

Efek Ekstrak Etanol Kulit Batang *Rhizophora apiculata* terhadap Kadar Kolesterol Total Darah pada *Rattus norvegicus* Jantan yang Diinduksi Deksametason

Karisma Kasih Iswara¹, Hendrata Erry Andisari^{2*}, Fitri Handajani³, Angela Puspita⁴

^{1,2,4}Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, Surabaya, Indonesia

³Laboratorium Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, Surabaya, Indonesia

ARTICLE INFO

Article history:

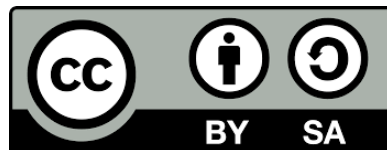
Received: January 16, 2025

Revised: April 8, 2025

Accepted: November 7, 2025

Available online: December 1, 2025

Keywords: deksametason, flavonoid, kolesterol total, rhizophora apiculata



This is an open-access article under the [CC BY-SA](#) license.

Copyright © 2025 by Author. Published by Medical Faculty and Health Sciences, Krida Wacana Christian University

ABSTRACT

Introduction: Hyperlipidemia is an increase in blood lipid levels above normal limits, potentially leading to atherosclerosis and cardiovascular disease. *Rhizophora apiculata* contains flavonoids that have the potential to lower total blood cholesterol levels. Research on the hypolipidemic effects of *R. apiculata* is still limited, particularly in dexamethasone-induced animal models. Therefore, this study provides a new contribution to the use of mangrove biota as natural antihyperlipidemic agents. **Purpose:** This study aims to determine the effect of administering *Rhizophora apiculata* extract on total blood cholesterol levels in dexamethasone-induced *Rattus norvegicus*. **Methods:** This study employed a post-test-only control group design using 40 male rats allocated into four groups: a negative control, a positive control (dexamethasone 5 mg/kg BW for 7 days), a prophylaxis group (*R. apiculata* extract 56 mg/kg BW from day 8 plus dexamethasone), and a therapy group (extract administered concurrently with dexamethasone). After the treatment period, total cholesterol levels were assessed from intracardial blood samples. **Results:** One-way ANOVA analysis showed a significant difference between groups ($p < 0.001$). However, post-hoc tests showed no significant difference between the positive control group and the prophylaxis ($p = 0.435$) or therapy ($p = 0.397$) groups. **Conclusion:** *Rhizophora apiculata*, given as prophylaxis or therapy, did not significantly lower total cholesterol in dexamethasone-induced rats. These results indicate the need for further studies to clarify its mechanisms and evaluate the therapeutic potential of its active compounds using varied doses, administration methods, and alternative models.

1. PENDAHULUAN

Peningkatan kadar satu atau lebih lipid, termasuk low-density lipoprotein (LDL), kolesterol total, dan trigliserida, dalam aliran darah melebihi ambang batas normal dikenal sebagai hiperlipidemia.¹ Kondisi ini dapat muncul akibat faktor genetik atau lingkungan, termasuk gaya hidup yang kurang sehat, seperti diet tinggi lemak. Organisasi kesehatan dunia (WHO) melaporkan bahwa hiperlipidemia menyebabkan 2,6 juta kematian setiap tahunnya. Kawasan Eropa menunjukkan prevalensi hiperlipidemia tertinggi yaitu 54%, diikuti oleh Amerika dan Asia Tenggara.² Di Indonesia, menurut laporan nasional Riskesdas 2018, prevalensi kadar kolesterol total pada individu berusia ≥ 15 tahun adalah 21,2%. Berdasarkan jenis kelamin, prevalensinya adalah 1,3% pada laki-laki dan 24,0% pada perempuan.³ Hiperlipidemia dapat menyebabkan aterosklerosis, kontributor penyakit kardiovaskular (CVD).⁴ Kolesterol adalah molekul lipid yang

*Corresponding author

E-mail addresses: Fitrihandajanidr@gmail.com

dicirikan oleh kerangka steroid yang memiliki empat cincin yang saling berhubungan yang menciptakan konfigurasi planar yang keras. Kolesterol memiliki peran struktural dan fungsional dalam membran sel dan bertindak sebagai prekursor untuk pembuatan beberapa hormon steroid.⁵ Lipoprotein primer meliputi *very low-density lipoprotein* (VLDL), kilomikron, *low-density lipoprotein* (LDL), dan *high density lipoprotein* (HDL). Kilomikron dan VLDL mengangkut triasilgliserol ke jaringan seluler.⁶ Lipoprotein densitas tinggi (HDL) diangkat dari makrofag di jaringan ke hati untuk disekresikan.⁷ Fungsi LDL adalah sebagai pengangkut utama kolesterol ke dalam sel.⁸ Kadar kolesterol darah normal adalah di bawah 200mg/dL. Ambang batas kolesterol yang meningkat berkisar antara 200 hingga 239 mg/dL. Kadar kolesterol total 240 mg/dL atau lebih berfungsi sebagai biomarker banyak penyakit kardiovaskular.^{9,10}

Kadar kolesterol plasma yang meningkat (>5,3 mmol) merupakan faktor risiko aterosklerosis dan penyakit jantung koroner. Aterosklerosis, yang ditandai dengan penumpukan kolesterol di dinding arteri akibat peradangan, merupakan penyebab utama penyakit jantung.¹¹ Terdapat korelasi terbalik antara kadar HDL dan penyakit jantung koroner, yang menunjukkan bahwa rasio kolesterol LDL: HDL dapat berfungsi sebagai biomarker yang efektif.^{6,12}

Penggunaan deksametason saat ini sering digunakan oleh masyarakat tanpa resep dokter. Salah satu faktor farmakologis yang dapat memicu hiperlipidemia adalah penggunaan kortikosteroid seperti deksametason. Deksametason adalah kortikosteroid yang berfungsi sebagai antiinflamasi dan immunosupresan.^{13,14} Deksametason, suatu glukokortikoid, dapat menyebabkan hiperlipidemia dengan memengaruhi lipolisis pada jaringan adiposa, memengaruhi produksi dan pergantian asam lemak bebas, mendorong sintesis *very-low density lipoprotein* (VLDL), dan memfasilitasi akumulasi asam lemak di hati.¹⁵ Lipid adalah molekul hidrofobik, oleh karena itu, lipid beredar dalam darah sebagai lipoprotein yang terdiri dari triasilgliserol (16%), ester kolesterol (36%), fosfolipid (30%), dan kolesterol (14%).¹⁶

Rhizophora apiculata yang juga dikenal sebagai bakau minyak, kaya akan alkaloid, triterpenoid, steroid, saponin, dan tanin,¹⁷ Zat kimia flavonoid, sebagai antioksidan, dapat menurunkan kadar kolesterol total pada individu dengan hiperlipidemia.¹⁸ Flavonoid menghambat enzim HMG-KoA reduktase, sehingga menurunkan sintesis kolesterol. Menghambat sintesis kolesterol dapat mencegah beberapa gangguan, termasuk melindungi hati dari masuknya zat kimia berbahaya, termasuk kolesterol berlebih.¹⁹

Pada penelitian ini digunakan ekstrak *Rhizophora apiculata* yang berasal dari pulau Sabutan Kecamatan Sapeken, Kabupaten Sumenep Madura yang berbeda dengan penelitian sebelumnya. Meskipun beberapa penelitian telah melaporkan efek anti-hiperlipidemia dari *Rhizophora apiculata*, sebagian besar studi tersebut belum mengevaluasi perbedaan efek berdasarkan asal geografis tanaman, atau belum meneliti pemberian ekstrak secara profilaksis dan terapeutik pada model hewan yang diinduksi deksametason. Perbedaan asal biota laut ini memengaruhi kandungan zat aktif yang akan memengaruhi hasil penelitian.

Tujuan penelitian ini untuk mengevaluasi pengaruh pemberian ekstrak *Rhizophora apiculata* asal Pulau Sabutan, Kecamatan Sapeken, Kabupaten Sumenep, Madura, secara profilaksis dan terapi terhadap kadar kolesterol darah *Rattus norvegicus* jantan yang diinduksi deksametason. Manfaat penelitian ini diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah untuk pengembangan bahan alam, serta mendukung upaya pemanfaatan sumber daya hayati lokal Indonesia.

2. METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan *experimental design with randomized post-test only control group design*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Hiperbarik dan Biomolekuler Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya dengan surat keterangan kaji etik diperoleh dari komisi etik penelitian kesehatan Fakultas kedokteran Universitas Hang Tuah No I/078/UHT.KEPK.03/VIII/2024. Penelitian ini menggunakan tikus jantan *Rattus norvegicus* dengan jumlah hewan coba 32 sesuai dengan rumus Steel & Torie tahun 1991²⁰ yang terbagi menjadi 4 kelompok. Dua ekor tikus ditambahkan ke setiap kelompok untuk memperhitungkan

potensi kematian atau penyakit selama metode penelitian. Total tikus pada masing-masing kelompok sebanyak 10 ekor.

Spesimen *Rhizophora apiculata* bersumber dari Pulau Sabuntan, Kecamatan Sapekan, Kabupaten Sumenep, Madura. Tanaman tersebut dibilas dengan air mengalir dan disegmentasi. kulit pohon mangrove dikeringkan dan dihaluskan untuk menghasilkan bubuk halus. Bubuk batang *Rhizophora apiculata* direndam dalam 1,5L etanol 95%. Campuran pelarut berupa etanol 95% disaring guna memperoleh filtratnya yang kemudian diuapkan menggunakan *rotary evaporator*. Selanjutnya dilakukan penilaian kepadatan batang mangrove di Departemen Biologi, Institut Teknologi Sepuluh Nopember, Surabaya. Larutan Na-CMC 1% dibuat melalui 100 ml aquadest panas yang dilarutkan dengan 1 gram Na-CMC kemudian diaduk sampai homogen.²¹

Sebanyak 40 hewan coba *Rattus norvegicus* dibagi dalam 4 kelompok yang diberi perlakuan berbeda. Kelompok kontrol negatif (K-) akan diberi pakan standar dan aquadest per oral setiap hari. Kelompok kontrol positif K(+), 10 ekor *Rattus norvegicus* diberi pakan standar dan aquadest selama 21 hari, Pada hari ke 7 terakhir kelompok ini diberi injeksi deksametason subkutan 5 mg/kg BB. Kelompok profilaksis (KP) diberi pakan standar dan aquadest selama 21 hari. Pada hari ke-8 diberi profilaksis *Rhizophora apiculata* 56 mg/kg BB setelah itu pada hari ke-15 diberi injeksi deksametason subkutan 5 mg/kg BB bersamaan dengan *Rhizophora apiculata*. Kelompok terapi (KT) diberi induksi deksametason bersamaan dengan *Rhizophora apiculata* pada hari ke-15 hingga hari ke-21. Pada hari terakhir penelitian, tikus akan diterminasi dengan menyuntikkan *ketamine* 25 mg/kg BB dan *xylazine* 4 mg/kg BB secara intramuscular.²² Pengambilan darah pada tikus dilakukan secara intrakardial menggunakan spuit dan selanjutnya dilakukan pemeriksaan kadar kolesterol dengan alat Cobas Integra 400 spektrometri.²²

3. HASIL

Selama penelitian terdapat 8 tikus pada kelompok kontrol negatif (K-) 1 ekor, kelompok kontrol positif (K+) 3 ekor, pada kelompok profilaksis (KP) dan kelompok terapi (KT) masing-masing 2 ekor yang *drop out* karena mati selama penelitian. Diambil 8 tikus pada setiap kelompok dengan total 32 tikus untuk dianalisis kadar kolesterol totalnya. Analisis deskriptif dari setiap kelompok hewan coba ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1

Hasil Kadar Kolesterol Total dan rerata pada tiap kelompok (N=32)

Sampel	Kadar Kolesterol Kelompok (mg/dL)			
	Kontrol Negatif (K-)	Kontrol Positif (K+)	Profilaksis (KP)	Terapi (KT)
1	68	113	114	98
2	53	129	110	100
3	86	121	80	108
4	56	73	123	111
5	86	112	92	125
6	81	100	155	80
7	51	190	131	110
8	64	205	106	116
Rerata	68,13	106,63	113,88	106,00

Tabel 1 menunjukkan bahwa rata-rata kadar kolesterol total darah tertinggi diperoleh pada kelompok profilaksis (113,88 mg/dL), diikuti kelompok kontrol positif (106,63 mg/dL), kelompok terapi (106,00 mg/dL), dan terendah pada kelompok kontrol negatif (68,13 mg/dL). Uji normalitas menggunakan Shapiro-Wilk test menunjukkan data berdistribusi normal ($p > 0,05$), dan uji homogenitas Levene's test menunjukkan varians data homogen ($p = 0,806$). Hasil analisis One-way ANOVA menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antar kelompok ($p = 0,001$). Namun, uji lanjut post-hoc LSD menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan antara

kelompok kontrol positif dengan kelompok profilaksis ($p = 0,435$) maupun kelompok terapi ($p = 0,397$). Dengan demikian, pemberian ekstrak *Rhizophora apiculata* dosis 56 mg/kg BB, baik sebagai profilaksis maupun terapi, tidak menurunkan kadar kolesterol total secara signifikan pada tikus yang diinduksi deksametason. Analisis statistik menggunakan One-way ANOVA menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antar kelompok ($p < 0,001$).

Tabel 2 merupakan hasil uji *post hoc* LSD yang membandingkan *mean* dari dua kelompok berbeda. Dapat dilihat hasil perbandingan kelompok kontrol negatif (K-) tanpa perlakuan dengan kelompok kontrol negatif (K+) yang hanya diinduksi deksametason, KP dan KT menunjukkan perbedaan bermakna ($p\text{-value} < 0,05$), K+ dengan KP dan KT menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p\text{-value} > 0,05$), KP dengan KT menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p\text{-value} > 0,05$).

Tabel 2

Hasil uji *post hoc* LSD kadar kolesterol antar kelompok

LSD	K-	K+	KP	KT
K-		0,000	0,000	0,000
K+			0,435	0,946
KP				0,397
KT				

4. PEMBAHASAN

Hasil penelitian diperoleh rerata kadar kolesterol total darah pada tikus percobaan yang diberi deksametason (106,63 mg/dL) melebihi kadar kolesterol total darah pada tikus percobaan yang tidak diberi deksametason (63,13 mg/dL). Pemberian deksametason 5 mg/kg BB secara subkutan pada hari ke-14 selama 7 hari berturut-turut secara signifikan meningkatkan kadar kolesterol total darah ($p=0,000$).

Pada penelitian ini dibandingkan kelompok kontrol negatif (K-) tanpa perlakuan (tidak diinduksi deksametason dan tidak diberikan ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata*) dibandingkan kelompok kontrol positif (K+) yang hanya diinduksi deksametason 5 mg/kg BB secara subkutan pada hari ke-14 selama 7 hari berturut-turut. Penyuntikan deksametason memberikan dampak 20 hingga 30 kali lipat pada reseptor glukokortikoid, dengan demikian, bila digunakan pada dosis yang melebihi kisaran terapeutik dan dalam jangka panjang, dapat mengakibatkan beberapa efek samping, salah satunya berupa peningkatan kadar kolesterol darah. Pemberian deksametason 5 mg/kg BB dalam penelitian oleh Dhia *et al.*¹⁹ mengakibatkan peningkatan kadar kolesterol total darah yang cukup besar. Peningkatan kolesterol darah disebabkan oleh penurunan LPL dan PPAR- γ .

Penelitian menunjukkan adanya perbedaan rata-rata kadar kolesterol total darah antara tikus percobaan yang diinduksi dengan deksametason, K+ (106,63 mg/dL), yang lebih rendah tetapi tidak signifikan secara statistik ($p=0,435$), dengan kelompok profilaksis (113,88 mg/dL). Efek profilaksis ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata* tidak cukup efektif dalam mengurangi kadar kolesterol total darah.

Sebuah penelitian oleh Ali Ridlo *et al.*²³ meneliti kandungan fenolik dan aktivitas antioksidan daun dan kulit dari tiga spesies mangrove: *R. mucronata*, *R. apiculata*, dan *R. stylosa*, yang bersumber dari Teluk Awur Jepara. Investigasi ini mengungkapkan bahwa ekstrak etil asetat dari kulit batang *R. apiculata* menunjukkan antioksidan paling kuat. Hal ini seharusnya mendukung penelitian kami, yang secara khusus menggunakan ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata*, namun, ternyata kurang efektif dalam menurunkan kadar kolesterol total darah.

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Mustofa *et al.*,²⁴ menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun *Rhizophora apiculata* dapat menghambat peningkatan kadar kolesterol total dan trigliserida pada tikus yang diberi diet tinggi lemak. Dosis pemberian ekstrak daun *Rhizophora apiculata* adalah 56 mg/kg BB, 28 mg/kg BB. Dan 14 mg/kg BB, yang dilakukan selama 30 hari, dengan

memanfaatkan *Rhizophora apiculata* yang bersumber dari KPH Gunung Baak, Lampung Timur. Periode penelitian ini lebih pendek dibandingkan dengan penelitian Mustofa *et al.*²⁴ yang berlangsung selama 30 hari, sedangkan penelitian ini dilakukan selama 14 hari, perbedaan ini mungkin menjadi penyebab tidak efektifnya penurunan kadar kolesterol total dalam darah.

Kolesterol memiliki kemiripan struktur dengan deksametason pada gugus sterol, namun, perbedaan pada gugus yang lain akan memengaruhi fungsinya. Kolesterol merupakan prekursor pembentukan hormon steroid salah satunya adalah kelompok hormon kortikosteroid. Deksametason adalah salah satu contoh hormon kortikosteroid. Perbedaan mekanisme induksi hiperkolesterol menggunakan diet tinggi kolesterol dan induksi dengan kortikosteroid yaitu pada diet tinggi lemak bisa langsung meningkatkan kadar kolesterol dari absorpsi nutrisi yang mengandung kolesterol. Induksi hiperkolesterolemia dengan deksametason, terjadinya peningkatan kadar kolesterol tidak secara langsung dari asupan makanan tetapi akibat stimulasi deksametason sebagai kortikosteroid melalui peningkatan sintesis lipid dalam hepar dengan diet standar.^{22,25}

Sementara itu, adanya perbedaan rerata kadar kolesterol total darah pada kelompok yang diinduksi deksametason (106,63 mg/kg BB), yang secara statistik tidak signifikan ($p=0,946$) jika dibandingkan dengan kelompok terapi (106 mg/dL). Pemberian ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata* sebagai perlakuan tidak menurunkan kadar kolesterol total darah karena durasinya yang singkat. Habitat *Rhizophora apiculata*, yang berbeda dari penelitian sebelumnya, juga diasumsikan berpengaruh terhadap variasi hasil penelitian karena perbedaan komposisi zat aktif. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Akasia *et al.*²⁶ menyimpulkan bahwa komposisi *Rhizophora* bervariasi berdasarkan tempat tumbuhnya, dipengaruhi oleh perbedaan suhu, pH, dan salinitas. Tumbuhan menghasilkan molekul metabolit sekunder sebagai reaksi terhadap kondisi lingkungan yang kurang optimal. Contoh metabolit sekunder adalah molekul flavonoid HMG-KoA reduktase, yang dapat menurunkan kadar kolesterol dan diproduksi oleh tanaman sebagai respon terhadap infeksi. Tanin yang dihasilkan sebagai reaksi terhadap mikroorganisme memiliki jumlah yang berkurang di lingkungan dengan pH asam dibandingkan dengan lingkungan dengan pH basa. Faktor tambahan mungkin berasal dari tikus itu sendiri, termasuk kemampuan beradaptasi, tingkat stres, dan keadaan biologis berupa kecepatan respon dan keaktifan hewan coba.²⁶

5. SIMPULAN

Penelitian ini menghasilkan kesimpulan bahwa pemberian ekstrak *Rhizophora apiculata* sebagai profilaksis maupun terapi tidak menurunkan kadar kolesterol total pada *Rattus norvegicus* yang diinduksi deksametason. Meskipun demikian, hasil ini memberikan dasar ilmiah awal untuk penelitian lanjutan terkait potensi senyawa aktif *R. apiculata* sebagai agen antihiperlipidemia alami.

6. DAFTAR PUSTAKA

1. Husna LA, Djoko L, Handajani F, Martini T. Pengaruh pemberian jus tomat (*Solanum lycopersicum* L.) terhadap kadar kolesterol ldl tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang diinduksi aloksan. Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma [Internet]. 2019 Apr 17 [cited 2025 Nov 7];8(1):14-25. Available from: <http://dx.doi.org/10.30742/jikw.v8i1.546>
2. Kuswari M, Nurkolis F, Mayulu N, Ibrahim FM, Taslim NA, Wewengkang DS, et al. Sea grapes extract improves blood glucose, total cholesterol, and PGC-1 α in rats fed on cholesterol- and fat-enriched diet. F1000Res [Internet]. 2021 Sep 13 [cited 2025 Nov 7];10:718. Available from: <https://doi.org/10.12688/f1000research.54952.2>
3. Kemenkes RI. Laporan Rischesdas 2018 Nasional [Internet]. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2018 [cited 2025 Nov 7]. Available from: <https://repository.kemkes.go.id/book/1323>

4. El Nabetiti S, Eleiwa N, Kamel M, Fahmy A. Hyperlipidemia: methods of induction and possible treatments. *Zagazig Vet J* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2025 Nov 7];51(2):169–84. Available from: <https://doi.org/10.21608/zvjz.2023.189986.1206>
5. Albuquerque HMT, Santos CMM, Silva AMS. Cholesterol-based compounds: recent advances in synthesis and applications. *Molecules* [Internet]. 2018 Dec 29 [cited 2025 Nov 7];24(1):116. Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules24010116>
6. Lin CJ, Lai CK, Kao MC, Wu LT, Lo UG, Lin LC, et al. Impact of cholesterol on disease progression. *BioMedicine (Taiwan)* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2025 Nov 7];5(2):1–7. Available from: <https://doi.org/10.7603/s40681-015-0007-8>
7. Jomard A, Osto E. High density lipoproteins: metabolism, function, and therapeutic potential [Internet]. *Front. Cardiovasc. Med.* [Internet]. 2020 Mar 31 [cited 2025 Nov 7];7:39. Available from: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00039>
8. Khatana C, Saini NK, Chakrabarti S, Saini V, Sharma A, Saini R V., et al. Mechanistic insights into the oxidized low-density lipoprotein-induced atherosclerosis [Internet]. 2020 Sep 15 [cited 2025 Nov 7]; 2020:5245308. Available from: <https://doi.org/10.1155/2020/5245308>
9. Ahmad M, Nisar A, Sun H. Emerging trends in non-enzymatic cholesterol biosensors: challenges and advancements. *Biosensors (Basel)* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Nov 7];12:955. Available from: <https://doi.org/10.3390/bios12110955>
10. Aldulaimi AKO, Majhool AA, Saeed SM, Adil M, Adhab AH. Cholesterol detection by electrochemical sensors: a review. *Analytical and Bioanalytical Electrochemistry* [Internet]. 2023 Sep 30 [cited 2025 Nov 7];15(9):778–93. Available from: <https://doi.org/10.22034/abec.2023.708107>
11. Handajani F, Bahasuan N, Rahmabrata H, Purwaningsari D. Effect of *Euchema cottoni* extract on cholesterol levels and body weight of *Rattus norvegicus* induced by monosodium glutamate. *Med. Chem. Sci.* [Internet]. 2024 Nov [cited 2025 Nov 7];7(12):2085–91. Available from: <https://doi.org/10.26655/JMCHEMSCI.2024.12.24>
12. Rahminiwati KD, Handajani F, Kedokteran F, Hang U. Pengaruh pemberian jus buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) terhadap kadar kolesterol ldl darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar dengan diet tinggi lemak. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*. 2019 Sep [cited 2025 Nov 7];8(2):35–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.30742/jikw.v8i2.572>
13. Batista EK, Lima LMA de, Gomes DA, Crans DC, Silva WE, Belian MF, et al. Dexamethasone-induced insulin resistance attenuation by oral sulfur–oxidovanadium(IV) complex treatment in mice. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2025 Nov 7];17(6):760. Available from: <https://doi.org/10.3390/ph17060760>
14. Nkono BL, Ablassé R, Nzikoué S, Kédi LM, Noa PY, Dzeufiet PD, Sokeng SD, Kamtchoung P. Hypoglycemic and antihyperlipidemic effects of hydroalcoholic extract of maize silk on dexamethasone-induced-hyperglycemic rats. *Journal of Cardio-diabetes and metabolic disorders* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Nov 7];2(1):15–22. Available from: https://doi.org/10.4103/JCDM.JCDM_16_21
15. Noreen S, Hashmi B, Aja PM, Atoki AV. Health benefits of fish and fish by-products—a nutritional and functional perspective. *Frontiers in Nutrition* [Internet]. 2025 May 9 [cited 2025 Nov 7];12:1564315. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1564315>
16. Putri R, Anggraini DI. The potency of cucumber (*Cucumis sativus* L.) peel extract as anticholesterol. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis* [Internet]. 2022 Apr 29 [cited 2025 Nov 7];8(1):78–86. Available from: <https://doi.org/10.31603/pharmacy.v8i1.3493>
17. Vittaya L, Charoendat U, Janyong S, Ui-eng J, Leesakul N. Comparative analyses of saponin, phenolic, and flavonoid contents in various parts of *Rhizophora mucronata* and *Rhizophora apiculata* and their growth inhibition of aquatic pathogenic bacteria. *J Appl Pharm Sci* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Nov 7];12(11):111–21. Available from: <https://doi.org/10.7324/JAPS.2022.121113>

18. Banjarnahor SDS, Artanti N. Antioxidant properties of flavonoids. Medical Journal of Indonesia [Internet]. 2015 Jan 27 [cited 2025 Nov 7];23(4):239-44. Available from: <https://doi.org/10.13181/mji.v23i4.1015>
19. Taufik DF, Mukono IS, Fatimah N. Pengaruh ekstrak *Paederia foetida* pada kadar kolesterol total tikus model hiperlipidemia yang diinduksi deksametason. Journal of Syntax Literate [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Nov 7];7(1):137-143. Available from: <https://doi.org/10.36418/syntax-literate.v7i2>
20. Fernandez GCJ. Residual analysis and data transformations: important tools in statistical analysis. HortScience [Internet]. 1992 Apr 1 [cited 2025 Nov 7];27(4):297-300. Available from: <https://journals.ashs.org>
21. Rahayuningsih SR, Mayanti T, Azzahra F. Efek sitotoksitas dan genotoksitas dari fraksi-fraksi ekstrak etanol daun *Rhizophora stylosa* griff. terhadap pembelahan sel dan kromosom pada akar *Allium cepa* L. J Mar Res [Internet]. 2023 Nov 5 [cited 2025 Nov 7];12(4):701–16. Available from: <https://doi.org/10.14710/jmr.v12i4.41360>
22. Handajani F. Metode pemilihan dan pembuatan hewan model beberapa penyakit pada penelitian eksperimental [Internet]. Sidoarjo: Zifatama Jawara; 2021 Aug 1. p. 1–28. Available from: <https://books.google.co.id/books?id=cRg7EAAAQBAJ&printsec=frontcover#v=onepage&q&f=false>
23. Ridlo A, Supriyantini E, Sedjati S. Kandungan total fenolat pada ekstrak *Rhizophora* sp dari Teluk Awur, Jepara. Jurnal Kelautan Tropis [Internet]. 2019 Apr 13 [cited 2025 Nov 7];22(1):27-34. Available from: <https://doi.org/10.14710/jkt.v22i1.4304>
24. Mustofa S, Kamali AF, Wulan DWSR, Busman H. Pengaruh ekstrak etanol daun *Rhizophora apiculata* terhadap kolesterol total dan trigliserida *Rattus norvegicus* galur sprague dawley yang diinduksi diet tinggi lemak. Jurnal Kesehatan [Internet]. 2022 Dec 14 [cited 2025 Nov 7];13(3):427-7. Available from: <http://ejurnal.poltekkes-tjk.ac.id/index.php/JK>
25. Razzaq SA, Jawad Jaber I, Kadhim SA, Abbas AA. Pharmacological effects of dexamethasone in rats. Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology [Internet]. 2020 Jul 30 [cited 2025 Nov 7];14(3):1002-6. Available from: <https://doi.org/10.37506/ijfmt.v14i3.10503>
26. Akasia AI, Nurweda Putra IDN, Giri Putra IN. Skrining fitokimia ekstrak daun mangrove *Rhizophora mucronata* dan *Rhizophora apiculata* yang dikoleksi dari kawasan mangrove Desa Tuban, Bali. Journal of Marine Research and Technology [Internet]. 2021 Feb 28 [cited 2025 Nov 7];4(1):16-22. Available from: <https://doi.org/10.24843/JMRT.2021.v04.i01.p03>