

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 ANTI-OXIDANT ACTIVITY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Desie Dwi Wisudanti
Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Jl. Kalimantan No. 37, Kampus Tegalboto, Jember, 68121
Email Korespondensi: desie.fk@unej.ac.id

Abstrak

Diabetes melitus adalah suatu gangguan pada metabolisme karbohidrat, lipid dan protein, yang ditandai dengan adanya hiperglikemia. Prevalensinya di dunia semakin meningkat, khususnya DM tipe 2, menyebabkan peningkatan insiden kesakitan dan kematian di seluruh dunia akibat komplikasi hiperglikemia. Hiperglikemia merangsang pelepasan superoksida (O_2^-) 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 *database Cochrane Library*, *Google Scholar*, *Medline* dan *PubMed*, dari 2006 sampai 2016 dan diperoleh 17 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi. Pada kulit rambutan (*N. lappaceum*), *geraniin* merupakan senyawa fenolik utama yang memiliki kemampuan potensial sebagai antioksidan dan antihyperglykemik melalui hambatan terhadap α -glucosidase dan α -amylase, mencegah polioliol (*aldol reductase inhibition*) dan mencegah pembentukan *advanced glycosilation product* (AGEs). Terdapat korelasi sangat kuat antara kemampuan sebagai antioksidan dengan kemampuan dalam menghambat α -glucosidase dan α -amylase, sehingga *geraniin* dari ekstrak kulit rambutan (*Nephelium lappaceum*) dinyatakan sebagai kandidat ideal untuk manajemen hiperglikemia pada individu dengan diabetes.

Kata kunci: antioksidan, diabetes, *geraniin*, hiperglikemia, rambutan

Abstract

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 (O_2^-) 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 therapeutic 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 ype 2 diabetes melitus. We searched Cochrane Library databases, Google Scholar, Medline and PubMed, from 2006 to 2016, to assess the effect of rambutan peel extract for type 2 diabetes melitus.

We obtained 17 articles in accordance with the inclusion criteria. In the peel of rambutan (*N. lappaceum*), geraniin is the main phenolic compounds that have the potential ability as an antioxidant and antihyperglycemic through inhibition of α -glucosidase and α -amylase, preventing the polyol (aldol reductase inhibition) and prevents the formation of advanced glycosylation products (AGEs). There is a very strong correlation between the ability as an antioxidant with the ability to inhibit α -glucosidase and α -amylase, so geraniin of rambutan peel extract (*Nephelium lappaceum*) expressed as the ideal candidate for the management of hyperglycemia in individuals with diabetes.

Key words: antioxidant, diabetes, geraniin, hyperglycemia, rambutan

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 (DM) terbagi menjadi 2 tipe utama, yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2. Diabetes melitus (DM) 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 persen untuk daerah urban dan 7,2 persen 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 (DM) menyebabkan peningkatan insiden kesakitan dan kematian di seluruh dunia akibat komplikasi hiperglikemia. Hiperglikemia merangsang pelepasan superoksida (O_2^-) di tingkat mitokondria yang merupakan pemicu awal timbulnya stres oksidatif pada penderita DM tipe 2. Komplikasi hiperglikemia jangka panjang berhubungan dengan risiko trombosis, 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 (*N. lappaceum*) (Perera *et al*, 2012).

Ekstrak kulit *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), antihyperglycemia dan anti infeksi (Bhat and Al-daihan, 2014). Oleh karena itu, maka diperlukan studi lebih lanjut untuk memahami mekanisme molekuler *geraniin* dari ekstrak kulit rambutan (*N. 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 (*N. lappaceum*) sebagai salah satu modalitas terapi pasien DM tipe 2 melalui aktivitasnya sebagai

antioksidan, sehingga dapat menurunkan komplikasi hiperglikemia 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 *database 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*”, “*antioxidant rambutan*”. Artikel *fulltext* dan abstrak direview untuk memilih studi yang sesuai dengan kriteria. Kriteria inklusi dalam kajian ini adalah *geraniin* rambutan sebagai antihyperglykemik, 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 antihyperglykemia sebanyak 6 artikel dan 2 artikel membuktikan efek ekstrak kulit rambutan sebagai antihyperglykemia.

Hasil

Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia 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/*Fasting Plasma Glucose* (FPG) ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL) ataupun dengan tes toleransi glukosa oral (TTGO), dua jam setelah dosis oral glukosa plasma dengan kadar ≥ 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- β (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)

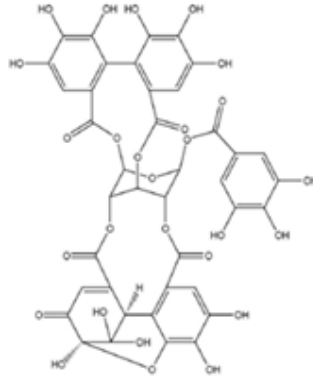
Pada individual yang mengalami resisten insulin terjadi gangguan pada kadar IRS-1 yang menyebabkan menurunnya transpor glukosa/ fosforilasi/ metabolisme dan gangguan aktivasi sintase nitrit oksida dan fungsi endotel. Meningkatnya intramioselular lemak dan jumlah metabolit asam lemak dan disfungsi mitokondrial juga terdapat pada otot skeletal pada individu dengan resistensi insulin (Abdul-Ghani dan DeFronzo, 2010). Disfungsi sel- β bermanifestasi sebagai sekresi insulin yang tidak cukup dalam menghadapi resistensi insulin dan hiperglikemia. Disfungsi sel- β 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- β , 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 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 akan 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).



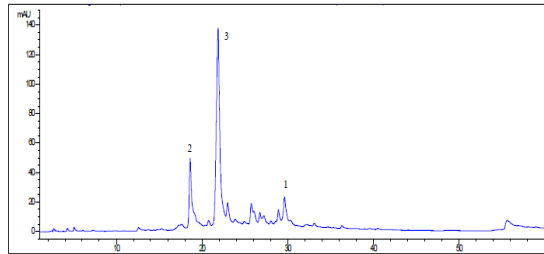
Gambar 1. Struktur kimia *Geraniin*
Sumber: Ling *et al.*, 2011

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 (Thitilertdech *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 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 antihiperlikemik 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 elagitanin 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

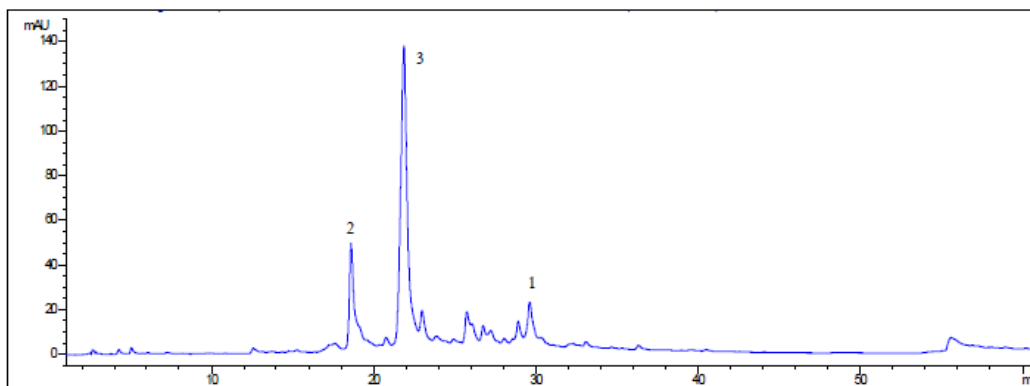
besar komponen bioaktif dengan waktu ekstraksi yang pendek, didapatkan hasil bahwa dalam kulit rambutan terutama berisi senyawa fenolik dibandingkan dengan total antosianin dan flavonoid (Maran *et al.*, 2013). Aktivitas *free radical scavenging* pada ekstrak kulit rambutan (*N. lappaceum*) berhubungan dengan komponen fenoliknya (Thitilertdecha *et al.*, 2011), tiga komponen fenolik utama yaitu *geraniin*, *corilagin* dan *ellagic acid* (Gambar 3). *Geraniin*, 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).



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

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

Langkah 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*, *elaecarpusin* dan senyawa pengotor lainnya. Akan tetapi, jumlah *geraniin* yang didapatkan lebih rendah dengan kristalisasi (Perera, 2012).



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

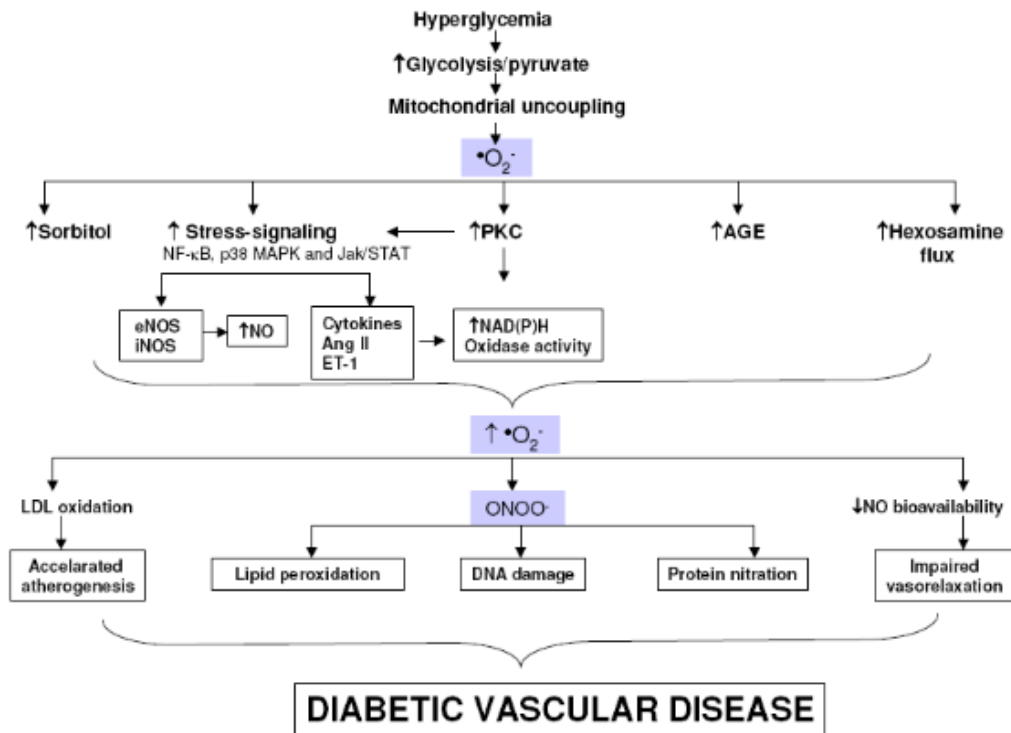
Penelitian yang dilakukan oleh Thinkratok *et al.*, 2013, pada tikus wistar jantan, bertujuan untuk menilai keamanan dan toksisitas ekstrak kulit rambutan. Toksisitas akut dievaluasi dengan memberikan dosis tunggal pada tikus (1000, 2000, 3000, 4000, 5000 mg/kg) dan toksisitas subkronik diobservasi pada tikus yang diberikan per oral dengan ekstrak kulit rambutan (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 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 β 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 β pankreas dapat dicegah dan menjaga kandungan insulin didalamnya. 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 glycosilation 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).



Gambar 3. Proses hiperglikemia pada DM dan komplikasinya.
(Sumber : Wahyuni, 2011)

Sumber penyebab stres oksidatif pada penderita DM dapat melalui jalur nonenzimatis, enzimatis dan jalur mitokondria. Sumber enzimatis dari stres oksidatif berasal dari enzimatis 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 O_2^- . 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 stres oksidatif pada patogenesis DM diduga bukan hanya akibat generasi radikal bebas oksigen tetapi juga 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 lipid melainkan juga komponen penyusun sel lainnya seperti protein, lipoprotein maupun DNA (Wahyuni, 2011).

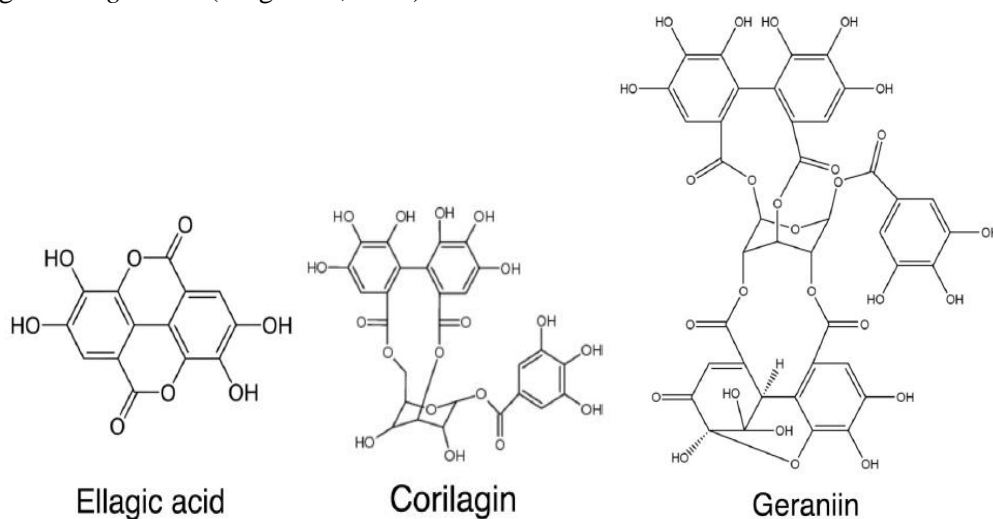
Efek Geraniin sebagai Antioksidan

Antioksidan adalah zat yang melindungi bahan kimia lainnya di dalam tubuh dari 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 memiliki fenolik total yang tinggi dan kapasitas antioksidan yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan antioksidan alami lainnya yang telah kita kenal sebelumnya seperti vitamin C, *α-tocopherol*, biji anggur dan teh hijau (Palanisamy *et al.*, 2008. Ling *et al.*, 2010b). Ekstrak etanol kulit rambutan 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 14 ekstrak tanaman, salah satunya adalah *N. lappaceum*. Salah satu pendekatan terapi menurunkan hiperglikemia *post prandial* pada diabetes adalah dengan cara memperlambat absorpsi glukosa melalui hambatan terhadap enzim penghidrolisis karbohidrat yaitu α -glucosidase dan α -amylase, pada saluran pencernaan. Pada penelitian tersebut selain meneliti kemampuan antioksidan (DPPH radical scavenging activity), aktivitas antihiperglikemik (α -glucosidase dan α -amylase inhibitor) dan total fenolik yang terkandung dalam ekstrak, juga menilai korelasi antara kemampuan sebagai antioksidan dan aktivitasnya sebagai antihiperglikemik melalui hambatan terhadap α -glucosidase dan α -amylase. Menariknya, 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, *N. lappaceum* memiliki aktivitas inhibitor α -glucosidase dan α -amylase tertinggi setelah *Peltophorum pterocarpum*. *Peltophorum pterocarpum* (daun, kulit dan bunganya), *Nephelium lappaceum* (kulit dan daunnya) dan *Syzygium aqueum* (daunnya) menunjukkan kemampuan menonjol sebagai antioksidan dan inhibitor α -glucosidase dan α -amylase lebih baik dibanding *Garcinia mangostana* (kulitnya), sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut secara *in vivo* (Manaharan *et al.*, 2012). Terdapat korelasi sangat kuat antara kemampuan ekstrak-ekstrak tersebut dalam menghambat α -glucosidase dengan kemampuannya sebagai antioksidan (0,9734) dan korelasi sangat kuat antara kemampuan ekstrak-ekstrak tersebut sebagai inhibitor α -glucosidase dengan kemampuannya sebagai antioksidan (0,9469) (Manaharan *et al.*, 2012).

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-morpholinostydomine* (SIN-1) dan *peroxyl radical generator 2,2'-azobis (2-amidinopropane) dihydrochloride* (AAPH). Geraniin menunjukkan aktivitas antioksidan poten melawan ROS seperti *nitric oxide* (NO), *superoxide anion* (O_2^-) 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 *N. lappaceum* juga memiliki efikasi paling tinggi sebagai antioksidan. Sedangkan corilagin, juga memiliki grup *galloyl* menunjukkan aktivitas antioksidan lebih poten dibandingkan *ellagic acid* (Ling *et al.*, 2011).



Gambar 4. Struktur kimia senyawa utama pada kulit *N. lappaceum*

(Sumber: Ling *et al.*, 2011)

Pada tahun 2011, Palanisamy *et al.* melaporkan 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* (O_2^-) 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 (α -*glucosidase* dan α -*amylase*) melebihi akarbose (*carbohydrate hydrolysis inhibitor*) sebagai kontrol positif. *Geraniin* lebih efektif mencegah poliol (*aldol reductase inhibition*) dan pembentukan hasil akhir dari glikasi lanjut dibandingkan *quercetin* dan teh hijau, sebagai kontrol positif. Penelitian lainnya yang sejenis dengan menilai kemampuan ekstrak kulit rambutan dalam menghambat enzim α -*glucosidase* dan α -*amylase* jika dibandingkan dengan akarbose menunjukkan potensi ekstrak tersebut sebagai antihiperlikemia (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 hiperlikemia pada individu diabetes (Palanisamy, 2011).

Namun, di kemudian hari dapat dikembangkan potensi *geraniin* ekstrak kulit rambutan pada DM tipe 2 melalui mekanisme lainnya, salah satunya melalui inhibitor DPP-4. *Dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4) inhibitor memperbaiki kondisi hiperlikemik dengan menstabilkan kadar *postprandial* glukosa darah dengan meningkatkan kadar GLP-1 dan GIP pada pasien dengan DM tipe 2 dan telah disetujui sebagai target untuk pengobatan DM tipe 2 (Bak *et al.*, 2011). Menghambat enzim DPP-IV adalah pilihan terapi alternatif, dimana hambatan pada enzim ini 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 mengatur homeostatis glukosa. DPP-IV inhibitor dapat menginduksi sekresi insulin, menurunkan glukosa darah, menurunkan kadar HbA1c, mengurangi apoptosis dan meningkatkan proliferasi sel- β (Liu *et al.*, 2014)

Kesimpulan

Pada kulit rambutan (*N. lappaceum*), *geraniin* merupakan senyawa fenolik utama yang memiliki kemampuan potensial sebagai antioksidan dan antihiperlikemik melalui hambatan terhadap α -*glucosidase* dan α -*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 α -*glucosidase* dan α -*amylase*, sehingga *geraniin* dan juga ekstrak kulit rambutan (*N. lappaceum*) dinyatakan sebagai kandidat ideal untuk manajemen hiperlikemia pada individu diabetes.

Saran

1. Pemanfaatan lebih luas kulit rambutan (*Nephelium lappaceum*) sebagai solusi terapi bagi pasien DM tipe 2.
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.
3. Pengidentifikasian dosis yang aman dan tepat dari penggunaan *geraniin* ekstrak kulit rambutan bagi pasien DM tipe 2.

No.	Penulis, th	Perlakuan	Kontrol	Sampel (n)	Metode	Random	Hasil	
							Yang diukur	Temuan
1.	Ling <i>et al.</i> , 2010 (a)	In vitro study	grape seed extract	<i>N. lappaceum peel extracts</i>	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 <i>et al.</i> , 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 IC50	Perlakuan > Vc Perlakuan > BHT Perlakuan > Vc Perlakuan < BHT Perlakuan < Vc
3.	Ling <i>et al.</i> , 2010 (b)	In vitro study	I. Commercial antioxidant on the market	<i>N. lappaceum peel extracts</i>	Scavenging activity on DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) free radicals		IC50	Perlakuan > kontrol

			<p>extracted from <i>Phyllanthus emblica</i></p> <ol style="list-style-type: none"> L-ascorbic acid (vitamin C) Green tea Grape seed 					
4.	Palanisamy <i>et al.</i> , 2011 (a)	In vitro study	Acarbose	Rambutan peel extract	<ol style="list-style-type: none"> The carbohydrate hydrolyzing enzymes Alpha glucosidase and alpha amylase inhibition advanced glycation end-products (AGE) inhibition 		IC50	Perlakuan > kontrol
5.	Muhtadi <i>et al.</i> , 2015	ethnaolic extract of rambutan peel in variant concentration	Tikus diabetes diberi glibenklamid	40 Male albino rats of Wistar strain	<i>True experimental with pre and post test</i>	ya	Kadar glukosa darah	<ol style="list-style-type: none"> Rambutan <i>peel extract</i> menurunkan kadar glukosa darah pada semua konsentrasi Rambutan > kontrol
6.	Samuagam <i>et al.</i> , 2015	peel extracts of rambutan (<i>Nephelium lappaceum</i>), mangosteen (<i>Garcinia mangostana</i>),	Ada	Blood and liver from rats experimental	Comparative study, true experimental	ya	<ol style="list-style-type: none"> Blood enzyme marker levels superoxide dismutase, glutathione reductase, catalase, and lipid 	<p>Perlakuan>kontrol</p> <p>Perlakuan > kontrol, rambutan > ekstrak lainnya</p>

		and <i>langsar</i> (<i>Lansium domesticum</i>)					peroxidation levels	
7.	Thinkratok <i>et al.</i> , 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 <i>et al.</i> , 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 <i>et al.</i> , 2015	In vitro study	Ascorbic acid	Rambutan peel extract	DPPH		IC50	Perlakuan > kontrol
10.	Palanisamy <i>et al.</i> , 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.	Thitilertdechha <i>et al.</i> , 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 <i>et al.</i> , 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		1. Trolox equivalent antioxidant capacity (TEAC) value. 2. Equivalent	Perlakuan = BHT > Vitamin E Perlakuan > BHT

					(based on the reduction of the ferric ion)		capacity (EC)	dan Vitamin E
13.	Suhendi <i>et al.</i> , 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 <i>et al.</i> , 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 <i>et al.</i> , 2011 (b)	In vitro study	1. Without control 2. Vitamin C and Emblica™ (a commercial anti-oxidant with very low pro-oxidant activity) 3. Acarbose 3.5	Geraniin dan Ekstrak etanol kulit rambutan	1. Galvinoxyl and ABTS assay 2. Pro-oxidant assay 3. Alpha		1. IC50 2. Pro-oxidant assay 3. IC50	1. Geraniin has similar anti-oxidant activity in both the assays studied. 2. Perlakuan < kontrol 3. Perlakuan >

			mg/ml 4. Acarbose 12 lg/ml 5. Quercetin 6. Green tea		glucosidase inhibitory activity 4. Alpha-amylase inhibitory activity 5. Aldose reductase (AR) inhibitory activity 6. Advanced glycation end products (AGE) formation inhibitory Activity		4. IC50 5. IC50 6. IC50	kontrol 4. Perlakuan > kontrol 5. Geraniin > 40x dari kontrol Ekstrak > 15x kontrol 6. Perlakuan > kontrol
16	Thitilertdecha and Rakhariyat am., 2011	In vitro study (comparative study)	Seed, peel and pulp of Rambutan extract	Seed, peel and pulp of Rambutan extract	<i>DPPH scavenger test</i>		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

Daftar Pustaka

- Abdul-Ghani, M.A., dan 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 α -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, Marlon 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. 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, Kohei. 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., Primianti, A.U., Sujono, T.A. 2015. Antidiabetic Activity of Durian (*Durio zibethinus* Murr.) and Rambutan (*Nepelium 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 (*Nepelium 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 Nilla, K., Ashok, K. 2015. Phytochemical Profiling, Antioxidant and Antimicrobial Activity of Methanol Extract in Rambutan Fruit (*Nepelium 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, *Nepelium 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 *Nepelium 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 Langsung Peel Extract and Effects on Liver Enzymes in Experimental Rats. Food Science Biotechnol. 24:191
- Setiawan, B. and Suhartono, E. 2005. Stres Oksidatif dan Peran Antioksidan pada Diabetes Melitus. Majalah Kedokteran Indonesia. 55 (2): 86-89
- Soeng, S., Evacuasiy, E., Widowati, W., Fauziah, N. 2015. Antioxidant and Hypoglycemic Activities of Extract and Fractions of Rambutan Seeds (*Nephelium lappaceum* L.). Biomedical 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-Glucosidase 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, *Songklanakar 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-β-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 γ/β -glucosidase Inhibitory Activities of Rambutan (*Nephelium lappcaeu 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.