memiliki kemampuan sebagai antioksidan dan *radical scavenging poten*, sehingga dimungkinkan untuk menjadi kandidat utama antidiabetes pada DM tipe 2. Kajian pustaka ini menggunakan *data base Cochrane Library, Google Scholar, Medline dan PubMed*, dari 2006 sampai 2016 dan diperoleh 17 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi. Pada kulit rambutan (*Nephelium lappaceum*), *geraniin* merupakan senyawa fenolik utama yang memiliki kemampuan potensial sebagai antioksidan dan antihiperglikemik melalui hambatan terhadap alfa-glucosidase dan alfa-amylase, mencegah poliol (*aldol reductase inhibition*) dan mencegah pembentukan *advanced glycosilation product* (AGEs). Terdapat korelasi sangat kuat antara kemampuan sebagai antioksidan dengan kemampuan dalam menghambat alfa-glucosidase dan alfa-amylase, sehingga *geraniin* dari ekstrak kulit rambutan (*Nephelium lappaceum*) dinyatakan sebagai kandidat ideal untuk manajemen hiperglikemia pada individu dengan diabetes.

ABSTRACT

Keywords:

Antioxidant

Diabetes

Geraniin

Hyperglycemia

Rambutan

Diabetes mellitus is a disorder in the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins, which is characterized by hyperglycemia. Its prevalence in the world is increasing, especially type 2 diabetes, causes an increased incidence of morbidity and mortality throughout the world due to complications of hyperglycemia. Hyperglycemia stimulates the release of superoxide (O₂⁻) at the level of mitochondria which is the trigger early onset of oxidative stress in patients with diabetes mellitus type 2. Therefore one of the therapeu-

*tic modalities that can be developed in type 2 diabetes mellitus is a substance as potent antioxidant. Geraniin of rambutan peel extract is known to have the ability as a potent antioxidant and radical scavenging, so it is possible to be a prime candidate antidiabetes in the type 2 diabetes mellitus. We searched Cochrane Library data bases, Google Scholar, Medline and PubMed, from 2006 to 2016, to assess the effect of rambutan peel extract for type 2 diabetes mellitus. We obtained 17 articles in accordance with the inclusion criteria. In the peel of rambutan (*Nephelium lappaceum*), geraniin is the main phenolic compounds that have the potential ability as an antioxidant and antihyperglycemic through inhibition of alfa-glucosidase and alfa-amylase, preventing the polyol (aldol reductase inhibition) and prevents the formation of advanced glycosilation products (AGEs). There is a very strong correlation between the ability as an antioxidant with the ability to inhibit alfa-glucosidase and alfa-amylase, so geraniin of rambutan peel extract (*Nephelium lappaceum*) expressed as the ideal candidate for the management of hyperglycemia in individuals with diabetes.*

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) adalah suatu gangguan pada metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein dengan berbagai penyebab dan merupakan suatu penyakit yang kronik. Seseorang dengan DM memiliki kadar glukosa darah yang tinggi atau disebut hiperglikemia (*National Institutes of Health*, 2014). Diabetes melitus terbagi menjadi 2 tipe utama, yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2. Diabetes melitus tipe 1 dikarakterisasi dengan ketidakmampuan produksi insulin karena kerusakan sel pankreas akibat reaksi autoimun (Diabetes UK, 2014), sedangkan DM tipe 2 merupakan penyakit yang melibatkan beberapa patofisiologi, termasuk gangguan fungsi pulau Langerhans dan resistensi insulin yang menghasilkan gangguan toleransi glukosa dan produksi glukosa hepatic puasa yang tinggi (*World Health Organization*, 2010).

Prevalensi DM diperkirakan pada orang dewasa berusia antara 20 sampai 79 tahun. Jumlah penderita DM pada tahun 2012 di seluruh dunia mencapai 371 juta jiwa, dimana proporsi kejadian DM tipe 2 adalah 95% dan hanya 5% dari jumlah tersebut yang menderita DM tipe 1 (Diabetes UK, 2014). Indonesia kini telah menduduki peringkat keempat jumlah penyandang DM terbanyak setelah Amerika Serikat, China, dan India. Berdasarkan data dari Badan Pusat Statistik (BPS) jumlah penyandang DM di Indonesia pada tahun 2003 sebanyak 13,7 juta orang dan berdasarkan pola pertumbuhan penduduk diperkirakan pada 2030 akan ada 20,1 juta penyandang DM dengan tingkat prevalensi 14,7% untuk daerah urban dan 7,2% daerah rural. Sementara itu Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memprediksi kenaikan jumlah penyandang diabetes DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3

juta pada tahun 2030 (pdpersi, 2011).

Diabetes mellitus menyebabkan peningkatan insiden kesakitan dan kematian di seluruh dunia akibat komplikasi hiperglikemia. Hiperglikemia merangsang pelepasan superoksida (O₂⁻) di tingkat mitokondria yang merupakan pemicu awal timbulnya stres oksidatif pada penderita DM tipe 2. Komplikasi hiperglikemia jangka panjang berhubungan dengan risiko trombotik, aterosklerosis, dan penyakit kardiovaskuler. Tujuh puluh sampai delapan puluh persen penderita DM meninggal karena penyakit vaskuler (Wahyuni, 2011). Komplikasi DM dapat mengenai beberapa organ, oleh karena itu penelitian mengenai mekanisme penyakit ini dan terapinya terus dikembangkan, salah satunya melalui pengembangan obat-obatan yang berasal dari alam (herbal) dihubungkan dengan kemampuannya sebagai antioksidan yang dapat mengatasi stres oksidatif pada pasien DM tipe 2.

Rambutan dengan nama latin *Nephelium lappaceum* merupakan jenis tanaman yang banyak ditemukan di daerah Asia Tenggara seperti Indonesia, Malaysia, Thailand, dan Filipina, juga merupakan komoditi ekspor, baik dalam bentuk buah segar maupun kalengan. Bagian dari rambutan yang dapat dikonsumsi dan memiliki rasa manis adalah daging buahnya, sedangkan bagian kulit dan bijinya akan dibuang bahkan menjadi sampah produksi pada industri buah rambutan kaleng. Telah banyak dilakukan penelitian mengenai sampah dari hasil pertanian, seperti terhadap biji dan kulit buah-buahan, yang ternyata memberikan manfaat bagi kehidupan manusia, termasuk juga kulit buah rambutan (*Nephelium lappaceum*) (Perera et al, 2012).

Ekstrak kulit *Nephelium lappaceum* diketahui memiliki sitotoksitas yang rendah terhadap sel manusia dan tikus, memiliki kemampuan sebagai

antioksidan kuat dan aktivitas *free radical scavenging* (Manaharan et al, 2012; Ling et al, 2012), antihiperlikemia dan anti infeksi (Bhat and Al-daihan, 2014). Oleh karena itu diperlukan studi lebih lanjut untuk memahami mekanisme molekuler *geraniin* dari ekstrak kulit rambutan (*Nephelium lappaceum*) sebagai antidiabetik, terutama karena kemampuannya sebagai antioksidan poten. Tujuan dari studi ini adalah untuk melakukan kajian pustaka (*literature review*) mengenai potensi terapeutik *geraniin* dari ekstrak kulit rambutan (*Nephelium lappaceum*) sebagai salah satu modalitas terapi pasien DM tipe 2 melalui aktivitasnya sebagai antioksidan sehingga dapat menurunkan komplikasi hiperlikemia pada organ tubuh pasien DM tipe 2 dan terjadi perbaikan kualitas hidup serta penurunan angka mortalitas pasien DM tipe 2.

METODE

Strategi pencarian studi berbahasa Inggris yang relevan dengan topik dilakukan dengan menggunakan *data base Cochrane Library, Google Scholar, Medline dan PubMed*, dibatasi dari Januari tahun 2006 sampai Agustus 2016. Keyword yang digunakan adalah "*geraniin and diabetes*", "*rambutan peel extract and diabetes*", "*geraniin rambutan peel extract*", "*rambutan and antihyperglycemia*", "*anti-oxidant rambutan*". Artikel *fulltext* dan abstrak di-*review* untuk memilih studi yang sesuai dengan kriteria. Kriteria inklusi dalam kajian ini adalah *geraniin* rambutan sebagai antihiperlikemik, rambutan sebagai antioksidan, *geraniin* dari ekstrak kulit rambutan sebagai antidiabetes pada DM tipe 2, baik berupa studi *in vitro, in vivo* maupun uji klinis pada DM tipe 2 dan komplikasinya. Pencarian menggunakan *keyword* di atas diperoleh 17 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi. Artikel yang digunakan sebagai sampel selanjutnya diidentifikasi dan disajikan dalam tabel 2. Dari 17 artikel tersebut, artikel yang membahas potensi ekstrak kulit rambutan sebagai antioksidan sebanyak 9 artikel, membuktikan potensi ekstrak kulit rambutan sebagai antioksidan dan antihiperlikemia sebanyak 6 artikel dan 2 artikel membuktikan efek ekstrak kulit rambutan sebagai antihiperlikemia.

HASIL

Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperlikemia yang berhubungan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang disebabkan oleh penurunan sekresi insulin atau penurunan sensitivitas

insulin, atau keduanya dan menyebabkan komplikasi kronis mikrovaskular, makrovaskular, dan neuropati (Sukandar et al, 2009). Tiga tipe utama dari diabetes adalah diabetes tipe 1, diabetes tipe 2 dan diabetes gestasional yang terjadi ketika tubuh tidak cukup memproduksi hormon insulin atau tidak dapat menggunakan insulin secara efektif. Insulin bertindak sebagai kunci yang memungkinkan sel-sel tubuh mengambil glukosa dan menggunakannya sebagai energi (*International Diabetes Federation, 2013*).

Orang dengan DM tipe 1 merupakan hasil dari proses autoimun dengan *onset* yang sangat mendadak, membutuhkan terapi insulin untuk bertahan hidup. Sebaliknya pada DM tipe 2 dapat tidak diketahui dan terdiagnosis selama beberapa tahun. Diabetes gestasional adalah diabetes yang terjadi selama kehamilan dapat menjadi resiko kesehatan yang serius pada ibu dan janinnya dan meningkatkan resiko berkembangnya DM tipe 2 dikemudian hari (*International Diabetes Federation, 2013*). Diperkirakan 366 juta orang menderita DM pada tahun 2011, pada tahun 2030 hal ini akan meningkat menjadi 552 juta. Jumlah penderita DM tipe 2 meningkat di setiap negara dengan 80% dari penderita DM yang hidup di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. Diabetes Melitus menyebabkan 4,6 juta kematian pada tahun 2011. Diperkirakan 439.000.000 orang akan menderita DM tipe 2 pada tahun 2030. Kejadian DM tipe 2 bervariasi secara substansial dari satu wilayah geografis ke yang lain, sebagai akibat dari faktor lingkungan dan resiko gaya hidup. Diperkirakan bahwa prevalensi DM pada orang dewasa dari jenis DM tipe 2 akan meningkat dalam dua dekade berikutnya dan banyak dari kenaikan tersebut akan terjadi di negara berkembang di mana sebagian besar pasien yang berusia antara 45 dan 64 tahun (Olokoba et al, 2012).

Diabetes melitus tipe 2 disebabkan oleh kombinasi lingkungan dan faktor genetik yang terkait dengan gangguan sekresi insulin dan resistensi insulin. Faktor-faktor seperti obesitas, makan yang berlebihan, kurang olahraga, stres, serta penuaan. Hal ini biasanya karena penyakit multifaktorial yang melibatkan beberapa gen dan faktor lingkungan untuk berbagai taraf. Jumlah pasien diabetes yang meningkat pesat mencerminkan perubahan gaya hidup. Baru-baru ini, sebuah *Genomewide Association Study (GWAS)* telah mengidentifikasi terdapat mutasi pada gen *KCNQ1* terkait kelainan sekresi insulin yang berhubungan dengan patogenesis diabetes pada kelompok etnis Asia (Kaku, 2010).

Sekitar 25% pasien dengan DM tipe 2 telah

memiliki komplikasi mikrovaskuler di saat diagnosis yang menunjukkan bahwa pasien telah memiliki penyakit ini selama lebih dari 5 tahun pada saat diagnosis. Hal ini masih berdasarkan pada pedoman *American Diabetic Association* (ADA) tahun 1997 atau *World Health Organization* (WHO) *National diabetic group criteria* tahun 2006, yang dibuat untuk pembacaan tunggal naiknya glukosa dengan gejala (poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan) dan nilai yang meningkat baik glukosa plasma puasa atau *fasting plasma glucose* (FPG) $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL) ataupun dengan tes toleransi glukosa oral (TTGO), dua jam setelah dosis oral glukosa plasma dengan kadar $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL). Pada tahun 1997 rekomendasi ADA untuk diagnosis DM fokus pada FPG, sementara WHO berfokus pada *oral glucose tolerance test* (OGTT). Hemoglobin terglikasi (HbA1c) dan fruktosamin juga masih berguna untuk menentukan kontrol gula darah dari waktu ke waktu. Pada bulan Juli 2009, *International Expert Committee* (IEC) merekomendasikan kriteria diagnostik tambahan hasil HbA1c $\geq 6,5\%$ untuk DM. Komite ini menyarankan bahwa penggunaan istilah pra-diabetes dapat dihapus tetapi mengidentifikasi berbagai tingkat HbA1c $\geq 6,0\%$ dan $< 6,5\%$ untuk mengidentifikasi mereka yang berisiko tinggi berkembang DM (Olokoba, 2012).

Diabetes melitus tipe 2 atau *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) terjadi pada 90% dari semua kasus diabetes dan biasanya ditandai dengan resistensi insulin perifer dan defisiensi insulin relatif oleh sel beta pankreas. Resistensi insulin dikaitkan dengan peningkatan kadar asam lemak bebas dan sitokin pro-inflamasi dalam plasma, menyebabkan penurunan transpor glukosa ke dalam sel otot, meningkatnya produksi glukosa hepatic dan peningkatan pemecahan lemak. Peran kelebihan glukagon tidak dapat dikesampingkan, pada DM tipe 2 terjadi parakrinopati pada pulau Langerhans dimana hubungan timbal balik antara sel alfa yang mensekresi glukagon dan sel beta tidak mensekresi insulin, menyebabkan hiperglukagonemia (Abdul Ghani et al, 2010).

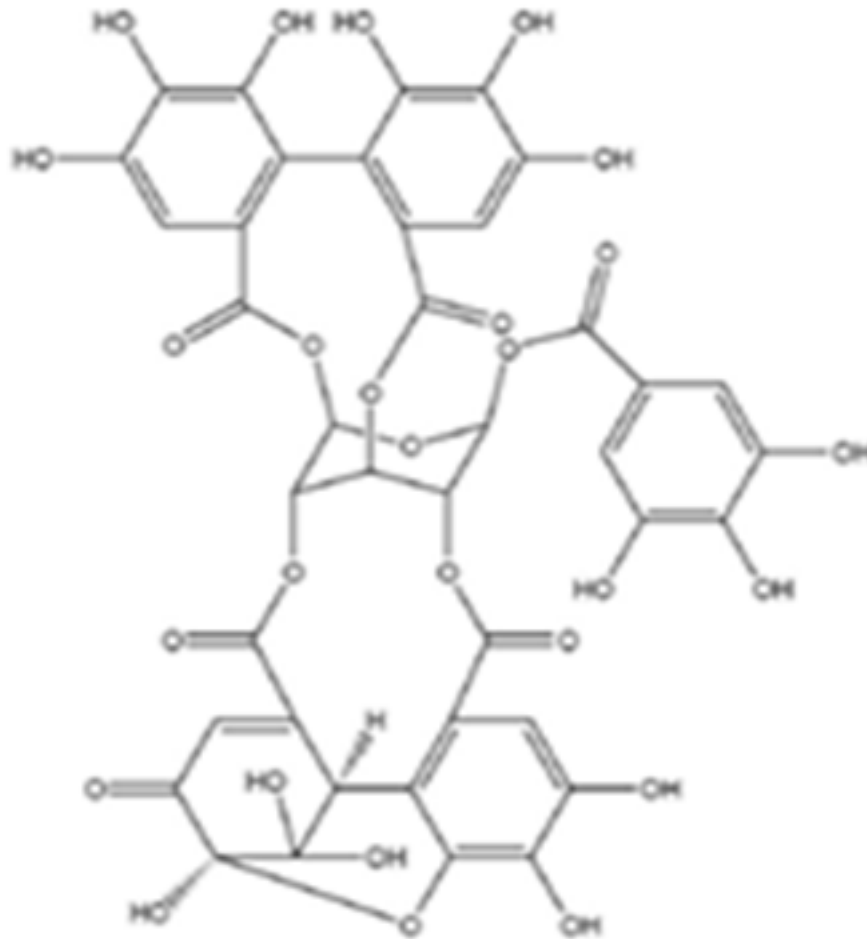
Diabetes melitus tipe 2 sejauh ini merupakan tipe yang lebih sering ditemukan dengan peranan kerentanan genetik yang lebih besar lagi. Penyakit tersebut tampaknya terjadi karena sekumpulan cacat genetik yang masing-masing menimbulkan risiko predisposisinya sendiri dan dimodifikasi oleh faktor-faktor lingkungan. Berbeda dengan tipe 1, pada DM tipe 2 tidak ada bukti yang menunjukkan dasar autoimun. Dua defek metabolik utama yang menandai DM tipe 2 adalah resistensi insulin dan disfungsi sel-

beta (Mitchell et al, 2008). Sebagai contoh, semua individu kelebihan berat badan memiliki resistensi insulin, tetapi diabetes hanya berkembang pada mereka yang tidak dapat meningkatkan sekresi insulin yang cukup untuk mengimbangi resistensi insulinnya (Medscape, 2014).

Resistensi insulin merupakan keadaan berkurangnya kemampuan jaringan perifer untuk merespons hormon insulin. Sejumlah penelitian fungsional pada orang-orang dengan resistensi insulin memperlihatkan sejumlah kelainan kuantitatif dan kualitatif pada lintasan penyampaian sinyal insulin yang meliputi penurunan jumlah reseptor insulin, penurunan fosforilasi reseptor insulin serta aktivitas tirosin kinase, dan berkurangnya kadar zat-zat antara yang aktif dalam lintasan penyampaian sinyal insulin. Resistensi insulin diakui sebagai fenomena yang kompleks dan dipengaruhi oleh berbagai faktor genetik serta lingkungan. Sebagian besar faktor genetik yang berkaitan dengan resistensi insulin masih menjadi misteri karena mutasi pada reseptor insulin itu sendiri sangat sedikit menyebabkan seseorang mengidap DM tipe 2 (Mitchell et al, 2008).

Pada individual yang mengalami resisten insulin terjadi gangguan pada kadar IRS-1 yang menyebabkan menurunnya transpor glukosa atau fosforilasi atau metabolisme dan gangguan aktivasi sintase nitrit oksida dan fungsi endotel. Meningkatnya intramioselular lemak dan jumlah metabolit asam lemak dan disfungsi mitokondrial juga terdapat pada otot skeletal pada individu dengan resistensi insulin (Abdul-Ghani dan DeFronzo, 2010). Disfungsi sel beta bermanifestasi sebagai sekresi insulin yang tidak cukup dalam menghadapi resistensi insulin dan hiperglikemia. Disfungsi sel beta bersifat kualitatif (hilangnya pola sekresi insulin normal) serta pelemahan fase pertama sekresi insulin cepat yang dipicu oleh peningkatan glukosa plasma, ataupun bersifat kuantitatif (berkurangnya massa sel beta, degenerasi pulau Langerhans, dan pengendapan amiloid dalam pulau Langerhans) (Mitchell et al, 2008). Kerusakan sel beta dapat diakibatkan oleh inflamasi yang diinduksi sitokin, obesitas dan resistensi insulin, dan juga berlebihnya konsumsi lemak jenuh dan asam lemak bebas. Penurunan secara progresif fungsi sel beta menyebabkan kepayahan sel beta yang mendahului kematian sel beta. Hilangnya massa sel beta dan fungsinya menyebabkan berkembangnya baik DM tipe 1 dan tipe 2 (Cerf, 2013).

Gangguan sekresi insulin umumnya progresif dan perkembangannya melibatkan toksisitas glukosa dan lipotoksitas. Perkembangan pada kerusakan fungsi sel pankreas sangat mempengaruhi jangka



Gambar 1. Struktur kimia *geraniin* (Sumber: Ling et al, 2011)

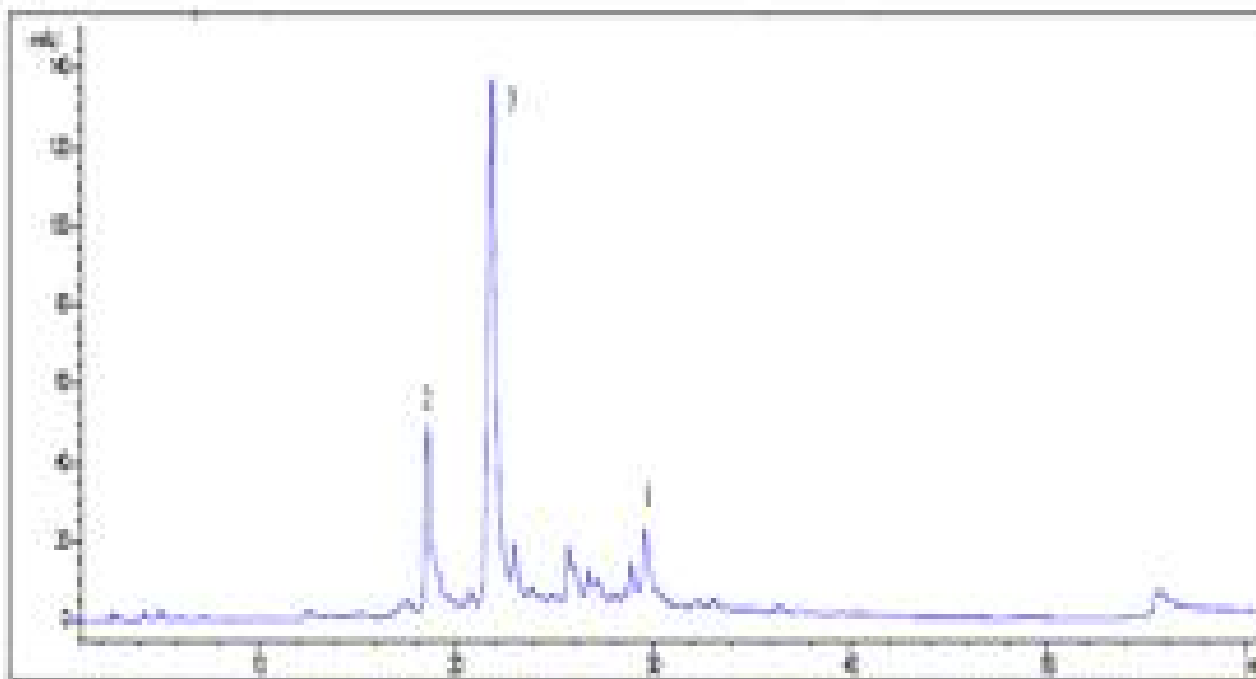
panjang kontrol glukosa darah. Sementara pasien dalam tahap awal setelah onset penyakit menunjukkan peningkatan glukosa darah posprandial sebagai hasil dari peningkatan resistensi insulin dan penurunan sekresi fase awal, berkembangnya kerusakan fungsi sel pankreas kemudian menyebabkan peningkatan glukosa darah yang permanen (Kaku, 2010).

Geraniin dari Ekstrak Kulit Rambutan (*Nephelium lappaceum*)

Rambutan dengan nama latin *Nephelium lappaceum* (*N. lappaceum*) merupakan jenis tanaman yang banyak ditemukan di daerah Asia Tenggara seperti Indonesia, Malaysia, Thailand, dan Filipina (Menzel, 2003). Bagian dari rambutan yang dapat dikonsumsi dan memiliki rasa manis adalah daging buahnya sedangkan bagian kulit dan bijinya dibuang. Namun di beberapa negara telah dimanfaatkan sebagai sumber antioksidan alamiah dan dijadikan sebagai komponen bioaktif dalam makanan, obat, kosmetik, dan fungsinya tersebut dikaitkan dengan kandungan metabolit aktifnya yaitu geraniin (Gambar 1)

kelompok elagitanin yang menjadi komponen utama pada ekstrak kulit rambutan (Perera et al, 2012).

Geraniin sebagai senyawa kimia telah lama digunakan di Jepang sebagai obat herbal tradisional (*traditional Japanese medicine*) (Hatano et al, 2012). Konsentrasi geraniin tinggi di bagian kulit dan biji rambutan, tetapi pada bijinya tidak tersedia sumber antioksidan, sedangkan di kulit menunjukkan potensi sebagai antioksidan kuat, sehingga penelitian lebih dikembangkan pada bagian kulit (Thitilertdecha et al, 2010). Ekstrak kulit rambutan (*N. lappaceum*) diketahui memiliki sitotoksitas yang rendah terhadap sel manusia dan tikus, memiliki kemampuan sebagai antioksidan kuat, dan aktivitas *free radical scavenging* (Manaharan et al, 2012; Ling et al, 2012), antihiperlikemia dan anti infeksi (Bhat and Al-daihan, 2014). Dari beberapa penelitian telah membuktikan geraniin memiliki kemampuan sebagai antioksidan tinggi dan kapasitas *scavenging* terhadap NO juga tinggi, sehingga dapat dimungkinkan menjadi senyawa potensial untuk mencegah terjadinya kanker (Wongnoppavich, 2009). Kemampuannya sebagai *free*



Gambar 2. Kromatogram HPLC dari ekstrak metanol kulit *N. lappaceum*. 1. *Ellagic acid*; 2. *Corilagin*; 3. *Geraniin* (Sumber: Thitilertdecha et al, 2010)

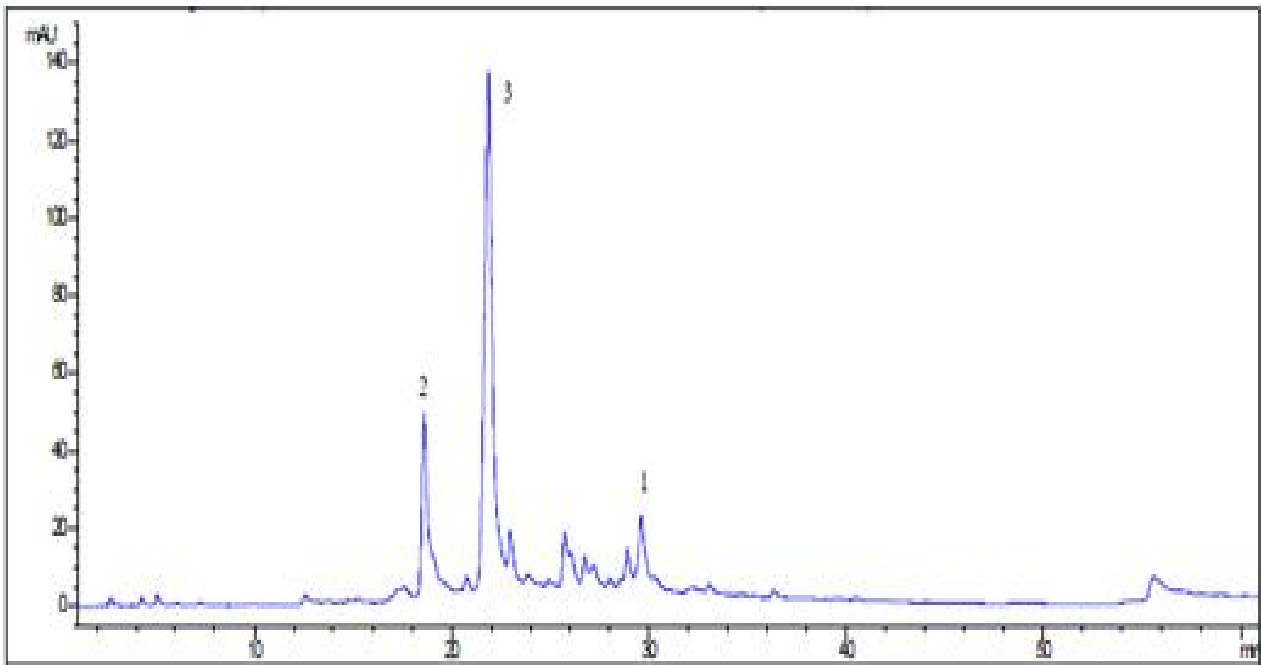
radical scavenging menunjukkan bahwa *geraniin* dapat bereaksi dengan radikal bebas, menurunkan jumlah radikal bebas yang dapat menginduksi kerusakan sel, dan melindungi sel dari efek tidak langsung radikal bebas yang dihasilkan oleh radiasi pengion serta berpotensi sebagai zat pencegah kanker (Perera, 2012). Juga ditemukan bukti bahwa *geraniin* efektif digunakan sebagai antiviral melawan virus-virus seperti HIV-1, HSV dan hepatitis B (Yang et al, 2007; Jassim et al, 2003). Aktivitas biologik lainnya yaitu sebagai antihipertensi (Lin et al, 2008), melindungi sel hati (Nakanishi et al, 1999), anti-ulkus, menstimulasi fibroblas dan keratinosit pada lapisan dermal kulit dan memiliki aktivitas antihiperlipidemia secara *in vitro* (Palanisamy et al, 2011a). Penelitian secara *in vivo* membuktikan bahwa *geraniin* memiliki efek menghambat perkembangan tumor dan dimetabolisme dengan aman pada tikus untuk menghasilkan asam galat, asam elagik, dan corilagin (Ito et al, 2008).

Karakteristik Biokimiawi dan Farmakokinetik *Geraniin* dari Ekstrak Kulit Rambutan (*Nephelium lappaceum*)

Geraniin dengan rumus kimia $C_{41}H_{28}O_{27}$ adalah kelompok elagitannin yang menjadi komponen utama pada ekstrak kulit rambutan, kadarnya sekitar 37,9 mg/g dari ekstrak kasar (*crude extract*) atau 3,79% dari berat kering (Palanisamy et al, 2008).

Dengan menggunakan *ultrasound-assisted extraction* (UAE) yang merupakan metode ekstraksi ideal yang mampu menghasilkan jumlah besar komponen bioaktif dengan waktu ekstraksi yang pendek, didapatkan hasil bahwa dalam kulit rambutan terutama berisi senyawa fenolik dibandingkan dengan total antosianin dan flavonoid (Maran et al, 2013). Aktivitas *free radical scavenging* pada ekstrak kulit rambutan (*N. lappaceum*) berhubungan dengan komponen fenoliknya (Thitilertdecha et al, 2011), tiga komponen fenolik utama yaitu *geraniin*, *corilagin* dan *ellagic acid* (Gambar 3). *Geraniin* merupakan senyawa metabolit utama dalam rambutan merupakan kristal tanin dengan astringen rendah pada lidah manusia dan memiliki kemampuan poten untuk berikatan dengan protein (Perera et al, 2012).

Mengetahui potensi *geraniin* yang besar dan untuk mendapatkan pengetahuan yang lengkap mengenai potensinya dalam industri termasuk dalam bidang kesehatan, dibutuhkan *geraniin* dalam jumlah besar dan dengan kemurnian yang tinggi mencapai >90%. *Geraniin* yang dipurifikasi dari jenis *Phyllanthus* telah tersedia komersial dengan harga mahal (Perera, 2012). Oleh karena itu dikembangkan metode isolasi dan pemurnian *geraniin* dalam skala besar dari ekstrak kulit rambutan dengan menggunakan kromatografi *reverse-phase* C18 sebagai metode tunggal untuk menghasilkan *geraniin* dalam jumlah banyak dan dengan kemurnian tinggi.



Gambar 3. Kromatogram HPLC dari ekstrak metanol kulit *N. lappaceum*. 1. *Ellagic acid*; 2. *Corilagin*; 3. *Geraniin* (Sumber: Thitilertdecha et al, 2010)

Ekstraksi bisa menggunakan pelarut metanol atau air (Palanisamy et al, 2011a; Thitilertdecha & Rakariyatham, 2011) atau menggunakan etanol (Ling et al, 2010; Palanisamy et al, 2011b; Subramaniam et al, 2015).

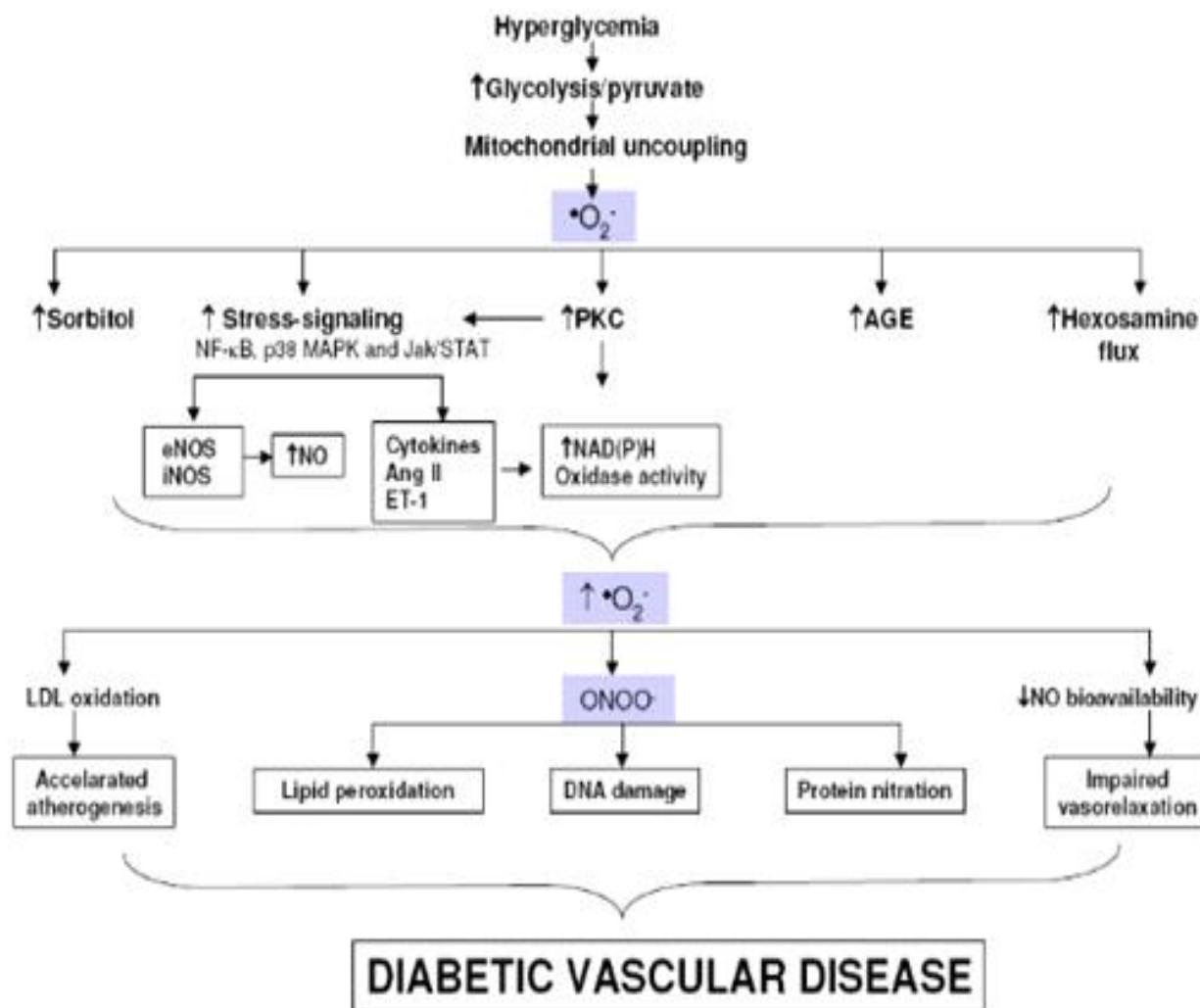
Langkah dengan metode kristalisasi dapat menghasilkan *geraniin* dengan kemurnian lebih tinggi (mencapai 98%) jika dibandingkan dengan pemurnian tanpa kristalisasi. *Geraniin* terkristalisasi juga berisi hanya satu senyawa pengotor yaitu corilagin, sedangkan *geraniin* tanpa tahap kristalisasi menghasilkan corilagin, elaeocarpusin dan senyawa pengotor lainnya. Akan tetapi, jumlah *geraniin* yang didapatkan lebih rendah dengan kristalisasi (Perera, 2012).

Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Thinkratok et al (2013) didapatkan bahwa pada tikus jenis wistar jantan, bertujuan untuk menilai keamanan dan toksisitas ekstrak kulit rambutan (*geraniin*). Toksisitas akut dievaluasi dengan cara memberikan dosis tunggal pada tikus (1000, 2000, 3000, 4000, dan 5000 mg/kg) dan toksisitas subkronik diobservasi pada tikus yang diberikan secara per *oral* dengan ekstrak kulit rambutan (*geraniin*) sebanyak masing-masing (500, 1000, dan 2000 mg/kg) setiap hari selama 30 hari. Pada studi toksisitas akut, LD50 didapatkan lebih dari 1000 mg/kg/hari ekstrak kulit rambutan. Pada dosis 2000 mg/kg/hari, tingkat

mortalitas 12,5%. Pada studi baik toksisitas akut maupun sub kronik menunjukkan penurunan signifikan kenaikan berat badan dan penurunan konsumsi makanan. Pada studi toksisitas akut, semua dosis ekstrak yang diberikan tidak mengubah kadar serum trigliserida, SGOT dan SGPT. Pada studi toksisitas sub kronik, semua dosis menunjukkan penurunan signifikan kadar plasma trigliserida dan *blood urea nitrogen*, tetapi tidak mengubah kadar plasma SGOT dan SGPT. Kadar total kolesterol tidak menunjukkan perubahan signifikan di kedua studi. Hasil tersebut memberikan informasi dasar melalui penelitian *in vivo* potensi farmakologik ekstrak kulit rambutan (Thinkratok et al, 2013).

PEMBAHASAN

Keadaan hiperglikemia kronik menyebabkan terjadinya resistensi insulin sehingga memicu peningkatan kadar glukosa darah. Hiperglikemia dapat memicu terjadinya stres oksidatif dengan meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS). Hiperglikemia menyebabkan autooksidasi glukosa, glikasi protein, dan aktivasi jalur metabolisme poliol yang selanjutnya mempercepat pembentukan senyawa oksigen reaktif. Pembentukan senyawa oksigen reaktif tersebut dapat meningkatkan modifikasi lipid, DNA, dan protein pada berbagai



Gambar 4. Proses hiperglikemia pada DM dan komplikasinya (Sumber: Wahyuni, 2011)

jaringan (Ueno et al, 2002). Modifikasi molekuler pada berbagai jaringan tersebut mengakibatkan ketidakseimbangan antara antioksidan protektif (pertahanan antioksidan) dan peningkatan produksi radikal bebas. Hal itu merupakan awal kerusakan oksidatif yang dikenal sebagai stres oksidatif (Setiawan dan Suhartono, 2005). Peran fenol sebagai antioksidan diduga mampu melindungi sel beta pankreas dari efek toksik radikal bebas yang diproduksi di bawah kondisi hiperglikemia kronis. Antioksidan fenol dalam ekstrak etanol kulit buah rambutan berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah dengan cara mencegah terjadinya oksidasi yang berlebihan sehingga kerusakan pada sel beta pankreas dapat dicegah dan menjaga kandungan insulin di dalamnya. Antioksidan adalah substansi yang diperlukan tubuh untuk menetralkan radikal bebas dan mencegah kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas terhadap sel normal, protein dan lemak.

Beberapa penelitian terdahulu membuktikan bahwa antioksidan fenol teh hijau mampu mengurangi stres oksidatif dengan cara mencegah terjadinya reaksi berantai perubahan superoksida menjadi hidrogen superoksida dengan mendonorkan atom hidrogen dari kelompok aromatik hidroksil (-OH) fenol untuk mengikat radikal bebas dan membuangnya dari dalam tubuh melalui sistem ekskresi (Sabu et al, 2002). Stres oksidatif secara langsung mempengaruhi dinding vaskular, sehingga berperan penting dalam patofisiologi terjadinya komplikasi DM tipe 2. Peningkatan suplai antioksidan yang cukup akan membantu pencegahan komplikasi klinis diabetes melitus.

Penelitian terkini menunjukkan bahwa hiperglikemia merangsang pelepasan superoksida (O_2^-) di tingkat mitokondria yang merupakan pemicu awal timbulnya stres oksidatif pada penderita DM dengan mengaktifkan nuclear factor kappa B cells (NF- κ B),

p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK), jalur poliol (sorbitol), heksosamin, protein kinase C (PKC) dan advanced glycosylation product (AGEs) (gambar 2). Peningkatan PKC dan AGEs menyebabkan umpan balik positif sintesis ROS dan *reactive nitrogen species* (RNS) yang akan menimbulkan kelainan vaskuler pada DM (Ueno et al, 2002).

Sumber penyebab stres oksidatif pada penderita DM dapat melalui jalur nonenzimatis, enzimatik dan jalur mitokondria. Sumber enzimatik dari stres oksidatif berasal dari enzimatik glukosa. Glukosa dapat mengalami autooksidasi dan radikal OH. Selain itu, glukosa juga bereaksi dengan protein nonenzimatik yang menghasilkan produk Amadori yang diikuti pembentukan AGEs. Jalur poliol pada hiperglikemia juga menghasilkan radikal O²⁻. Adanya proses autooksidasi pada hiperglikemia dan reaksi glikasi akan memicu pembentukan radikal bebas khususnya radikal superoksida dan hidroksi peroksida melalui reaksi Haber-Weis dan Fenton akan membentuk radikal hidroksil. Radikal bebas yang terbentuk dapat merusak membran sel menjadi peroksidasi lipid atau MDA (malondialdehid) (Ueno et al, 2002).

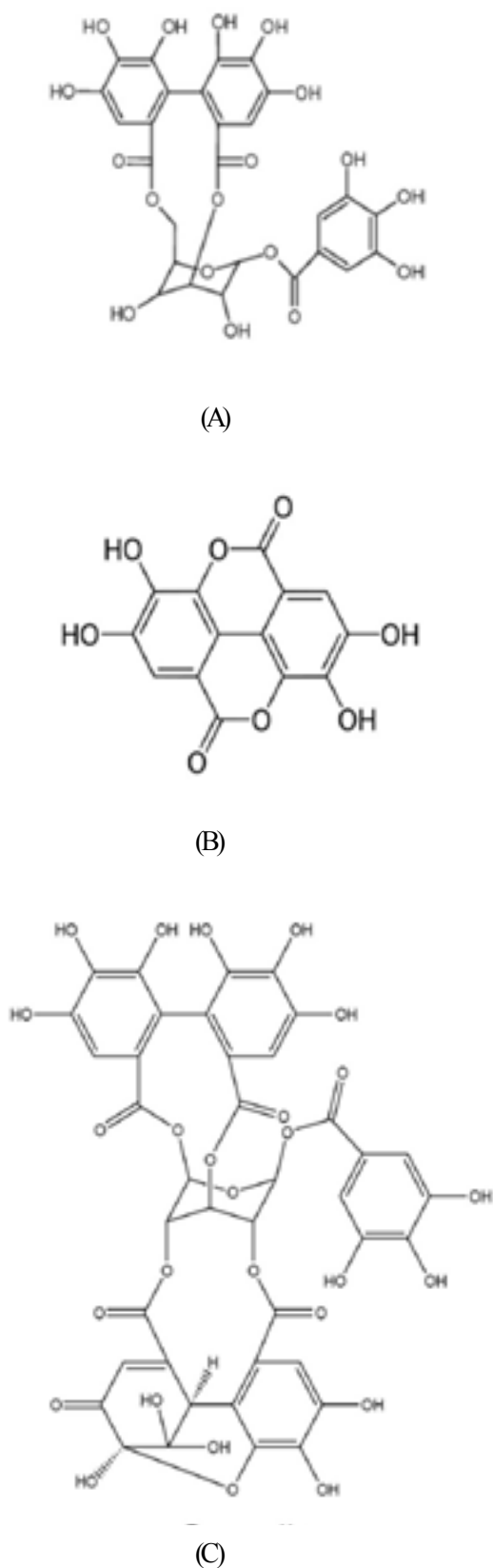
Implikasi dari stres oksidatif pada patogenesis diabetes melitus kemungkinan diduga bukan hanya akibat generasi radikal bebas oksigen akan tetapi juga oleh karena akibat glikosilasi protein nonenzimatik, autooksidasi glukosa, gangguan metabolisme glutation, perubahan pada enzim antioksidan, senyawa peroksidasi lipid, dan penurunan asam askorbat. Reaksi oksidasi seringkali menyebabkan kerusakan oksidatif. Akibatnya terjadi kerusakan atau kematian sel. Senyawa radikal bebas yang ada mengoksidasi dan menyerang komponen lipid membran sel. Namun, perlu dipahami bahwa reaksi oksidasi tidak hanya menyerang komponen-komponen lipid melainkan juga menyerang komponen penyusun sel-sel lainnya antara lain seperti protein, lipoprotein, maupun DNA (Wahyuni, 2011).

Efek *Geraniin* sebagai Antioksidan

Antioksidan merupakan zat yang melindungi bahan kimia lainnya di dalam tubuh terhadap kerusakan-kerusakan reaksi oksidasi dengan cara bereaksi dengan radikal bebas dan *reactive oxygen species* (ROS), sehingga dapat menghambat proses oksidasi (Halliwell et al, 1995). Ekstrak kulit rambutan (*Nephelium lappaceum*) mengandung fenolik total yang tinggi dan kapasitas antioksidan yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan antioksidan alami lainnya yang telah kita kenal sebelumnya seperti vitamin C, alfa-tocopherol, biji anggur, dan teh hijau

(Palanisamy et al, 2008; Ling et al, 2010b). Ekstrak etanol yang berasal dari kulit rambutan (*Nephelium lappaceum*) terbukti memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi (Palanisamy et al, 2008; Ling et al, 2010a). Diketahui bahwa *geraniin* merupakan komponen bioaktif utama dan memiliki aktivitas sebagai *free radical scavenging*, sehingga dinyatakan sebagai antioksidan poten (Palanisamy et al, 2011a; Thitilertdecha et al, 2010; Ling et al, 2010b; Sun et al, 2012).

Pada penelitian Manaharan et al (2012) yang meneliti sejumlah 14 ekstrak tanaman, salah satunya adalah *Nephelium lappaceum*. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa salah satu pendekatan terapi untuk menurunkan hiperglikemia pada *post prandial* pada diabetes melitus adalah dengan cara memperlambat absorpsi glukosa melalui hambatan terhadap enzim penghidrolisis karbohidrat yaitu alfa-glucosidase dan alfa-amylase yang terdapat pada saluran pencernaan. Pada penelitian tersebut selain meneliti kemampuan antioksidan (DPPH *radical scavenging activity*), aktivitas antihiperglikemik (alfa-glucosidase dan alfa-amylase inhibitor), dan total fenolik yang terkandung dalam ekstrak, juga meneliti atau menilai korelasi antara kemampuannya sebagai antioksidan dan aktivitasnya sebagai antihiperglikemik melalui hambatan terhadap alfa-glucosidase dan alfa-amylase. Hal yang menarik dari penelitian tersebut adalah bahwa ekstrak-ekstrak yang diteliti memiliki aktivitas yang sebanding dan lebih tinggi daripada antihiperglikemik komersial seperti acarbose dan ekstrak biji anggur komersial (Manaharan et al, 2012). Di antara ekstrak tanaman yang diteliti bahwa *Nephelium lappaceum* memiliki aktivitas inhibitor alfa-glucosidase dan alfa-amylase tertinggi setelah *Peltophorum pterocarpum*. *Peltophorum pterocarpum* (daun, kulit, dan bunganya), *Nephelium lappaceum* (kulit dan daunnya) dan *Syzygium aqueum* (daunnya) menunjukkan kemampuan yang menonjol sebagai antioksidan dan inhibitor alfa-glucosidase dan alfa-amylase yang merupakan inhibitor yang lebih baik dibanding dengan *Garcinia mangostana* (kulitnya), sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut secara *in vivo* mengenai hal tersebut (Manaharan et al, 2012). Hasil penelitian yang dilakukan oleh Manaharan menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang sangat kuat antara kemampuan ekstrak-ekstrak tersebut dalam menghambat alfa-glucosidase dengan kemampuannya sebagai antioksidan (0,9734) dan korelasi yang sangat kuat antara kemampuan ekstrak-ekstrak tersebut sebagai inhibitor alfa-glucosidase dengan kemampuannya sebagai antioksidan (0,9469) (Manaharan et al, 2012).



Gambar 5. Struktur kimia senyawa utama pada kulit *N. lappaceum*: A. Ellagic acid, B. Corilagin, C. Geraniin (Sumber: Ling et al, 2011)

Efek *Geraniin* sebagai Antidiabetes melalui Akti vitasnya Sebagai Antioksidan

Penelitian mengenai *geraniin* menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki kemampuan sebagai antioksidan tinggi dan kapasitas *scavenging* terhadap NO juga tinggi. Kemampuannya sebagai *free radical scavenging* menunjukkan bahwa *geraniin* dapat bereaksi dengan radikal bebas, menurunkan jumlah radikal bebas yang dapat menginduksi kerusakan sel, dan melindungi sel dari efek tidak langsung radikal bebas yang dihasilkan oleh radiasi pengion (Palanisamy et al, 2008). Penambahan *geraniin* pada media kultur memberikan efek sitoprotektif melawan kerusakan yang diinduksi oleh peroxynitrite generator 3-morpholinosydnonimine (SIN-1) dan peroxy radical generator 2,2'-azobis (2-amidinopropane) dihydrochloride (AAPH). *Geraniin* menunjukkan aktivitas antioksidan poten melawan ROS seperti nitric oxide (NO), superoxide anion (O₂⁻) dan peroxynitrite yang disintesis secara kimia (Ling et al, 2011). Umumnya aktivitas *radical scavenging* polifenol bergantung pada struktur molekulnya. Adanya struktur katekol (grup orthodihidroxy), diketahui sebagai target radikal bebas. *Geraniin* terdiri atas grup galloyl yang merupakan struktur hidroksil tambahan yang penting dihubungkan dengan kemampuan sebagai *scavenging* NO. Peningkatan jumlah grup galloyl memperkuat kapasitas antioksidan. Dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa *geraniin* sebagai komponen utama pada kulit *Nephelium lappaceum* juga memiliki efikasi paling tinggi sebagai antioksidan. Sedangkan corilagin, juga memiliki grup galloyl dan menunjukkan aktivitas antioksidan lebih poten dibandingkan *ellagic acid* (Ling et al, 2011).

Hasil penelitian Palanisamy et al (2011) melaporkan bahwa kemampuan *geraniin* sebagai *free radical scavenging* dan aktivitas hipoglikemik secara *in vitro*. Efek potensiasi didapatkan dari kemampuan *geraniin* sebagai antioksidan poten dan kapasitas *scavenging* terhadap NO yang juga tinggi, serta aktivitas antioksidan poten *geraniin* melawan ROS seperti nitric oxide (NO), superoxide anion (O₂⁻) dan peroxynitrite yang disintesis secara kimia (Ling et al, 2011). Sedangkan corilagin, juga menunjukkan aktivitas antioksidan lebih poten dibandingkan *ellagic acid* (Ling et al, 2011).

Efek antihiperlikemik *geraniin* selain melalui kemampuannya sebagai antioksidan poten, juga sebagai inhibitor poten enzim penghidrolisis karbohidrat (alfa-glucosidase dan alfa-amylase) melebihi akarbose (carbohydrate hydrolysis inhibitor) sebagai kontrol positif. *Geraniin* lebih efektif

Tabel 1. Artikel yang digunakan sebagai sampel

No.	Penulis, th	Perlakuan	Kontrol	Sampel (n)	Metode	Random	Hasil	
							Yang diukur	Temuan
1.	Ling et al, 2010(a)	In vitro study	Grape seed extract	N. lappaceum peel extracts	Antioxidant assays: 1. DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) 2. Galvinoxyl 3. ABTS (2,2-azino-bis-3-ethylbenzothiazoline 6-sulfonate) free radicals 4. Lipid peroxidation		Free radical scavenging activity (IC50)	Perlakuan > kontrol Perlakuan > kontrol Perlakuan > kontrol Perlakuan > kontrol
2.	Sun et al, 2012	In vitro study	Vc (ascorbic acid). BHT (Butylated hydroxyl toluene). Vc BHT Vc	Free phenolic compounds of peel of rambutan	1. Reducing power assay 2. 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radicals (DPPH)-scavenging activity assay 3. Hydroxyl radical (OH)-scavenging activity assay 4. Lipid peroxidation inhibition ability assay 5. Nitrite-scavenging ability assay		EC50 IC50 IC50 IC50	Perlakuan > Vc Perlakuan > BHT Perlakuan > Vc Perlakuan < BHT Perlakuan < Vc

3.	Ling et al, 2010(b)	In vitro study	1. Commercial antioxidant on the market extracted from <i>Phyllanthus emblica</i> 2. L-ascorbic acid (vitamin C) 3. Green tea 4. Grape seed	N. lappaceum peel extracts	Scavenging activity on DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) free radicals		IC50	Perlakuan > kontrol
4.	Palanisamy et al, 2011 (a)	In vitro study	Acarbose	Rambutan peel extract	1. The carbohydrate hydrolyzing enzymes 2. Alpha glucosidase and alpha amylase inhibition 3. Advanced glycation end-products (AGE) inhibition		IC50	Perlakuan > kontrol
5.	Muhtadi et al, 2015	Ethnaolic extract of rambutan peel in variant concentration	Tikus diabetes diberi glibenklamid	40 Male albino rats of Wistar strain	True experimental with pre and post test	ya	Kadar glukosa darah	1. Rambutan peel extract menurunkan kadar glukosa darah pada semua konsentrasi 2. Rambutan > kontrol

6.	Samuagam et al, 2015	Peel extracts of rambutan (<i>Nephelium lappaceum</i>), mangosteen (<i>Garcinia mangostana</i>), and langsung (<i>Lansium domesticum</i>)	Ada	Blood and liver from rats experimental	Comparative study, true experimental	ya	1. Blood enzyme marker levels 2. Superoxide dismutase, glutathione reductase, catalase, and lipid peroxidation levels	Perlakuan > kontrol Perlakuan > kontrol, Rambutan > ekstrak lainnya
7.	Thinkratok et al, 2014	In vitro study	Tidak ada Acarbose	Rambutan rind extract	1. DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical) method 2. Alpha-Amylase Enzyme 3. Alpha-glucosidase activity was determined by measuring		IC50 IC50 IC50	Menghambat, tetapi perlakuan < kontrol Perlakuan > kontrol Perlakuan > kontrol
8.	Widowati et al, 2015	In vitro study	Geraniin	Rambutan peel extract	1. DPPH method 2. α -glucosidase inhibitory activity test		IC50 IC50	Perlakuan > kontrol Perlakuan > kontrol
9.	Nethaji et al, 2015	In vitro study	Ascorbic acid	Rambutan peel extract	DPPH		IC50	Perlakuan > kontrol
10.	Palanisamy et al, 2008	In vitro study	1. Vitamin C 2. α -tocopherol 3. Grape seed 4. Green tea	Rambutan peel extract	1. Pro-oxidant capabilities 2. DPPH		Pro-oxidant capabilities IC50	Perlakuan < kontrol Perlakuan = kontrol

11.	Thitilertdec ha et al, 2008	In vitro study	BHT	Rambutan peel extract	1. A lipid peroxidation inhibition assay 2. DPPH assay		IC50 IC50	Perlakuan > kontrol Perlakuan > kontrol
12.	Khonkarn et al, 2010	In vitro study	BHT dan Vitamin E	Rambutan peel extract	1. BTS assay (based on the decolorization of ABTS free radical 2. FRAP assay (based on the reduction of the ferric ion)		1. Trolox equivalent antioxidant capacity (TEAC) value. 2. Equivalent capacity (EC)	Perlakuan = BHT > Vitamin E Perlakuan > BHT dan Vitamin E
13.	Suhendi et al, 2015	Tikus diberi dosis ekstrak kulit rambutan dengan beberapa konsentrasi	Tikus diabetes diberi glibenklamid	25 tikus	Kadar glukosa darah	Ya	Kadar glukosa darah	Perlakuan > kontrol
14.	Manaharan et al, 2012	In vitro study	Acarbose and grape fruit	The 14 local plant parts (rind, bark, leaf, seed, pod, and flower)	1. Alpha-amylase and alpha- glucosidase colorimetric assays 2. The DPPH free radicals scavenging activity		% inhibition and EC50 EC50	Perlakuan (ekstrak kulit rambutan) > kontrol Perlakuan (ekstrak kulit rambutan) > kontrol

15.	Palanisamy et al, 2011 (b)	In vitro study	<ol style="list-style-type: none"> 1. Without control 2. Vitamin C and Emblica™ (a commercial anti-oxidant with very low pro-oxidant activity) 3. Acarbose 3.5 mg/ml 4. Acarbose 12 lg/ml 5. Quercetin 6. Green tea 	Geraniin dan Ekstrak etanol kulit rambutan	<ol style="list-style-type: none"> 1. Galvinoxyl and ABTS assay 2. Pro-oxidant assay 3. Alpha glucosidase inhibitory activity 4. Alpha-amylase inhibitory activity 5. Aldose reductase (AR) inhibitory activity 6. Advanced glycation end products (AGE) formation inhibitory activity 		<ol style="list-style-type: none"> 1. IC50 2. Pro-oxidant assay 3. IC50 4. IC50 5. IC50 6. IC50 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Geraniin has similar anti-oxidant activity in both the assays studied. 2. Perlakuan < kontrol 3. Perlakuan > kontrol 4. Perlakuan > kontrol 5. Geraniin > 40x dari kontrol Ekstrak > 15x kontrol 6. Perlakuan > kontrol
16	Thitilertdecha & Rakhariyatam, 2011	In vitro study (comparative study)	Seed, peel and pulp of Rambutan extract	Seed, peel and pulp of Rambutan extract	DPPH scavenger test		IC50	Peel > seed and pulp

17.	Soeng et al, 2015	In vitro study	Rambutan peel extract (methanol extract)	1. DPPH scavenger test 2. Superoxide Dismutase (SOD) test 3. α -glucosidase inhibitor test	IC50 IC50 IC50	IC50 rendah Fraksinasi air > ekstrak High α -glucosidase inhibitor activity
-----	-------------------	----------------	--	---	----------------------	--

mencegah poliol (*aldol reductase inhibition*) dan pembentukan hasil akhir dari glikasi lanjut dibandingkan dengan *quercetin*, dan teh hijau, sebagai kontrol positif. Penelitian lainnya yang sejenis dengan cara menilai kemampuan dari ekstrak kulit rambutan (*Nephelium lappaceum*) dalam menghambat enzim alfa-glucosidase dan alfa-amylase jika dibandingkan dengan akarbose menunjukkan potensi ekstrak tersebut sebagai antihiperглиkemia (Palanisamy et al, 2011a; Palanisamy et al, 2011b; Manaharan et al, 2012; Thinkratok et al, 2014; Soeng et al, 2015). Sehingga *geraniin* kemudian dinyatakan sebagai kandidat ideal untuk manajemen penatalaksanaan hiperглиkemia pada individu yang mengidap diabetes melitus (Palanisamy, 2011).

Namun di kemudian hari dapat dikembangkan potensi yang berasal dari *geraniin* ekstrak kulit rambutan (*Nephelium lappaceum*) pada diabetes melitus tipe 2 melalui mekanisme lainnya, salah satunya melalui mekanisme inhibitor DPP-4. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor memperbaiki kondisi hiperглиkemia dengan cara menstabilkan kadar postprandial glukosa darah dengan cara meningkatkan kadar GLP-1 dan GIP pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 dan telah disetujui dan direkomendasikan sebagai target untuk pengobatan diabetes melitus tipe 2 (Bak et al, 2011). Menghambat enzim DPP-IV adalah pilihan terapi alternatif, dimana hambatan pada enzim tersebut akan menghasilkan peningkatan kadar sirkulasi biologis aktif GLP-1. DPP-IV inhibitor secara *oral* berbeda dengan inkretin mimetik. Selain itu, DPP-IV inhibitor menghambat degradasi GIP, dan peptide lainnya yang berpotensi terlibat dalam pengaturan homeostatis glukosa. DPP-IV inhibitor dapat menginduksi sekresi insulin, menurunkan glukosa darah, menurunkan kadar HbA1c, mengurangi apoptosis dan meningkatkan proliferasi sel beta (Liu et al, 2014).

SIMPULAN

Pada kulit rambutan (*N. lappaceum*) *geraniin* merupakan senyawa fenolik utama yang memiliki kemampuan potensial sebagai antioksidan dan antihiperглиkemik melalui hambatan terhadap alfa-glucosidase dan alfa-amylase, mencegah poliol (*aldol reductase inhibition*) dan pembentukan hasil akhir dari glikasi lanjut (AGEs). Terdapat korelasi sangat kuat antara kemampuan sebagai antioksidan dengan kemampuan dalam menghambat alfa-glucosidase dan alfa-amylase, sehingga *geraniin* dan juga ekstrak kulit rambutan (*N. lappaceum*) dinyatakan sebagai kandidat ideal untuk manajemen hiperглиkemia pada individu diabetes.

SARAN

Pemanfaatan lebih luas kulit rambutan (*Nephelium lappaceum*) sebagai solusi terapi bagi pasien DM tipe 2.

Uji lebih lanjut aktifitas *geraniin* sebagai terapi DM tipe 2, dari berbagai mekanisme salah satunya sebagai inhibitor DPP-4 untuk mendapatkan *evidence based medicine* (EBM) sehingga penggunaan *geraniin* dapat semakin memberikan manfaat.

Pengidentifikasian dosis yang aman dan tepat dari penggunaan *geraniin* ekstrak kulit rambutan bagi pasien DM tipe 2.

KEPUSTAKAAN

- Abdul-Ghani, M.A., & DeFronzo R.A. 2010. Review Article Pathogenesis of Insulin Resistance in Skeletal Muscle. Hindawi Publishing Corporation Journal of Biomedicine and Biotechnology. 1-19.
- Bak E-J., Park H-G., Lee C-H., Lee T-I., Woo G-H.,

- Na Y-H., et al. 2011. Effects of novel chalcone derivatives on β -glucosidase, dipeptidyl peptidase-4, and adipocyte differentiation in vitro. *BMB reports*. 44(6):410-414.
- Bhat, R.S., & Al-daihan, S. 2014. Antimicrobial Activity of Litchi chinensis and Nephelium lappaceum Aqueous Seed Extracts Against Some Pathogenic Bacterial Strains. *Journal of King Saud University-Science*; 26: p. 79-82.
- Cerf, M.E. 2013. Review Article: Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Frontiers in Endocrinology*. [Internet]. 2013 [cited 2015 Jun 28];4. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2013.00037/abstract>.
- Diabetes UK Care. 2014. <http://www.diabetes.org.uk/Documents/About%20Us/Statistics/Diabetes-key-stats-guidelines-April2014.pdf>.
- Halliwell, B., & Gutteridge, J.M.C. 1995. The definition and measurement of antioxidants in biological systems. *Free Radical Biol. Med.* 1995, 18, 125-126.
- Hatano, T. 2012. Herbal Drugs in Traditional Japanese Medicine. *Alternative Medicine*, Prof. Hiroshi Sakagami (Ed.), InTech.
- International Diabetes Federation. 2013. Diabetes atlas, sixth edition: www.idf.org/diabetesatlas.
- Ito, H., Iguchi, A., & Hatano, T. 2008. Identification of urinary and intestinal bacterial metabolites of ellagitannin geraniin in rats, *J. Agric. Food Chem.* 56:393-400.
- Jassim, S.A.A., & Naji, M.A. 2003. Novel antiviral agents: a medicinal plant perspective, *J. Appl. Microbiol.* 95: 412-427.
- Kaku, K. 2010. Research and Reviews: Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy. *JMAJ.* 53(1):41-46
- Khonkarn, R., Okonogi, S., Ampasavate, C., & Anuchapreeda, S. 2010. Investigation of Fruit Peel Extract as Source for Compounds With Antioxidant and Antiproliferative Activities Against Human Cell Lines. *Food and Chemical Toxicology.* 48: 2122-2129.
- Lin, S.I., Wang, C.C., Lu, Y.L., Wu, W.C., & Hou, W.C. 2008. Antioxidant, antisemicarbazide-sensitive amine oxidase, and anti-hypertensive activities of geraniin isolated from *Phyllanthus urinaria*, *Food Chem. Toxicol.* 46: 2485-2492.
- Ling, L.T., Radhakrishnan, A.K., Subramaniam, T., Cheng, H.M., & Palanisamy, U.D. 2010a. Assessment of Antioxidant Capacity and Cytotoxicity of Selected Malaysian Plants. *Molecules.* 15: 2135-2151.
- Ling, L.T., Palanisamy, U.D., & Cheng, H.M. 2010b. Prooxidant/ Antioxidant Ratio (ProAntidex) as A Better Index of Net Free Radical Scavenging Potential. *Molecules.* 15: 7884-7892.
- Ling, L.T., Saito, Y., Palanisamy, U.D., Cheng, H.M., & Noguchi, N. 2012. Cytoprotective Effects of Geraniin Against Peroxynitrite- and Peroxyl Radical- Induced Cell Death Via Free Radical Scavenging Activity. *Food Chemistry.* 132: p. 1899-1907.
- Liu, J., Huan, Y., Li, C., Liu, M., & Shen, Z. 2014. Establishment of a selective evaluation method for DPP4 inhibitors based on recombinant human DPP8 and DPP9 proteins. *Acta Pharmaceutica Sinica B.* 4(2):135-140.
- Manaharan, T., Palanisamy, U.D., & Ming, C.H. 2012. Tropical Plant Extracts as Potential antihyperglycemic Agents. *Molecule*; 17: p. 5915-5923.
- Menzel, C.M. 2003. Fruits of tropical climates, fruits of the sapindaceae, in: B. Caballero, P. Finglas, L. Trugo (Eds.), *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*, Second ed., Elsevier Science Ltd., Oxford, p. 2786-2790.
- Mitchell, R., Kumar, V., Fausto, N., Abbas, A.K., & Aster, J. 2008. *Pocket Companion to Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Copyright by Elsevier (Singapore).
- Muhtadi, M., Primarianti, A.U., & Sujono, T.A. 2015. Antidiabetic Activity of Durian (*Durio zibethinus* Murr.) and Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) Fruit Peels in Alloxan Diabetic Rats. *Procedia Food Science.* 3: 255-261.
- Muhtadi, M., Haryoto, H., Sujono, T.A., & Suhendi, A. 2016. Antidiabetic and Antihypercholesterolemia Activities of Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) and Durian (*Durio zibethinus* Murr.) Fruit Peel Extracts. *Journal of Applied Pharmaceutical Science.* 6 (04): 190-194.
- National Institutes of Health Publication. 2014. www.diabetes.niddk.nih.gov. Sukandar, E.Y., Andrajati, R., Sigit, J.I., Adnyana, I.K., Setiadi, A.A.P., Kusnandar. 2009. *ISO Farmakoterapi*. PT. ISFI, Jakarta Barat.
- Nakanishi, Y., Okuda, T., & Abe, H. 1999. Effects of geraniin on the liver in rats III. Correlation between lipid accumulations and liver damage in CC14-treated rats, *Nat. Med.* 53: 22-26.

- Nethaji, R., Thooyavan, G., Mullai, N.K., & Ashok, K. 2015. Phytochemical Profiling, Antioxidant and Antimicrobial Activity of Methanol Extract in Rambutan Fruit (*Nephelium lappaceum*) Epicarp Against The Human Patogen. *International Journal of Current Innovation Research*. 1 (9): 201-206.
- Olokoba, A.B., Obateru, O.A., & Olokoba, L.B. 2012. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends. *Oman Med J*. 27(4):269-273.
- Palanisamy, U.D., Ming, C.H., Masilamani, T., Subramaniam, T., Teng, L.L., & Radhakrishnan, A. 2008. Rind of the rambutan, *Nephelium lappaceum*, a potential source of natural antioxidants, *Food Chem*. 109: 54-63.
- Palanisamy, U.D., Manaharan, T., Teng, L.L., Radhakrishnan, A.K.C., Subramaniam, T., & Masilamani, T. 2011a. Rambutan Rind in The Management of Hyperglycemia. *Food Research International*; 44: p. 2278-2282.
- Palanisamy, U.D., Ling, L., Manaharan, T., & Appleton, D. 2011b. Rapid Isolation of Geraniin from *Nephelium lappaceum* Rind Waste and Its Anti-hyperglycemic Activity. *Food Chem*; 127: p. 21-27.
- Perera, A., Appleton, D., Ying, L.H., Elendran, S., & Palanisamy, U.D. 2012. Large Scale Purification of Geraniin From *Nephelium lappaceum* Rind Waste Using Reverse-Phase Chromatography. *Separation and Purification Technology*: 98: p. 145-149.
- Pusat Data & Informasi Persatuan Rumah Sakit Seluruh Indonesia. 2011. RI Ranking Keempat Jumlah Penderita Diabetes Terbanyak Dunia. www.pdpersi.co.id.
- Sabu, M.C., Smitha, K., & Ramadasan, K. 2002. Antidiabetic Activity of Green Tea Polyphenols and Their Role In Reducing Oxidative Stress In Experimental Diabetes. *Journal of Ethnopharmacol*. 83: 109-116.
- Samuagam, L., Sia, C.M., Akowuah, G.A., Okechukwu, P.N., & Yim, H.P. 2015. In Vivo Antioxidant Potentials of Rambutan, Mangosteen and Langsat Peel Extract and Effects on Liver Enzymes in Experimental Rats. *Food Science Biotechnol*. 24:191.
- Setiawan, B., & Suhartono, E. 2005. Stres Oksidatif dan Peran Antioksidan pada Diabetes Melitus. *Majalah Kedokteran Indonesia*. 55 (2): 86-89.
- Soeng, S., Evacuasiyany, E., Widowati, W., & Fauziah, N. 2015. Antioxidant and Hypoglycemic Activities of Extract and Fractions of Rambutan Seeds (*Nephelium lappaceum* L.). *Bio-medical Engineering*. 1(1): 13-17.
- Sun, L., Zang, H., & Yongliang, Z. 2012. Preparation of Free, Soluble Conjugate, and Insoluble-Bound Phenolic Compounds from Peels of Rambutan (*Nephelium lappaceum*) and Evaluation of Antioxidant Activities in vitro. *Journal of Food Science*. 77(2): 198-204.
- Thinkratok, a., Supkamonseni, N., & Srisawat, R. 2014. Inhibitory Potential of The Rambutan Rind Extract and Tannin Against Alpha-Amylase and Alpha-Gucosidase Activities in vitro. *International Conference on Food, Biological and Medical Science*.
- Thitilertdecha, N., Teerawutgulrag, A., & Rakariyatham, N. 2008. Antioxidant and Antibacterial Activities of *Nephelium lappaceum* L. Extracts. *LWT-Food Science and Technology*; 41: p. 2029-2035.
- Thitilertdecha, N., Teerawutgulrag, A., Kilburn, J.D., & Rajakariyatham, N. 2010. Identification of major phenolic compounds from *Nephelium lappaceum* L. and their antioxidant activities, *Molecules*. 15:1453-1465.
- Thitilertdecha, N., & Rakariyatham, M. 2011. Phenolic Content and Free Radical Scavenging Activities in Rambutan during Fruit Maturation. *Scientia Horticulturae*; 129: p. 247-252.
- Ueno, Y., Kizaki, M., Nakagiri, R., Kamiya, T., Sumi, H., & Osawa, T. 2002. Dietary glutathione protects rats from diabetic nephropathy and neuropathy. *Journal of Nutrition*. 132: 897-900.
- World Health Organization. "About Diabetes. http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/. Diakses pada tanggal 14 Juni 2015.
- Wongnoppavich, A., Jaijoi, K., & Sireeratawong, S. 2009. Triphala: the Thai traditional formulation for cancer treatment, *Songklanakarin J. Sci. Technol*. 31:139-149.
- Yang, C.M., Cheng, H.Y., Lin, T.C., Chiang, L.C., & Lin, C.C. 2007. The in vitro activity of geraniin and 1,3,4,6-tetra-O-galloyl-b-D-glucose isolated from *Phyllanthus urinaria* against herpes simplex virus type 1 and type 2 infection, *J. Ethnopharmacol*. 110 (2007) 555-558.
- Wahyuni, E. 2011. Pengaruh Pemberian Folat Terhadap Kadar Homosistein Serum dan Malondialdehid Plasma Studi Eksperimental

pada Tikus Sprague Dawley yang Diinduksi Streptozotocin. <http://eprints.undip.ac.id/29184/>. diakses pada tanggal 25 April 2014

Widowati, W., Maesaroh, Fauziah, N., Erawijantari, P.P., & Sandra, F. 2015. Free Radical Scavenging and α -glucosidase Inhibitory Activities of Rambutan (*Nephelium lappaceu* L.) Peel Extract. *The Indonesian Biomedical Journal*. 7 (3): 157-162.

World Health Organization. "About Diabetes. http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/. Diakses pada tanggal 14 Juni 2015.