



Research article

Pengaruh Ekstrak Kulit Batang *Rhizophora apiculata* terhadap Kadar Glukosa Darah *Rattus norvegicus* yang Diinduksi Deksametason

ARLISA NABILA LARASATI¹, FITRI HANDAJANI², SAPTONO PUTRO³, INTAN KOMALASARI⁴

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah Surabaya

²Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah Surabaya

³Departemen Kesehatan Kelautan dan Hiperbarik, Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah Surabaya

⁴Departemen Ilmu Penyakit Jantung, Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah Surabaya

Alamat e-mail penulis korespondensi: fitrihandajanidr@gmail.com

Abstract

Dexamethasone is a glucocorticoid that may induce oxidative stress and hyperglycemia when used at high doses or for prolonged periods. *Rhizophora apiculata* stem bark contains phenolic compounds, flavonoids, tannins, and saponins that may contribute to antioxidant and antidiabetic activity. This study aimed to evaluate the effect of ethanol extract of *Rhizophora apiculata* stem bark on blood glucose levels in dexamethasone-induced male *Rattus norvegicus*. This post-test-only control-group laboratory experiment used 32 Wistar male rats, divided into four groups (n = 8 each): negative control (G-), dexamethasone-induced positive control (G+), prophylaxis group (GP), and treatment group (GT). GP received the extract before and during dexamethasone induction, whereas GT received the extract during dexamethasone induction. Blood glucose was measured on day 22 using the *GOD-PAP* method. The mean blood glucose levels were 146.5 mg/dL in G-, 213.375 mg/dL in G+, 185.875 mg/dL in GP, and 244.375 mg/dL in GT. One-way ANOVA showed a significant difference among groups ($p = 0.015$). Post hoc LSD analysis showed significant differences between G- and G+ ($p = 0.028$) and between G- and GT ($p = 0.002$), while G+ did not differ significantly from GP or GT. Dexamethasone induction was associated with increased blood glucose levels. Ethanol extract of *Rhizophora apiculata* stem bark at 56 mg/kg BW/day did not significantly reduce blood glucose levels in dexamethasone-induced rats.

Keywords: dexamethasone, *Rhizophora apiculata*, *Rattus norvegicus*, blood glucose, hyperglycemia

Abstrak

Deksametason merupakan glukokortikoid yang dapat menimbulkan stres oksidatif dan hiperglikemia bila digunakan dalam dosis tinggi atau jangka panjang. Kulit batang *Rhizophora apiculata* mengandung senyawa fenolik, flavonoid, tanin, dan saponin yang berpotensi mendukung aktivitas antioksidan dan antidiabetes. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi pengaruh ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap kadar glukosa darah *Rattus norvegicus* jantan yang diinduksi deksametason. Penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan post-test only control group design ini menggunakan 32 ekor tikus Wistar jantan yang dibagi menjadi empat kelompok (masing-masing $n = 8$), yaitu kontrol negatif (G-), kontrol positif yang diinduksi deksametason (G+), grup profilaksis (GP), dan grup terapi (GT). Kelompok GP diberi ekstrak sebelum dan selama induksi deksametason, sedangkan kelompok GT diberi ekstrak bersamaan dengan induksi deksametason. Kadar glukosa darah diperiksa pada hari ke-22 menggunakan metode *GOD-PAP*. Rerata kadar glukosa darah adalah G- = 146,5 mg/dL; G+ = 213,375 mg/dL; GP = 185,875 mg/dL; dan GT = 244,375 mg/dL. Uji *One-Way ANOVA* menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antarkelompok ($p = 0,015$). Uji lanjut *LSD* menunjukkan perbedaan bermakna antara G- dan G+ ($p = 0,028$) serta G- dan GT ($p = 0,002$), sedangkan G+ tidak berbeda bermakna dengan GP maupun GT. Induksi deksametason berhubungan dengan peningkatan kadar glukosa darah. Pemberian ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* dosis 56 mg/kgBB/hari sebagai profilaksis maupun terapi belum menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang bermakna pada tikus yang diinduksi deksametason.

Kata kunci: deksametason, *Rhizophora apiculata*, *Rattus norvegicus*, glukosa darah, hiperglikemia

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas tidak mampu memproduksi insulin yang cukup atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin secara efektif. Jumlah penyandang diabetes secara global meningkat dari sekitar 200 juta orang pada tahun 1990 menjadi 830 juta orang pada tahun 2022 (World Health Organization, 2024). Di Indonesia, International Diabetes Federation melaporkan sekitar 20,4 juta orang dewasa usia 20-79 tahun hidup dengan diabetes pada tahun 2024, dengan prevalensi 11,3% pada populasi dewasa (International Diabetes Federation, 2024). Jika tidak terkontrol, diabetes dapat menyebabkan komplikasi serius pada pembuluh darah, saraf, ginjal, mata, dan sistem kardiovaskular.

Peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia dapat meningkatkan pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS), sehingga memicu stres oksidatif yang berperan dalam kerusakan sel dan komplikasi diabetes (Pertiwi et al., 2021). Penatalaksanaan diabetes melitus

mencakup terapi nonfarmakologi, seperti aktivitas fisik dan pengaturan pola makan, serta terapi farmakologi berupa obat antidiabetes atau insulin. Namun, kepatuhan pengobatan, efek samping obat, dan biaya terapi masih menjadi kendala dalam pengendalian diabetes (Ramadhan, 2019).

Deksametason adalah kortikosteroid golongan glukokortikoid yang memiliki efek antiinflamasi kuat (Alves et al., 2019; Timmermans et al., 2019). Penggunaan deksametason dosis tinggi atau jangka panjang dapat menimbulkan efek metabolik seperti hipertensi, dislipidemia, dan hiperglikemia (Askar et al., 2022). Deksametason dapat menginduksi resistensi insulin melalui gangguan fungsi sel beta pankreas, penurunan kerja mediator insulin di jaringan perifer, serta peningkatan resistensi insulin pada hati, otot rangka, dan jaringan adiposa (Hassan-Danboyi et al., 2021).

Toksisitas deksametason juga berkaitan dengan peningkatan stres oksidatif. Sel beta pankreas memiliki kapasitas antioksidan yang relatif rendah sehingga rentan terhadap kerusakan akibat radikal bebas. Pada kondisi diabetes melitus tipe 2, kegagalan sel beta dalam mengkompensasi resistensi insulin dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah, penurunan massa sel beta, dan defisiensi insulin relatif (Handajani, 2021; Maharani et al., 2023).

Penggunaan tanaman herbal sebagai alternatif pendukung terapi diabetes semakin banyak diteliti karena beberapa tanaman mengandung senyawa antioksidan dan metabolit sekunder yang berpotensi memengaruhi metabolisme glukosa. Salah satu tanaman yang memiliki potensi tersebut adalah bakau minyak (*Rhizophora apiculata*), yang dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan dan antihiperglikemia (Ramadhan, 2019).

Rhizophora apiculata merupakan tanaman famili Rhizophoraceae yang tumbuh di zona intertidal dan tersebar di kawasan Indo-Pasifik Barat hingga Pasifik Atlantik Timur (Dat et al., 2021). Kulit batang *Rhizophora apiculata* mengandung metabolit sekunder seperti tanin, flavonoid, saponin, steroid, dan senyawa fenolik. Senyawa tersebut diduga berperan dalam aktivitas antioksidan melalui penangkapan radikal bebas dan perlindungan terhadap stres oksidatif, sehingga secara teoritis berpotensi mendukung pengendalian hiperglikemia (Selvaraj et al., 2016; Mustofa & Tarigan, 2023).

Berdasarkan penjelasan di atas, penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap

kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar yang diinduksi deksametason dosis tinggi.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan rancangan *post-test-only control group design* dan dilakukan di Laboratorium Biomolekuler dan Hiperbarik Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah. Penelitian dinyatakan laik etik dengan sertifikat uji etik No. I/084/UHT.KEPK.03/VIII/2024. Penentuan besar sampel mengacu pada rumus Steel & Torrie (1991), dengan kebutuhan 8 ekor tikus pada setiap kelompok. Dengan 4 kelompok penelitian, total sampel akhir yang digunakan dan dianalisis adalah 32 ekor tikus.

Bahan

Pembuatan Ekstrak Etanol Kulit Batang *Rhizophora apiculata*

Rhizophora apiculata diambil dari Pulau Madura, tepatnya di Pulau Sabuntan, Kecamatan Sapeken, Kabupaten Sumenep. Bagian batang dibersihkan dengan air, kemudian dipotong menjadi beberapa bagian. Kulit batang yang sudah dipotong dikeringkan dan digiling hingga menjadi serbuk simplisia. Selama enam jam pertama, serbuk simplisia kulit batang *Rhizophora apiculata* direndam dalam 1,5 liter pelarut etanol 95% sambil sesekali diaduk, kemudian didiamkan hingga 18 jam. Campuran disaring menggunakan kertas saring untuk memperoleh filtrat. Filtrat yang diperoleh diuapkan menggunakan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental (Alfa, 2019).

Persiapan Dosis Injeksi Deksametason

Pada penelitian ini, induksi deksametason diberikan sebesar 5 mg/kgBB/hari selama 7 hari. Massa tubuh *Rattus norvegicus* berkisar antara 150 g hingga 170 g, sehingga perhitungan dosis per ekor pada rentang 150-170 g/1000 g (1 kg BB) x 5 mg/kg BB menghasilkan dosis deksametason 0,75-0,85 mg/tikus/hari.

Pelaksanaan Penelitian

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar berjumlah 32 ekor digunakan dalam penelitian ini. Sebelum perlakuan dimulai, *Rattus norvegicus* menjalani masa adaptasi selama 7 hari. Tikus kemudian dibagi menjadi 4 kelompok,

masing-masing terdiri atas 8 ekor, dengan perlakuan sebagai berikut: (1) Grup kontrol negatif (G-): sejumlah 8 ekor *Rattus norvegicus* tanpa perlakuan lain. (2) Grup kontrol positif (G+): sejumlah 8 ekor *Rattus norvegicus* diinduksi deksametason secara subkutan dengan dosis 5 mg/kgBB/hari pada hari ke-15 sampai hari ke-21. (3) Grup profilaksis (GP): sejumlah 8 ekor *Rattus norvegicus* diberi ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* dosis 56 mg/kgBB/hari pada hari ke-8 sampai hari ke-14. Selanjutnya, pada hari ke-15 sampai hari ke-21, tikus diinduksi deksametason secara subkutan dengan dosis 5 mg/kgBB/hari bersamaan dengan lanjutan pemberian ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* dosis 56 mg/kgBB/hari. (4) Grup terapi (GT): sejumlah 8 ekor *Rattus norvegicus* diinduksi deksametason secara subkutan dengan dosis 5 mg/kgBB/hari pada hari ke-15 sampai hari ke-21 bersamaan dengan pemberian ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* dosis 56 mg/kgBB/hari.

Selanjutnya, dilakukan pengambilan sampel darah dan pemeriksaan kadar glukosa darah *Rattus norvegicus* jantan galur Wistar pada hari ke-22. Pemeriksaan kadar glukosa darah menggunakan metode *GOD-PAP*. Metode ini mengukur kadar glukosa dalam serum atau plasma melalui reaksi dengan glukosa oksidase. Prinsip metode ini adalah bahwa enzim *glucose oxidase* (GOD) mengoksidasi glukosa secara enzimatis untuk menghasilkan asam glukonik dan hidrogen peroksida. Fenol dan 4-aminoantipirin kemudian bereaksi dengan enzim peroksidase (POD) sebagai katalisator untuk menghasilkan quinoneimine. Pengukuran dilakukan secara fotometri, dengan intensitas warna yang sebanding dengan konsentrasi glukosa dalam serum sampel (Rascón-Careaga et al., 2021; Tarigan, 2022). Hasil data dianalisis menggunakan *software* SPSS.

Setelah sampel darah dan glukosa darah tikus diambil, hewan coba akan diterminasi. Tikus dimusnahkan secara etis menggunakan injeksi ketamine dengan dosis 20-40 mg/kgBB secara intramuskular. Hal ini dilakukan sesuai kaidah etik penelitian untuk meminimalkan rasa sakit. Proses terminasi hewan laboratorium secara manusiawi dan tanpa rasa sakit disebut eutanasia. Setelah itu, hewan coba dibungkus dan diangkut ke Rumah Sakit Angkatan Laut (RSAL) dr. Ramelan untuk dilenyapkan menggunakan insinerator.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen dengan rancangan *post-test-only control group design*. Penelitian selama 21 hari dilakukan di Laboratorium Biomolekuler dan Hiperbarik Terpadu Universitas Hang Tuah Surabaya menggunakan 32 ekor tikus galur Wistar yang dikelompokkan ke dalam 4 kelompok. Kadar glukosa darah yang diperoleh disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Rerata Kadar Glukosa Darah Kelompok Percobaan

Kelompok	Rata-rata	Standar deviasi
G-	146,5	18,055
G+	213,375	72,130
GP	185,875	60,309
GT	244,375	63,961

Keterangan:

1. G-: Grup kontrol negatif tanpa perlakuan,
2. G+: Grup kontrol positif yang diinduksi deksametason 5 mg/kgBB/hari pada hari ke-15 sampai hari ke-21.
3. GP (Grup profilaksis): Grup yang diberi ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* dosis 56 mg/kgBB/hari pada hari ke-8 sampai hari ke-14, kemudian diinduksi deksametason 5 mg/kgBB/hari secara subkutan bersamaan dengan lanjutan pemberian ekstrak etanol *Rhizophora apiculata* dosis 56 mg/kgBB/hari pada hari ke-15 sampai hari ke-21.
4. GT (Grup Terapi): Perlakuanannya dengan menginduksi deksametason secara subkutan dengan dosis 5 mg/kgBB/hari dan diberi terapi ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* dengan dosis 56 mg/kgBB/hari pada hari ke-15–21.

Pada Tabel 1 disajikan rerata kadar glukosa darah seluruh kelompok tikus percobaan. Rerata kadar glukosa darah kelompok kontrol negatif sebesar 146,5 mg/dL, kelompok kontrol positif sebesar 213,375 mg/dL, kelompok profilaksis sebesar 185,875 mg/dL, dan kelompok terapi sebesar 244,375 mg/dL. Standar deviasi yang relatif besar pada kelompok G+, GP, dan GT menunjukkan adanya variasi respons biologis antartikus yang perlu dipertimbangkan dalam interpretasi hasil.

Hasil uji normalitas

Metode uji normalitas yang dilakukan pada penelitian ini adalah *Shapiro-Wilk*, karena sampel penelitian ini kurang dari 50. Hasil uji normalitas dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Uji Normalitas Kadar Glukosa Darah

Kelompok	Shapiro-Wilk			
	Statistik	df	Sig.	Hasil
G-	0,970	8	0,901*	Normal
G+	0,950	8	0,708*	Normal
GP	0,941	8	0,618*	Normal
GT	0,919	8	0,422*	Normal

Keterangan:

*: signifikansi $p > 0,05$, maka data berdistribusi normal

Berdasarkan uji normalitas di atas, semua data kelompok penelitian berdistribusi normal karena nilai $p > 0,05$. Oleh karena itu, analisis dilanjutkan dengan uji homogenitas.

Hasil uji homogenitas

Setelah mendapatkan hasil distribusi normal pada uji normalitas, dilakukan Uji *Levene* dan didapatkan nilai signifikansi 0,091 ($p > 0,05$), yang menunjukkan data homogen. Kemudian dilanjutkan dengan uji statistik parametrik dengan uji *One-Way ANOVA*.

Hasil uji *One-Way ANOVA*

Hasil uji *One-Way ANOVA* menunjukkan terdapat perbedaan kadar glukosa darah yang bermakna antarkelompok ($p = 0,015$). Hasil ini menunjukkan adanya perbedaan rerata glukosa darah antarkelompok, sedangkan efektivitas ekstrak *Rhizophora apiculata* perlu ditafsirkan berdasarkan perbandingan *post hoc* yang relevan.

Hasil uji *post hoc*

Uji *post hoc* LSD digunakan untuk mengevaluasi pasangan kelompok yang berbeda bermakna setelah uji *One-Way ANOVA* menunjukkan perbedaan antarkelompok dan data memenuhi asumsi homogenitas.

Tabel 3. Hasil Uji *post hoc* LSD

Kelompok Tikus	Uji <i>post hoc</i> LSD			
	G-	G+	GP	GT
G-		0,028*	0,182	0,002*
G+			0,348	0,291
GP				0,052
GT				

Keterangan:

*: signifikansi $p < 0,05$ maka terdapat perbedaan yang signifikan

G- (grup tanpa perlakuan); G+ (grup yang diinduksi deksametason selama 7 hari); GP (grup profilaksis yang diberi ekstrak etanol *Rhizophora apiculata* dan diinduksi deksametason); GT (grup terapi yang diberi ekstrak etanol *Rhizophora apiculata* dan diinduksi deksametason).

PEMBAHASAN

Efek Induksi Deksametason Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih

Berdasarkan hasil pemeriksaan kadar glukosa darah, kelompok kontrol negatif (G-) memiliki rerata kadar glukosa darah paling rendah dibandingkan dengan kelompok lainnya, sedangkan kelompok kontrol positif (G+) menunjukkan rerata yang lebih tinggi setelah induksi deksametason. Perbandingan G- dan G+ pada uji *post hoc* menunjukkan perbedaan bermakna, sehingga induksi deksametason 5 mg/kgBB/hari selama 7 hari berhubungan dengan peningkatan kadar glukosa darah pada model *Rattus norvegicus* jantan. Temuan ini sejalan dengan penelitian Nkono et al. (2023), yang menunjukkan bahwa pemberian deksametason dosis 5 mg/kgBB secara subkutan dapat menghasilkan keadaan hiperglikemia pada tikus.

Secara biologis, deksametason sebagai analog glukokortikoid dapat mengganggu homeostasis glukosa melalui penurunan sensitivitas insulin, perubahan translokasi *glucose transporter-4* (GLUT4), serta gangguan jalur *insulin signaling* seperti insulin receptor substrate-1 (IRS-1) dan protein kinase B (PKB). Peningkatan glukagon dan glukoneogenesis juga dapat mendorong peningkatan kadar glukosa darah. Mekanisme ini menjelaskan mengapa induksi deksametason dapat digunakan sebagai model hiperglikemia atau resistensi insulin pada hewan coba (Hanim et al., 2018; Imanda et al., 2023).

Efek Ekstrak *Rhizophora apiculata* Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih

Pada penelitian ini, terdapat dua kelompok perlakuan ekstrak. Kelompok profilaksis (GP) menerima ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* dosis 56 mg/kgBB/hari sebelum dan selama induksi deksametason, sedangkan kelompok terapi (GT) menerima ekstrak pada periode yang sama dengan induksi deksametason. Secara numerik, rerata glukosa darah GP lebih rendah dibandingkan G+, tetapi perbedaannya tidak bermakna secara statistik. Sebaliknya, rerata GT lebih tinggi dibandingkan G+ dan juga tidak berbeda bermakna. Dengan demikian, ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* dosis 56 mg/kgBB/hari belum menunjukkan efek antihiperglikemia yang signifikan pada model penelitian ini.

Hasil yang tidak signifikan perlu ditafsirkan secara hati-hati. Dosis 56 mg/kgBB/hari dipilih berdasarkan penelitian sebelumnya terhadap ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata*, tetapi dosis tersebut mungkin belum optimal untuk menurunkan glukosa darah pada model hiperglikemia akibat deksametason. Selain itu, induksi deksametason dapat menghasilkan resistensi insulin yang kuat, sehingga efek antioksidan dari ekstrak belum tentu cukup untuk memperbaiki gangguan *signaling insulin* dalam durasi perlakuan yang singkat.

Penelitian ini berbeda dengan Selvaraj et al. (2016) yang melaporkan efek hipoglikemik komponen glikosin yang diisolasi dari *Rhizophora apiculata* pada model hewan melalui Tes Toleransi Glukosa Oral. Perbedaan hasil dapat dipengaruhi oleh bagian tanaman yang digunakan, metode isolasi senyawa, rute pemberian, model induksi, dan lama pemberian. Penelitian ini menggunakan ekstrak utuh kulit batang *Rhizophora apiculata*, sedangkan penelitian Selvaraj et al. menggunakan senyawa yang diisolasi, sehingga konsentrasi senyawa aktif yang diberikan dapat berbeda.

Faktor eksternal dan internal tanaman juga dapat memengaruhi aktivitas biologis ekstrak. Kondisi habitat mangrove, seperti salinitas, cahaya, suhu, ketersediaan oksigen, dan tekanan lingkungan lain, dapat memengaruhi stres oksidatif tanaman serta komposisi metabolit sekundernya. Selain itu, jenis pelarut, metode ekstraksi, dan tidak adanya standarisasi kadar senyawa aktif dapat menyebabkan variasi kandungan fitokimia, sehingga efek biologis ekstrak menjadi tidak seragam (Kodikara et al., 2020; Dewi et al., 2023).

Pembahasan dosis juga penting karena penelitian Dat et al. (2021) pada *Xylocarpus granatum* melaporkan aktivitas antidiabetik pada dosis 100 mg/kgBB/hari dan 200 mg/kgBB/hari, sedangkan penelitian ini menggunakan dosis 56 mg/kgBB/hari. Perbedaan jenis tanaman, bagian tanaman, dosis, dan model hewan dapat memengaruhi hasil. Oleh karena itu, dosis ekstrak yang digunakan dalam penelitian ini kemungkinan belum cukup untuk menghasilkan efek penurunan glukosa darah yang bermakna.

Hasil penelitian ini juga dapat dibandingkan dengan Zain (2023), yang menggunakan ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* dosis 56 mg/kgBB/hari sebagai terapi antioksidan dengan durasi pemberian lebih lama. Perbedaan durasi tersebut dapat menjadi salah satu alasan mengapa pada penelitian ini efek terhadap kadar glukosa darah belum terlihat bermakna.

Keterbatasan penelitian ini meliputi penggunaan satu dosis ekstrak, durasi pemberian yang relatif singkat, tidak adanya standardisasi kadar senyawa aktif, penggunaan ekstrak utuh kulit batang tanpa isolasi senyawa tertentu, variasi habitat tanaman, variabilitas respons biologis hewan coba, serta tidak adanya kelompok pembanding obat antidiabetes standar. Penelitian selanjutnya disarankan menggunakan uji dosis bertingkat, durasi pemberian lebih panjang, standardisasi kadar tanin/flavonoid atau senyawa aktif lain, serta pembanding obat antidiabetes standar untuk memperjelas potensi *Rhizophora apiculata* sebagai kandidat terapi pendukung.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa:

1. Induksi deksametason secara subkutan dengan dosis 5 mg/kgBB/hari selama tujuh hari berhubungan dengan peningkatan kadar glukosa darah pada *Rattus norvegicus* jantan dibandingkan dengan kelompok tanpa perlakuan.
2. Pemberian ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* dosis 56 mg/kgBB/hari sebagai profilaksis maupun terapi tidak menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang bermakna pada *Rattus norvegicus* jantan yang diinduksi deksametason. Penelitian lanjutan perlu menggunakan dosis bertingkat, durasi pemberian lebih panjang, standardisasi kadar senyawa aktif, serta kelompok pembanding obat antidiabetes standar.

DAFTAR PUSTAKA

- Alfa, N., 2019. Pengaruh pemberian ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) etanol 95% terhadap gambaran histopatologi arteri koronaria tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley yang dipaparkan asap rokok. Skripsi. Universitas Lampung.
- Alves, J. D., Suwarman, S. & Kestriani, N. D., 2019. Pengaruh deksametason 0,2 mg/kgBB sebagai adjuvan analgesia terhadap waktu kejadian nyeri pascaoperasi odontektomi dengan NRS >3. *Jurnal Anestesi Perioperatif*, 7,3,168-174. doi:10.15851/jap.v7n3.1826.
- Askar, M., Ibrahim, I. E-H. & Mahmoud, M., 2022. Dexamethasone-induced metabolic syndrome: re-evaluation of an underestimated experimental model. *Bulletin of Pharmaceutical Sciences Assiut*, 45, 2, 989–1003. doi:10.21608/bfsa.2022.271784.
- Dat, T. T. H., Oanh, P. T. T., Cuong, L. C. V., Anh, L. T., Minh, L. T. H., Ha, H. et al., 2021. Pharmacological properties, volatile organic compounds, and genome sequences of bacterial endophytes from the mangrove plant *Rhizophora apiculata* Blume. *Antibiotics*, 10,12,1491. doi:10.3390/antibiotics10121491.
- Dewi, M. S., Nuraini, R. A. T., Yulianto, B. & Sibero, M. T., 2023. Kandungan senyawa bioaktif dan aktivitas biologis daun mangrove *Lumnitzera racemosa* di Pantai Teluk Awur dan Pantai Blebak Jepara. *Journal of Marine Research*, 12,3,391-402. doi:10.14710/jmr.v12i3.34584.
- Handajani, F., 2021. Metode pemilihan dan pembuatan hewan coba. Surabaya: Zifatama Jawara.
- Hanim, R., Darusman, H. S. & Rahminiwati, M., 2018. Studi karakteristik tipe diabetes pada tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi deksametason. *Jurnal Veteriner*, 19,1,1-8. doi:10.19087/jveteriner.2018.19.1.1.
- Hassan-Danboyi, E., Jimoh, A., Alhassan, A., Danboyi, T., Mohammed, K., Dubo, A. et al., 2021. Antioxidant effects of L-citrulline supplementation in high-fat diet- and dexamethasone-induced type-2 diabetes mellitus in Wistar rats (*Rattus norvegicus*). *Nigerian Journal of Experimental and Clinical Biosciences*, 9,2,95-101. doi:10.4103/njecp.njecp_4_21.
- Imanda, Y. L., Zamhari, M. & Nurleni, N., 2023. Perbandingan aktivitas antidiabetes produk obat herbal jamu X dan Y yang mengandung ekstrak mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) pada mencit jantan model diabetes yang diinduksi dengan deksametason dan dekstrosa 40%. *Jurnal Ilmiah Bakti Farmasi*, 7,1. doi:10.61685/jibf.v7i1.84.
- International Diabetes Federation, 2024. Indonesia diabetes report 2000-2050. Tersedia di: <https://diabetesatlas.org/data-by-location/country/indonesia/> (Diakses: 15 Mei 2026).

- Kodikara, K. A. S., Jayatissa, L. P., Huxham, M., Dahdouh-Guebas, F. & Koedam, N., 2020. Oxidative stress, leaf photosynthetic capacity, and dry matter content in mangrove seedlings under drought and flooding stress. *Physiology and Molecular Biology of Plants*, 26,1631-1643. doi:10.1007/s12298-020-00844-3.
- Maharani, A. D. K., Santoso, P. & Udayani, N. N. W., 2023. Efek ekstrak etanol buah dewandaru (*Eugenia uniflora* L.) terhadap penurunan kadar glukosa darah dan perbaikan sel beta pankreas pada mencit yang diinduksi aloksan. *Usadha*, 2,2,39-44. doi:10.36733/usadha.v2i3.7384.
- Mustofa, S. & Tarigan, C. Y., 2023. Efek protektif ekstrak kulit batang bakau *Rhizophora apiculata* terhadap kerusakan histologi paru *Rattus norvegicus* yang diinduksi asap rokok. *Jurnal Kesehatan*, 14,2,241. doi:10.26630/jk.v14i2.3752.
- Nkono, B. L. N. Y., Noa, P. Y. A., Kedi, L. M., Nzikoue, S. & Sokeng, S. D., 2023. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of *Cymbopogon citratus* leaves in dexamethasone-induced diabetic rats. *International Journal of Science and Technology Research Archive*, 4,2,56-66. doi:10.53771/ijstra.2023.4.2.0060.
- Pertiwi, M. B. B., Indahyani, D. E. & Praharani, D., 2021. Level glukosa darah pada mencit diabetes setelah pemberian ekstrak rumput laut coklat (Phaeophyta). *e-Journal Pustaka Kesehatan*.
- Ramadhan, W. I., 2019. Pengaruh pemberian seduhan teh hijau daun mangrove bakau (*Rhizophora apiculata*) terhadap kadar glukosa darah tikus Wistar putih (*Rattus norvegicus*) diabetes mellitus. Tesis. Universitas Brawijaya.
- Rascón-Careaga, A., Corella-Madueño, M. A. G., Pérez-Martínez, C. J., García-Rojas, A. M., Souflé-Vásquez, S. Z., García-Moroyoqui, M. T. et al., 2021. Validation and estimation of uncertainty for a glucose determination method *GOD-PAP* using a multi-calibrator as reference. *MAPAN*, 36,2,269-278. doi:10.1007/s12647-021-00441-5.
- Selvaraj, G., Kaliamurthi, S. & Thirugnasambandan, R., 2016. Effect of glycosin alkaloid from *Rhizophora apiculata* in non-insulin dependent diabetic rats and its mechanism of action: *in vivo* and *in silico* studies. *Phytomedicine*, 23,6,632-640. doi:10.1016/j.phymed.2016.03.004.
- Steel, R. G. D. & Torrie, J. H., 1991. Prinsip dan prosedur statistika: suatu pendekatan biometrik. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.
- Tarigan, P., 2022. Gambaran kadar glukosa pada wanita menopause. Tersedia di: <http://ecampus.poltekkesmedan.ac.id/xmlui/handle/123456789/6756> (Diakses: 15 Mei 2026).
- Timmermans, S., Souffriau, J. & Libert, C., 2019. A general introduction to glucocorticoid biology. *Frontiers in Immunology*, 10,1545. doi:10.3389/fimmu.2019.01545.

World Health Organization, 2024. Diabetes. Tersedia di: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (Diakses: 15 Mei 2026).

Zain, M. F., 2023. Pengaruh pemberian ekstrak etanol 95% kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap kadar plasma enzim alanin aminotransferase (ALT) dan aspartat aminotransferase (AST) tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang diinduksi parasetamol. Skripsi. Universitas Lampung.