



Review

***Rhizophora mucronata* dalam Pengobatan Sindrom Metabolik- Tinjauan Kandungan Senyawa dan Farmakologi**

(Rhizophora mucronate in the Treatment of Metabolic Syndrome disorders-An Overview of Phytochemicals and Pharmacology)

Nurramadhani A. Sida*, Nita Trinovitasari, Rachma Malina, Sabarudin, Henny Kasmawati, Ruslin

Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo, Kampus Bumi Tridharma, Kendari, 93231, Indonesia

Info Artikel	Abstrak
Submitted : 23/09/ 2024 Revised : 11/12/ 2024 Accepted : 31/12/ 2024 Published : 31/12/ 2024 Corresponding author*): apt.nurramadhani08@uho.ac.id	<p><i>Rhizophora mucronata</i> mengandung senyawa fitokimia dan memiliki potensi untuk mengobati berbagai penyakit. Namun <i>review</i> mengenai tanaman ini masih terbatas, dan data yang disajikan belum mencakup penelitian terbaru baik tentang kandungan senyawa maupun efek farmakologisnya. Literatur <i>review</i> dilakukan untuk merangkum kandungan fitokimia, dan efek farmakologinya terhadap penyakit terkait metabolisme. Literatur <i>review</i> dilakukan dengan mencari artikel di <i>Google Scholar</i>, <i>PubMed</i>, <i>NCBI</i>, dan <i>Science Direct</i> untuk mengumpulkan informasi tentang senyawa kimia yang teridentifikasi dan hasil uji farmakologis dari daun <i>R. mucronata</i>, baik secara <i>in vitro</i>, <i>in vivo</i>, maupun <i>in silico</i>. Hasil menunjukkan bahwa senyawa yang terdapat pada <i>R. mucronata</i> terdiri dari senyawa turunan dari golongan flavonoid, alkaloid, dan asam lemak. Senyawa-senyawa ini berkontribusi terhadap aktivitas farmakologisnya terkait sindrom metabolik, seperti antidiabetes dan antiobesitas, antiaterosklerosis, antiinflamasi. Penelitian terkait penyakit metabolik masih terbatas, sehingga studi klinis masih diperlukan, serta penelitian untuk menilai keamanan tanaman ini. <i>R. mucronata</i> menunjukkan potensi pada pengobatan terkait sindrom metabolik. Penelitian farmakologis mengenai hal tersebut masih dibutuhkan, serta implikasi toksikologis terkait dengan konsumsi jangka panjang <i>R. mucronata</i>.</p> <p>Kata Kunci: Aterosklerosis, diabetes, inflamasi, obesitas</p>

1. PENDAHULUAN

Sindrom metabolik kini menjadi pembahasan global yang perlu ditangani dengan serius. Prevalensi penyakit terkait sindrom metabolik seperti diabetes melitus, hipertensi, dislipidemia, dll, terus meningkat setiap tahunnya. Prevalensi diabetes di Indonesia diperkirakan akan meningkat dari 9.19% pada tahun 2020 (18,69 juta kasus) menjadi 16.09% pada tahun 2045 (40.7 juta kasus). Kematian akibat stroke pada penderita diabetes meningkat dari 52.397 menjadi 114.092 pada periode yang sama. Kematian akibat penyakit jantung iskemik (IHD) pada penderita diabetes meningkat dari 35.351 menjadi 76.974 (Wahidin et al., 2024). Begitu pula dengan angka prevalensi hipertensi yang terus meningkat secara dramatis dari 25.8% pada tahun 2013 menjadi 34.1% pada tahun 2018 (Astutik et al., 2020). Hal yang sama terjadi pada prevalensi LDL-C tinggi sebesar 41,9% di Indonesia pada tahun 2018 (Lee et al., 2021). Tingginya prevalensi penyakit terkait sindrom metabolik ini menunjukkan bahwa pengobatan sangat diperlukan. Pengobatan yang diterima pasien sindrom metabolik pada umumnya harus dikonsumsi dalam jangka waktu yang lama (Aryani et al., 2019), oleh karena itu penemuan dan pengembangan obat baru terus dilakukan, salah satunya memanfaatkan potensi dari herbal.

Saat ini telah banyak peneliti yang memberikan perhatian khusus dalam eksplorasi obat herbal tradisional. Ekstrak dari berbagai bagian tanaman diuji untuk mengidentifikasi pengobatan pada berbagai penyakit yang menurunkan kualitas hidup atau bahkan menyebabkan kematian pasien. *Rhizophora mucronata*, yang dikenal sebagai bakau merah, merupakan salah satu spesies bakau yang telah digunakan secara tradisional dalam pengobatan. Tanaman ini tersebar luas di daerah tropis dan subtropis. Spesies ini dapat ditemukan mulai dari Kepulauan Tambelan yang terpencil di Laut Natuna, Indonesia, hingga wilayah pesisir Thailand dan Kepulauan Andaman dan Nikobar (Naktang et al., 2023; Ragavan et al., 2015; Setyawan & Ulumuddin, 1970). Selain perannya yang penting dalam ekosistem, seperti melindungi garis pantai dari erosi, menyediakan habitat bagi kehidupan laut, dan menyerap karbon (Eid et al., 2020; Piro et al., 2023), *Rhizophora mucronata* juga memiliki nilai penting dalam dunia pengobatan tradisional. Beberapa bagian dari tumbuhan ini, termasuk kulit batang digunakan oleh masyarakat Burma, India, dan China untuk mengobati diare, disentri, demam, angina, diabetes, hematuria, dan perdarahan. Kompres dengan daun *R. mucronata* digunakan untuk mengobati luka ikan bersisik. Orang Indocina menggunakan akar untuk mengobati angina dan perdarahan. Masyarakat Melayu menggunakan daun tua dan/atau akar untuk membantu wanita melahirkan. Masyarakat Burma menggunakan kulit kayu untuk mengobati urine berdarah, Tiongkok dan Jepang menggunakannya untuk mengobati diare, dan Indocina menggunakannya untuk mengobati angina.

Penggunaan tradisional untuk mengobati penyakit metabolik beberapa diantaranya telah digunakan oleh masyarakat India sebagai anti angina, antidiabetes, antihipertensi, dan menurunkan kadar urea darah (Light, 2004). Kulit kayu, akar, daun, buah, dan bunga *R. mucronata* secara tradisional digunakan sebagai obat di daerah pesisir Asia Selatan untuk mengobati masalah kesehatan seperti diabetes (Bandaranayake, 2002).

Meskipun beberapa penelitian terkait kandungan senyawa dan efek farmakologis telah dilakukan, namun review mengenai tanaman ini masih terbatas, dan data yang disajikan belum mencakup penelitian terbaru baik tentang kandungan senyawa maupun efek farmakologisnya. Selain itu, sejauh yang kami ketahui, *Rhizophora mucronata* belum memiliki monografi dalam farmakope herbal Indonesia, yang menyebabkan kurangnya informasi relevan mengenai kandungan senyawa dan efek farmakologis tanaman ini. Oleh karena itu, artikel ini melakukan tinjauan tentang aktivitas fitokimia dan farmakologis *Rhizophora mucronata*.

2. METODE

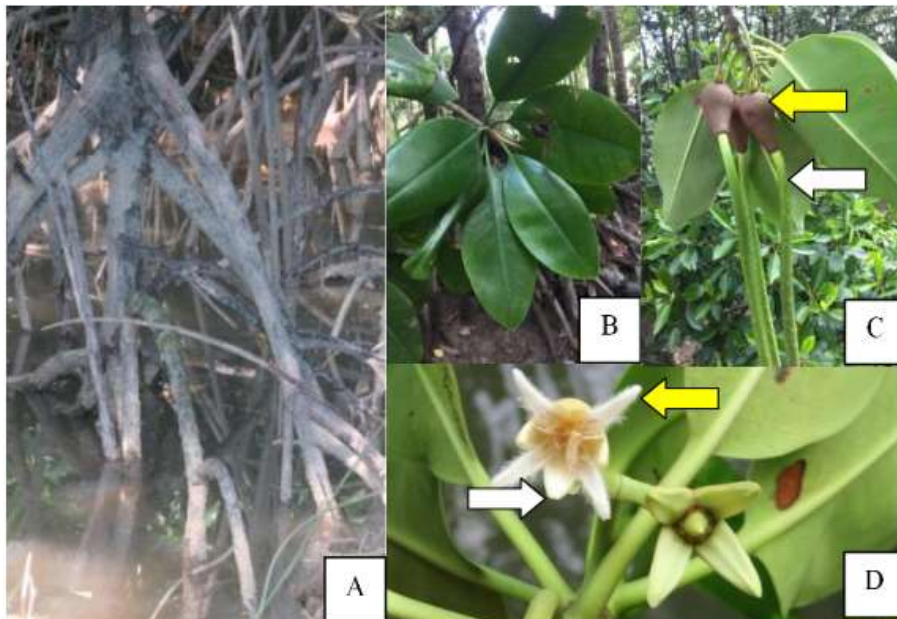
Review literatur dilakukan untuk mengidentifikasi secara lengkap fitokimia dan potensi terapeutik *Rhizophora mucronata* terhadap penyakit gangguan metabolik. Basis data berikut telah dicari, dari tanggal paling awal yang tersedia: Google Scholar, PubMed, NCBI, Science Direct. Artikel yang digunakan berasal dari jurnal internasional dan nasional berupa original artikel dengan kata kunci "*Rhizophora mucronata*," "*Red mangrove*". Pencarian artikel menghasilkan 100 original artikel. Semua artikel yang diidentifikasi dibaca, dan proses penyortiran dilakukan berdasarkan topik fitokimia dan efek pada penyakit metabolik berupa antioksidan, antidislipidemia, antiuricemia, dan antidiabetes, dan merupakan artikel dari 10 tahun terakhir. Proses penyaringan menghasilkan 16 artikel yang selanjutnya digunakan dalam review ini. Semua artikel kemudian dimasukkan ke dalam perangkat lunak manajemen referensi (*Mendeley*) untuk menghilangkan duplikat sitasi.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 *Rhizophora mucronata*

Tumbuhan mangrove tersebar di sebagian besar wilayah pesisir tropis di wilayah Pasifik Barat hingga Afrika Timur. Kelompok ini terdiri dari tiga spesies (dua di antaranya berkerabat dekat), *R. mucronata*, *R. stylosa*, dan *R. apiculata*. Distribusinya tampak berkesinambungan, tetapi spesies *R. Mucronata* sebagian besar terdapat di daerah yang memiliki aliran air tawar. Nama umum *R. mucronata* pada beberapa daerah yaitu abat (Ceram, Indonesia), bakau (Borneo, Sumatra), bako (Java, Indonesia), bangsa (Aceh, Indonesia), lolaro, belukap (Sulawesi, Indonesia) (Elevitch, 2006). Tinggi pohon

hingga 25m, akar untuk menyokong pertumbuhan pohon. Kulit batang hitam gelap dengan celah horizontal. Daun tunggal dengan tangkai daun, tersusun berlawanan, ukuran daun rata-rata panjang 17,90 cm dan lebar 9,40 cm, elips-lonjong lebar, puncak lancip, pangkal baji, seluruh tepi dengan permukaan kasar, berurat-urat dengan pola yang dalam, hijau tua dan adanya titik-titik hitam di bawah permukaan daun. Bunga dari *R. mucronata* memiliki aktinomorfik dan polipetal, 4 sepal putih krem, 4 petal putih krem, bentuk lanset, permukaan berbulu lebat, 8 benang sari. Buah bentuknya soliter, coklat kusam saat matang, bentuk seperti buah pir (Shamin-Shazwan et al., 2021). Adapun bentuk morfologi dari *R. Mucronata* dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. *Rhizophora mucronata*. (A) Akar udara dan akar panggung; (B) daun; (C) buah (panah kuning) dan hipokotil (panah putih); (D) bunga putih krem (panah kuning) dan bunga yang telah dibuahi dengan sepal putih krem (panah putih) (Shamin-Shazwan et al., 2021).

3.2 Sindrom metabolik

Sindrom metabolik (SM) adalah salah satu masalah kesehatan yang paling umum saat ini, memengaruhi hampir 30% populasi dunia. Sindrom ini dikaitkan dengan sekumpulan kelainan metabolik, termasuk obesitas, resistensi insulin, hipertensi, dan dislipidemia, serta dapat menimbulkan risiko signifikan terhadap perkembangan penyakit kardiovaskular aterosklerotik dan diabetes melitus tipe II (Martemucci et al., 2023). Patogenesis penyakit ini belum dipahami sepenuhnya, namun inflamasi dan stress oksidatif diduga memainkan peran penting pada kondisi ini (Mohamed et al., 2023). Selain itu, perubahan abnormal metabolisme yang terjadi dalam jangka waktu yang lama juga diduga menjadi penyebab kondisi ini (Dong et al., 2024). Oleh sebab itu, penanganan terbaik yaitu salah satunya dengan perbaikan pola konsumsi, khususnya yang memiliki

antioksidan (Suriyaprom et al., 2019). Sumber antioksidan yang aman untuk dikonsumsi dalam jangka waktu lama berasal dari tanaman herbal (Xu et al., 2017). Banyak peneliti terutama pada bidang bahan alam melakukan eksplorasi banyak tumbuhan yang memiliki daya antioksidan, serta aktivitas farmakologisnya terhadap penyakit-penyakit terkait sindrom metabolik ini. Salah satu tanaman yang penting untuk dibahas mengenai kemampuannya untuk mencegah penyakit sindroma metabolik, dan menjadi fokus dari review ini adalah adalah *R. mucronata* Lam.

3.3 *Rhizophora mucronata* dan Kandungan senyawanya

Rhizophora mucronata yang dikenal sebagai salah satu spesies mangrove yang telah digunakan secara tradisional dalam pengobatan penyakit terutama yang berkaitan dengan sindrom metabolik. Beberapa diantaranya masyarakat Asia Selatan termasuk India menggunakan kulit kayu, akar, daun, buah, dan bunga untuk pengobatan diabetes melitus dan inflamasi (Sur et al., 2015). Efek farmakologis tersebut disebabkan oleh kandungan senyawanya. Adapun kandungan senyawa tersebut dapat dilihat pada Tabel 1.

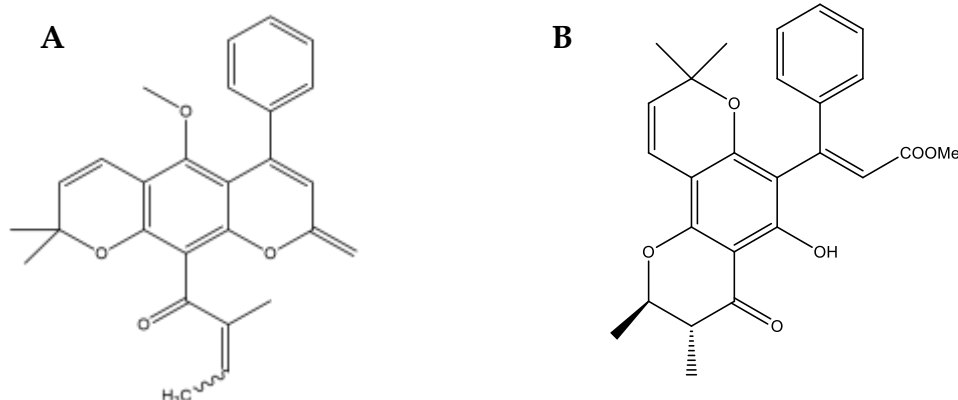
Tabel 1. Kandungan senyawa *R. mucronata*

No.	Bagian tanaman	Sampel	Nama senyawa	Aktivitas farmakologis	Pustaka
1.	Daun	Ekstrak metanol	Quinizarin	<ul style="list-style-type: none"> - Antibakteri <i>Bacillus cereus</i> and <i>Klebsiella aerogenes</i> - Antioksidan - Antikanker HeLa (cervical) and MDA-MB231 	(Sachithanandam et al., 2022)
2	Daun	Ekstrak etanol	Coumarins 3-hydroxy-4-phenyl, di- <i>tert</i> -butyl-2-hydroxybenzylidene-amino-2-indanol, tritriacontane triterpenoid saponins oxalates Nonyl 1,4-diaza-2,5-dioxo-3-isobutyl bicyclo[4.3.0]nonane cycloicosane tetracosahexaene, 2,3-propanetriol Diacetate benzene 1,1'-[oxybis(methylene)]bis,		(Chelliah et al., 2023)

			<p>pyrrolo[1,2-a]pyrazine-1,4-dione,</p> <p>hexahydro-3-(2-methylpr, 1,2,3-trimethyl</p> <p>hexadecanoic acid,</p> <p>pyrrolo[1,2-a]pyrazine-1,4-dione</p> <p>hexahydro-3-(2-methylpr sitosterol</p> <p>12,15-octadecatrienoicacid</p>		
3	Daun	Ekstrak aquades	<p><i>N-p</i>-coumaroyltyramine atau paprazine</p> <p><i>N-trans</i>-caffeoyltryramine</p> <p>quercetin 3-<i>O</i>-β-d-glucoside</p> <p>angelicoidenol-2-<i>O</i>-β-d-apiofuranosyl-(1 \rightarrow 6)-β-d-glucopyranoside</p> <p>Lotusine</p> <p>kaempferol-<i>O</i>-hexose-<i>O</i>-deoxyhexose</p> <p>Luteolin</p> <p>syringaresinol-4-<i>O</i>-β-d-glucopyranoside</p> <p>Taxifolin</p> <p>Hispidulin</p> <p>Ellagitannin</p>	Antioksidan	(Beulah et al., 2022)
4	Daun	Ekstrak metanol	(+)-catechin	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibitor Acetylcholinesterase (AChE) dan butyrylcholinesterase (BChE) - Antioksidan 	(Suganthy & Devi, 2016)
5	Daun	Ekstrak methanol	Gallic acid, Quercetin coumarin	<ul style="list-style-type: none"> - Antioksidan - Antidiabetes 	(Sur et al., 2015)
6	Kulit batang	Ekstrak etil asetat	Lupeol β -sitosterol and quercetin		(Rohini & Das, 2011)
7	Daun	Ekstrak metanol	Ethanone 1-(2-hydroxy-5-methylphenyl)		(Manilal et al., 2015)
8	Akar	Ekstrak etil asetat	rhizophorin A (6R,11S,13S)-6,11,13-trihydroxy-2,3-seco-14-		(Anjaneyulu et al., 2002)

			labden-2,8-olid-3-oic acid)		
			rhizophorin B (ent-3beta,20-epoxy-3alpha,18-dihydroxy-15-beyerene)		
			Rhizophorin C (17-hydroxybeyer-15-en-3-one)		
			Rhizophorin D (3beta,17-diacetoxy-15-beyeren-2-one)		
			Rhizophorin E (3beta,6alpha-diacetoxy-8(14),15-isopimaradien-2-one)		
9	Daun	Fraksi etil asetat	benzamide		(Andayani et al., 2018)
10	Daun	Ekstrak etanol	(R)-hexane- 3-ol		(Sachin et al., 2014)
11	Kulit batang		7methoxy coumarins		
12	Daun	non-saponifiablelipids (NSLs	Dolichol	Antikanker pada sel WiDr	(Istiqomah et al., 2021)
13	Daun	Fraksi etil asetat-nheksan	squalene	antigastric carcinogenic	(Palaniyandi et al., 2018)
14	Daun	Ekstrak etanol	Quebrachitol	Antibakteri S. epidermidis	(Karuppiah & Thirunanasambandham, 2020)
15	Daun	Ekstrak petroleum eter	3-O-(4-hydroxy cinnamoyl)-taraxerol		(Ahmad et al., 2015)
16	Kulit batang	Ekstrak kloroform	N,N'-dicyclohexyl urea	Antibakteri	(Resmi et al., 2021)
17	Daun	Fraksi diklorometan	Amalicine Vindoline Catharanthine Serpentine	Antibakteri terhadap <i>Staphylococcus aureus</i>	(S Gurudeeban et al., 2015)
18	Daun	Fraksi etil asetat	4,14,23-Trimethyl-3 β -sitosterol 7-Ethyl-3 β -sitosterol Sitosteryl-3 β -(3 ³ E)-pent-3 ³ -enoate 12 α -hydroxy-3 β -sitosterol	Antiinflamasi terhadap 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 enzymes	(K. Chakraborty et al., 2021)
19	Daun	Ekstrak methanol	olean-18(19)-en-3b-yl-(3,6-dimethyl-3E,6Z-dienoate) 13a)-27-frido-olean-14(15)-en-(17a)-furanyl-3b-ol	Antiinflamasi terhadap 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 enzymes	(K. Chakraborty & Raola, 2017)
20	Daun	Ekstrak methanol	methoxyinophyllum P		(Taniguchi et al., 2018)

			Calocoumarin B	Antikanker terhadap sel HeLa, HL-60, NIH 3T3	
			Benzoic acid		
			Amentoflavone		
			Naringenin		
			Calophyllolide		
			Brasimarin C		
			6-deoxy-jacareubin		
			Inophyllum C		
			Isocalophyllic acid		
			Inophyllum E		
			Calophyllic acid		
			Jacareubin		
			1,3,5-tri-hydroxy-2-(3-methylbut-2-enyl)xanthone		
			New coumarin 1 (Gambar 2A)		
			New coumarin 2 (Gambar 2B)		



Gambar 2. Struktur molekul senyawa new coumarin yang telah diidentifikasi pada *R. mucronata*, new coumarin 1 (A), 2 (B) (Taniguchi et al., 2018)

3.4 Aktivitas antiinflamasi

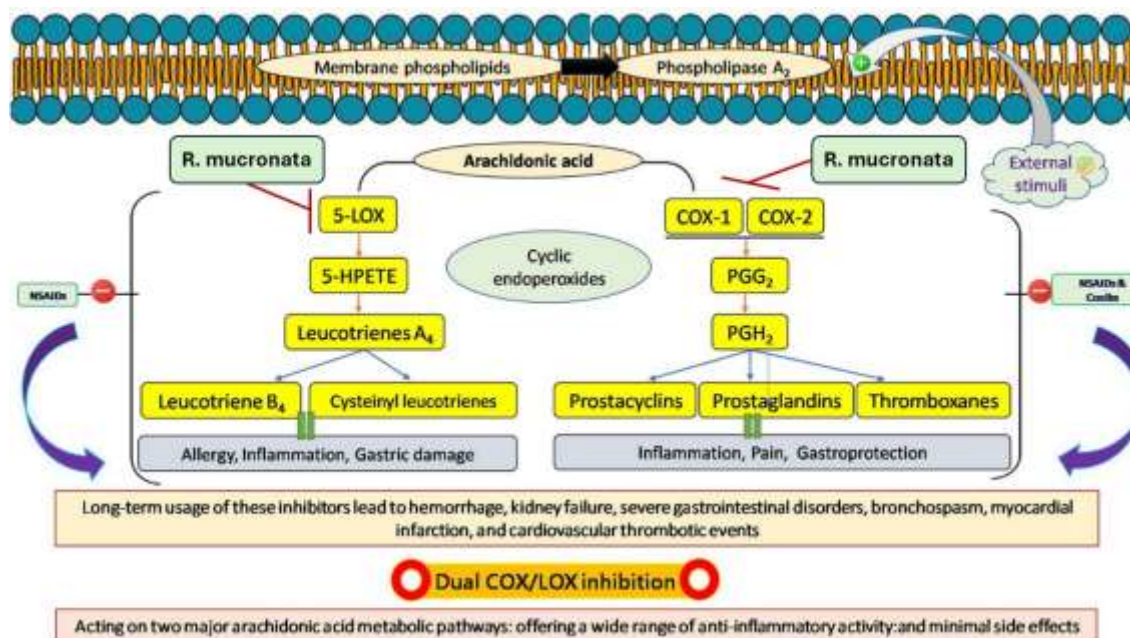
Empat senyawa turunan sitosterol telah berhasil diisolasi dari fraksi etil asetat dari daun *R. mucronata*. Senyawa tersebut selanjutnya diujikan secara invitro pada enzim 5-lipoksigenase dan siklooksigenase-2 untuk menilai efek inflamasinya. Hasil menunjukkan bahwa senyawa 2a-Hidroksi-3 β -sitosterol menunjukkan potensi penghambatan yang jauh lebih besar terhadap 5-LOX (IC₅₀ 1,85 mM) dibandingkan dengan analog β -sitosterol lainnya dan agen anti-inflamasi ibuprofen (IC₅₀ 4,5 mM). Senyawa tersebut memiliki indeks selektivitas yang lebih besar pada COX-2 dibandingkan dengan ibuprofen, menunjukkan bahwa senyawa β -sitosterol (4) yang diteliti memiliki sifat penekanan selektif yang lebih tinggi terhadap COX-2 yang dapat

diinduksi secara pro-inflamasi dibandingkan isoenzim konstitutif COX-1 (R. Chakraborty et al., 2022). Ekstrak metanol daun juga diujikan pada reseptor yang sama pada penelitian berbeda, dan menunjukkan dua senyawa yang berhasil diisolasi yaitu furanyl oleanene menunjukkan aktivitas antioksidan yang secara signifikan lebih besar dibandingkan dengan prenylated oleanene, namun kedua senyawa tersebut tidak menunjukkan perbedaan signifikan dalam penghambatan 5-lipooksigenase dibandingkan dengan obat sintesis ibuprofen (K. Chakraborty & Raola, 2017).

Ekstrak kulit batang, akar, dan daun dari *R. mucronata* digunakan pada uji antiinflamasi menggunakan metode degradasi protein. Hasil menunjukkan bahwa inhibisi maksimal terjadi pada ekstrak akar sebesar 296.26%, diikuti dengan kulit batang dan daun yaitu 259.48%, dan 237.62%, berturut-turut. Pada pengujian lainnya dengan metode penghambatan hemolisis sel darah merah (RBC) yang diinduksi oleh panas, menunjukkan penghambatan maksimum terjadi pada sampel kulit batang, diikuti akar, dan daun dengan nilai 284.17%, 265.05%, 232.61%, berturut-turut (Kaur et al., 2018). Pada penelitian berbeda, ekstrak etanol daun (konsentrasi 100, 200, 300 and 400 mg), juga digunakan pada pengujian antiinflamasi menggunakan tiga metode uji, yaitu uji stabilisasi membran, uji denaturasi protein, dan uji denaturasi albumin. Hasil menunjukkan konsentrasi 400 mg sampel dapat memberikan perlindungan maksimal pada setiap metode uji (Kumari et al., 2015). Selain itu, ekstrak etanol daun juga menunjukkan aktivitas antianalgesik pada dosis 500 mg/kgBB dan efeknya lebih baik dibandingkan asetosal (Nanuru et al., 2021). Selain in vitro, pengujian in vivo menggunakan hewan yang diinduksi karagenan juga telah dilakukan, dan hasil menunjukkan dosis 100 mg/kg sampel yang diberikan secara oral secara signifikan mengurangi edema kaki sebesar 44,44% dibandingkan dengan kontrol, dan dibandingkan dengan standar natrium diklofenak yang mengurangi sebesar 33,33% (Ray et al., 2017). Pada penelitian berbeda, dilakukan pengujian antiinflamasi pada hewan yang diinduksi diabetes, dengan melihat produksi sitokin tumour necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-1 β (IL-1 β). Hasil menunjukkan pemberian ekstrak metanol:air daun *R. mucronata* dosis 200 mg/kg dan 400 mg/kg mengurangi sitokin pro-inflamasi dalam serum hewan (Ray et al., 2020).

Mekanisme molekuler aktivitas antiinflamasi dari *R. mucronata* belum sepenuhnya dipelajari, namun penelitian menunjukkan adanya mekanisme penghambatan pada enzim siklooksigenase (COX) dan lipooksigenase (LOX). Kedua enzim ini diketahui memainkan peranan penting dalam pembentukan indikator pro inflamasi yang diinisiasi oleh asam arakidonat (Rudrapal et al., 2023). Kemampuan *R. mucronata* sebagai inhibitor ganda COX/5-LOX memberikan banyak manfaat terapeutik dibandingkan dengan NSAID, yaitu dapat bekerja pada dua jalur metabolisme utama asam arakidonat

dan memiliki berbagai aktivitas antiinflamasi. Selain itu, inhibitor ganda memberikan perlindungan lambung yang lebih baik dan profil kardiovaskular yang lebih aman, yang merupakan efek samping paling mengganggu dari inhibitor COX (Gambar 3). Tambahan, hal yang menarik kandungan senyawa 2 α -Hidroksi-3 β -sitosterol dalam *R. mucronata* terikat lebih kuat pada COX-2 dibandingkan COX-1, sehingga efek samping yang sering dikeluhkan seperti efek samping gastrointestinal dapat dihindari (Khan et al., 2019).



Gambar 3. Prediksi mekanisme molekuler *Rhizophora mucronata* sebagai antiinflamasi melalui penghambatan pada siklooksigenase (COX) dan lipoksigenase (LOX)

3.5 *R. mucronata* sebagai antiaterosklerosis

Aterosklerosis adalah penyakit arteri kronis yang ditandai dengan penumpukan plak di dalam dinding arteri, yang dapat menyebabkan penyempitan dan pengerasan pembuluh darah. Penyakit ini merupakan salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia, berkontribusi terhadap kondisi serius seperti penyakit jantung koroner dan stroke (Meidayanti, 2021). Tahap awal aterosklerosis dimulai dengan masuknya low-density lipoprotein (LDL) ke dalam intima arteri. LDL kemudian mengalami oksidasi menjadi LDL teroksidasi (ox-LDL) yang akan mengaktifkan sel endotel. Sel endotel yang teraktivasi mengekspresikan molekul adhesi leukosit seperti Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM-1) di permukaan arteri. VCAM-1 kemudian berinteraksi dengan monosit dalam sirkulasi. Monosit yang telah menempel pada sel endotel vaskular kemudian bermigrasi ke lapisan intima arteri yang dimediasi oleh Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1). Monosit kemudian berdiferensiasi menjadi

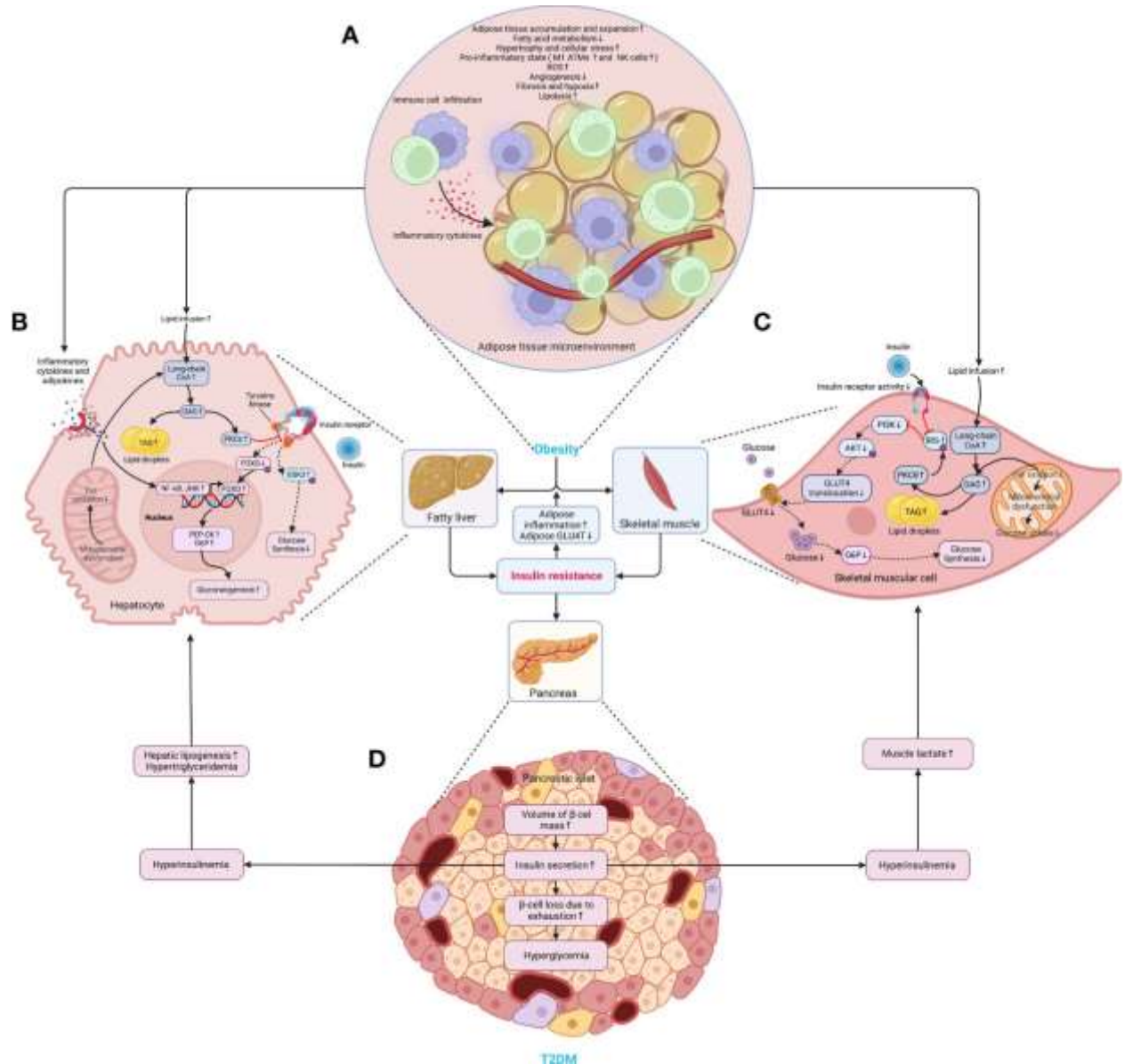
makrofag sebagai respons terhadap Macrophage-Colony Stimulating Factor (M-CSF). Makrofag ini kemudian menyerap kolesterol berlebih melalui reseptor skavenger, yang menyebabkan pembentukan sel busa. Pembentukan sel busa yang terjadi pada tahap awal aterosclerosis merupakan tanda utama penyakit aterosklerotik (Hamidy et al., 2020).

Penelitian antiaterosclerosis dari *R. mucronata* masih sangat terbatas. Ekstrak buah *R. mucronata* dilaporkan dapat menekan jumlah sel busa yang terbentuk pada tahap awal aterosclerosis berdasarkan hasil histopatologi jaringan aorta tikus yang telah dimodelkan (Hamidy et al., 2020). Eksplorasi efek farmakologi antiaterosclerosis masih sangat dibutuhkan untuk mendukung hipotesis aktivitas *R. mucronata*.

3.6 *R. mucronata* sebagai antiobesitas dan antidiabetes melitus

Obesitas sangat terkait dengan perkembangan diabetes. Obesitas didefinisikan sebagai penumpukan lemak yang berlebihan di berbagai bagian tubuh atau organ, yang dikenal sebagai lemak ektopik atau di seluruh tubuh. Salah satu penyebab utama obesitas adalah ketidakseimbangan antara energi berlebih yang disimpan dan energi yang digunakan oleh tubuh, yang dapat mengganggu sinyal nutrisi dan menghasilkan pengeluaran energi yang tidak memadai (Chandrasekaran & Weiskirchen, 2024; Lin & Li, 2021).

Obesitas mempengaruhi jumlah asam lemak yang berdampak pada perlemakan hati dan otot skeletal (Ruze et al., 2023). Adanya jaringan adiposa putih (WAT) di otot rangka dan hati meningkatkan kadar diasilgliserol (DAG), yang mengaktifkan C (PKC ϵ), yang menyebabkan penurunan penyerapan glukosa di otot dan mengganggu aktivasi sintesis glikogen yang diinduksi oleh insulin serta penekanan produksi glukosa di hati, yang memicu hiperglikemia. Mekanisme molekuler mengenai penyebab resistensi insulin yang diinduksi oleh obesitas hingga kini masih belum jelas, namun beberapa peneliti dapat dijelaskan pada Gambar 2 (Ruze et al., 2023)



Gambar 4. Resistensi insulin yang dipengaruhi oleh kondisi obesitas. (A) Akumulasi adiposa pada obesitas menciptakan lingkungan mikro, (B) peningkatan lipolisis dalam jaringan adiposa menyebabkan peningkatan sementara diasilgliserol (DAG), (C) Di otot rangka, peningkatan lipid menyebabkan akumulasi CoA rantai panjang intraseluler dan meningkatkan kadar diasilgliserol (DAG), (D) peradangan dan transportasi glukosa di jaringan adiposa, yang menyebabkan sel beta pankreas meningkat untuk memenuhi kebutuhan sekresi insulin yang lebih besar (Ruze et al., 2023).

Akumulasi dan perluasan jaringan adiposa lemak yang tidak normal pada obesitas menciptakan lingkungan mikro yang ditandai oleh metabolisme asam lemak yang kurang aktif serta memicu stres seluler dan gangguan pro-inflamasi. Hal ini menyebabkan peningkatan lipolisis, stres oksidatif, dan hipoksia akibat fibrosis dan angiogenesis yang tidak memadai (Gambar 3). Di hati peningkatan lipolisis dalam jaringan adiposa menyebabkan peningkatan sementara diasilgliserol (DAG).

Selanjutnya, DAG kemudian disintesis menjadi trigliserida (TAG) dan disimpan sebagai tetesan lipid. Sementara itu, DAG mengaktifkan PKC ϵ dan menghambat tirosin kinase reseptor insulin, merusak sinyal insulin dan mengurangi sintesis glikogen yang distimulasi oleh insulin karena penurunan fosforilasi glikogen sintase kinase 3 (GSK3). Pada saat yang sama, DAG juga menurunkan aktivitas glikogen sintase dan mendorong glukoneogenesis hati melalui penurunan fosforilasi forkhead box subgroup O (FoxO), di mana peningkatan FoxO berpindah ke inti sel dan meningkatkan transkripsi gen enzim glukoneogenik, seperti fosfoenolpiruvat karboksikinase (PEP-CK) dan G6P. Demikian pula, sitokin dan adipositokin yang dilepaskan selama peradangan sistemik meningkatkan transkripsi enzim glukoneogenik hati dengan mengaktifkan NF- κ B dan JNK. Di otot rangka, peningkatan lipid menyebabkan akumulasi CoA rantai panjang intraseluler dan meningkatkan kadar diasilgliserol (DAG), yang juga disebabkan oleh penurunan oksidasi lemak akibat disfungsi mitokondria dan penurunan penyerapan glukosa. DAG juga mengaktifkan isoform theta dari protein kinase C (PKC θ), yang menyebabkan peningkatan fosforilasi IRS-1 dan menghambat sinyal insulin serta aktivasi jalur PI3K/AKT berikutnya, yang mengurangi transportasi glukosa dan sintesis glikogen. Sementara resistensi insulin yang diinduksi oleh obesitas memperburuk peradangan dan transportasi glukosa di jaringan adiposa, massa sel beta pankreas meningkat untuk memenuhi kebutuhan sekresi insulin yang lebih besar. Namun, peningkatan sekresi insulin menyebabkan hiperinsulinemia, yang pada gilirannya memperparah akumulasi lipid di hati dan sistemik. Selain itu, hiperinsulinemia meningkatkan kadar laktat di otot, yang dilepaskan ke dalam sirkulasi dan digunakan sebagai substrat untuk lipogenesis hati. Akhirnya, sel beta mengalami kerusakan, dan kekurangan sekresi insulin menyebabkan hiperglikemia (Ruze et al., 2023). Kondisi hiperglikemia dan resistensi insulin ini memicu kondisi diabetes mellitus tipe 2 (Galicia-Garcia et al., 2020).

Penelitian terkait efek antiobesitas *R. mucronata* hingga saat ini masih sangat terbatas. Sebuah penelitian *in silico* dilakukan untuk menilai interaksi molekuler kandungan senyawa dari *R. mucronata* pada enzim *alpha-ketoglutarate Dependent Dioxygenase* FTO (*Fat mass and obesity-associated protein*). Enzim tersebut diketahui merupakan demetilase RNA N6-metiladenosin (m6A) pertama yang dilaporkan dalam sel eukariotik (Azzam et al., 2022), dan memainkan peranan penting pada obesitas (Zhao et al., 2014). Pada penelitian tersebut, senyawa yang terkandung dalam *R. mucrona* seperti sistin, asam fenilasetat, akrilamida, kaprilon, dan asam oleat digunakan pada pengujian *in silico*. Hasil menunjukkan, asam fenilasetat memiliki energi pengikatan sebesar -5,42 kcal/mol, dan dapat membentuk dua interaksi ikatan hidrogen pada residu LEU 82 dan ARG 388, serta dapat menekan aksi protein obesitas (S. Gurudeeban et al., 2012). Hasil

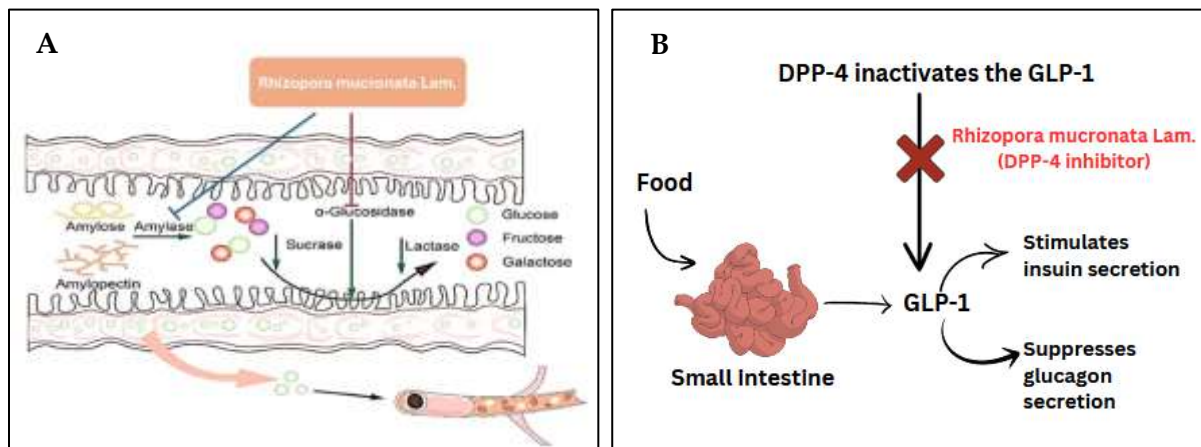
ini dapat menjadi dasar untuk uji lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo*, baik untuk pembuktian efek antiobesitas maupun efek pada penyakit penyerta seperti diabetes melitus.

Eksplorasi aktivitas antidiabetes dari *R. mucronata* telah diteliti lebih dalam oleh banyak ahli. Uji *in vitro* menggunakan sampel daun, dan batang telah dilaporkan. Penelitian mengenai efek ekstrak dan fraksi etil asetat daun *R. mucronata* terhadap alfa glukosidase menunjukkan baik ekstrak dan fraksi dapat menghambat enzim alfa glukosidase lebih baik dari akarbose, dengan IC_{50} ekstrak dan fraksi etil asetat sebesar 7.65, dan 5.89 mg/mL, berturut-turut (Budi Sasmito & Puspitasari, 2016). Hal yang sama juga telah dilaporkan pada ekstrak metanol daun yang menunjukkan daya hambat pada alfa glukosidase paling besar dibandingkan akarbose, dengan nilai IC_{50} yaitu sebesar 0.043 mg/mL (Puspitasari et al., 2024). Ekstrak etanol dan air dari kulit batang juga telah digunakan untuk pengujian antidiabetes terhadap alfa glukosidase, dan diperoleh hasil ekstrak air memiliki daya hambat yang baik dengan nilai IC_{50} sebesar 13.3 μ g/mL (Trinh et al., 2016). Pada penelitian berbeda, ekstrak etanol batang *R. mucronata* terhadap alfa glukosidase, menunjukkan nilai IC_{50} terendah dibandingkan tanaman lainnya yaitu sebesar 0.08 μ g/mL (Jairaman et al., 2022).

Pengujian antidiabetes secara *in vivo* juga telah banyak dilaporkan. Ekstrak etanol daun konsentrasi 300, 600, dan 1200 mg/KgBB diberikan secara oral pada mencit yang telah diinduksi streptozotosin (STZ). Hasil menunjukkan dosis 600 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah (KGD) puasa lebih baik dibandingkan konsentrasi lainnya (Usman, Kusumaningtyas, et al., 2023). Ekstrak etil asetat daun *R. mucronata* dapat menurunkan kadar glukosa darah sebesar 57,64% pada tikus yang diberi induksi glukosa (Usman, Masruhim, et al., 2023). Ekstrak air dari daun dilaporkan dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi streptozotosin, dan melindungi pankreas dari apoptosis yang ditandai dengan tidak ditemukan ekspresi caspase 3 dan tanda nekrosis pada hasil histopatologi pankreas (Al-Jaghtmi et al., 2020). Ekstrak metanol daun diberikan pada tikus diabetes yang sebelumnya telah dimodelkan menggunakan streptozotosin, menunjukkan hasil adanya penurunan kadar glukosa darah tikus setelah diberikan ekstrak (Sur et al., 2015). Sebuah penelitian yang menggabungkan *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan, ekstrak metanol daun *R. mucronata* dapat menurunkan kadar glukosa darah, dan menghambat alfa glukosidase dan alfa amilase (Adhikari et al., 2016).

Pengujian *in silico* aktivitas antidiabetes *R. mucronata* pada beberapa target telah dilaporkan. Sebuah penelitian menggunakan kandungan senyawa seperti sistin, asam fenil asetat, akrilamida, kaprilon dan asam oleat untuk dilihat interaksi molekulernya pada reseptor DPP4. Hasil diperoleh dari lima senyawa, senyawa sistein berperan

menunjukkan energi ikatan sebesar -5,89 kkal/mol, dan membentuk tujuh ikatan hidrogen dengan reseptor DPP4 (Selvaraj Gurudeeban et al., 2012). Oleh sebab itu, mekanisme molekuler *R. mucronata* dalam menurunkan kadar glukosa darah diduga melalui mekanisme penghambatan enzim alfa glukosidase, alfa amilase, dan DPP-4 (Gambar 5).



Gambar 5. Mekanisme molekuler efek antidiabetes *Rhizophora mucronata* Lam. Sampel *R. mucronata* Lam. menghambat (A) enzim alfa amilase dan alfa glukosidase, serta (B) enzim DPP-4.

4. KESIMPULAN

Review ini memberikan gambaran tentang kandungan fitokimia dan aktivitas farmakologis *Rhizophora mucronata*. Senyawa kimia yang diidentifikasi mencakup senyawa dari kelompok flavonoid, alkaloid, dan asam lemak. Senyawa-senyawa ini berkontribusi terhadap aktivitas farmakologisnya terkait sindrom metabolik, seperti antidiabetes dan antiobesitas, antiaterosklerosis, antiinflamasi. Penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk menilai toksisitas tanaman ini bila dikonsumsi jangka panjang sebagai herbal penyakit sindroma metabolik.

DAFTAR PUSTAKA

- Adhikari, A., Ray, M., Das, A. K., & Sur, T. K. (2016). Antidiabetic and antioxidant activity of *Rhizophora mucronata* leaves (Indian sundarban mangrove): An in vitro and in vivo study. *Ayu*, 37(1), 76-81.
- Ahmad, A., Siddiqui, P. J., Naz, A., & Faizi, S. (2015). Pure form bulk isolation of rare and bioactive triterpenoid 3-o-(4-hydroxy cinnamoyl) taraxerol from mangrove plant *rhizophora mucronata* through classical chemistry, and biological activities of *rhizophora mucronata*. *Natural Products An Indian Journal*, 11(2), 497-501. <https://doi.org/10.5040/9781440880148.0190>

- Al-Jaghtmi, O. H. A., Zeid, I. E. M. E. A., Al-Ghamdi, K. M. S., Heba, H. M., & Ahmad, M. S. (2020). Antihyperglycemic, Antioxidant and Antiapoptotic Effect of *Rhizophora Mucronata* and *Avicennia Marina* in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *Medical Archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*, 74(6), 421–427. <https://doi.org/10.5455/medarh.2020.74.421-427>
- Andayani, D. G. S., Anggraeni, S. R., Liviawaty, E., Chrisentia, R. M., & Srikandace, Y. (2018). Isolation, identification of alkaloid from *Rhizophora mucronata* and the activity of its methanol extract against barnacles. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 160(1), 12005. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/160/1/012005>
- Anjaneyulu, A. S. R., Anjaneyulu, V., & Rao, V. L. (2002). New beyerane and isopimarane diterpenoids from *Rhizophora mucronata*. *Journal of Asian Natural Products Research*, 4(1), 53–61. <https://doi.org/10.1080/10286020290019703>
- Aryani, F., Noverianti, W., & Muharni, S. (2019). Analysis of Improvement in Medication Adherence by Using Medication Aids in Type 2 Diabetic Mellitus Outpatients in Community Health Centers Pekanbaru City. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 16(02), 228–243.
- Astutik, E., Puspikawati, S. I., Dewi, D. M. S. K., Mandagi, A. M., & Sebayang, S. K. (2020). Prevalence and Risk Factors of High Blood Pressure among Adults in Banyuwangi Coastal Communities, Indonesia. *Ethiopian Journal of Health Sciences*, 30(6), 941–950. <https://doi.org/10.4314/ejhs.v30i6.12>
- Azzam, S. K., Alsafar, H., & Sajini, A. A. (2022). FTO m6A Demethylase in Obesity and Cancer: Implications and Underlying Molecular Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7). <https://doi.org/10.3390/ijms23073800>
- Bandaranayake, W. M. (2002). Bioactivities, bioactive compounds and chemical constituents of mangrove plants. *Wetlands Ecology and Management*, 10(6), 421–452. <https://doi.org/10.1023/A:1021397624349>
- Beulah, G., Deepthimahanthi, D., Simhachalam, G., Chintagunta, A. D., Sravya, M. V. N., & Kumar, N. S. S. (2022). Purification and characterisation of phytochemicals extracted from *Rhizophora mucronata*: Their efficacy against *Pseudomonas aeruginosa* infection in *Catla catla*. *Reviews in Analytical Chemistry*, 41(1), 275–286. <https://doi.org/10.1515/revac-2022-0050>
- Budi Sasmito, B., & Puspitasari, Y. E. (2016). Antidiabetic and antioxidant activities of tannin extract of *Rhizophora mucronata* leaves. *Available Online Www.Jocpr.Com Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 8(3), 143–148.
- Chakraborty, K., Joy, M., & Raola, V. K. (2021). Anti-inflammatory β -sitosterols from the Asiatic loop-root mangrove *Rhizophora mucronata* attenuate 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 enzymes. *Steroids*, 172, 108860.

<https://doi.org/10.1016/j.steroids.2021.108860>

Chakraborty, K., & Raola, V. K. (2017). Two rare antioxidant and anti-inflammatory oleanenes from loop root Asiatic mangrove *Rhizophora mucronata*. *Phytochemistry*, 135, 160–168. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2016.12.013>

Chakraborty, R., Bhattacharje, G., Baral, J., Manna, B., Mullick, J., Mathapati, B. S., Abraham, P., J. M., Hasija, Y., Ghosh, A., & Das, A. K. (2022). In-silico screening and in-vitro assay show the antiviral effect of Indomethacin against SARS-CoV-2. *Computers in Biology and Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.105788>

Chandrasekaran, P., & Weiskirchen, R. (2024). The Role of Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus—An Overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3). <https://doi.org/10.3390/ijms25031882>

Chelliah, C. K., Murugan, M., Rajivgandhi, G., Gnanasekaran, C., Govindan, R., Maruthupandy, M., Quero, F., Arulraj, A., Viswanathan, M. R., Alharbi, N. S., & Alshammery, N. H. (2023). Phytochemical derivatives and secondary metabolites rich *Rhizophora mucronata* as an active anti-oxidant and anti-bacterial agent against multi drug resistant bacteria. *Journal of King Saud University - Science*, 35(8), 102912. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jksus.2023.102912>

Dong, H., Sun, Y., Nie, L., Cui, A., Zhao, P., Leung, W. K., & Wang, Q. (2024). Metabolic memory: mechanisms and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 38. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01755-x>

Eid, E. M., Khedher, K. M., Ayed, H., Arshad, M., Moatamed, A., & Mouldi, A. (2020). Evaluation of carbon stock in the sediment of two mangrove species, *Avicennia marina* and *Rhizophora mucronata*, growing in the Farasan Islands, Saudi Arabia. *Oceanologia*, 62(2), 200–213. <https://doi.org/10.1016/j.oceano.2019.12.001>

Elevitch, C. R. (2006). *Traditional Trees of Pacific Islands : Their Culture, Environment, and Use*. permanent Agriculture Resources.

Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17). <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>

Gurudeeban, S., Satyavani, K., Ramanathan, T., & Balasubramanian, T. (2012). An in silico approach of alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase FTO inhibitors derived from *Rhizophora mucronata*. *Drug Invention Today*, 4(11), 594–598.

Gurudeeban, S, Ramanathan, T., & Satyavani, K. (2015). Antimicrobial and Radical Scavenging Effects of Alkaloid Extracts from *Rhizophora Mucronata*. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 49(1), 34–37. <https://doi.org/10.1007/s11094-015-1218-8>

- Gurudeeban, Selvaraj, Satyavani, K., Ramanathan, T., & Ravikumar, P. (2012). Dipeptidyl peptidase IV inhibitors derived from a mangrove flora *Rhizophora mucronata*: An in silico approach. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 7(3), 203–210. <https://doi.org/10.3329/bjp.v7i3.11636>
- Hamidy, M. Y., Masdar, H., & Darmawi. (2020). Effect of mangrove (*Rhizophora* sp) fruit extract on foam cell formation at the initiation stage of atherosclerosis. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 13(1), 423–427. <https://doi.org/10.13005/bpj/1902>
- Istiqomah, M., Hasibuan, P. A., Nuryawan, A., Lubis, S., Siregar, E., & Basyuni, M. (2021). The Anticancer Compound Dolichol from *Ceriops tagal* and *Rhizophora mucronata* Leaves Regulates Gene Expressions in WiDr Colon Cancer. *Sains Malaysiana*, 50, 181–189. <https://doi.org/10.17576/jsm-2021-5001-18>
- Jairaman, C., Alehaideb, Z. I., Yacoob, S. A. M., Alghamdi, S. S., Suliman, R. S., Venkataraman, A., Alghanem, B., Sivanesan, S., Vijayaraghavan, R., Rameshbabu, S., Pari, S. M., & Matou-Nasri, S. (2022). *Rhizophora mucronata* Lam. (Mangrove) Bark Extract Reduces Ethanol-Induced Liver Cell Death and Oxidative Stress in Swiss Albino Mice: In Vivo and In Silico Studies. *Metabolites*, 12(11). <https://doi.org/10.3390/metabo12111021>
- Karuppiyah, V., & Thirunanasambandham, R. (2020). Quebrachitol from *Rhizophora mucronata* inhibits biofilm formation and virulence production in *Staphylococcus epidermidis* by impairment of initial attachment and intercellular adhesion. *Archives of Microbiology*, 202(6), 1327–1340. <https://doi.org/10.1007/s00203-020-01844-9>
- Kaur, S., Syed Ali, M., Anuradha, V., Suganya, V., Ashashalini, A., & Bhuvana, P. (2018). In vitro anti-inflammatory activity of mangrove plant *Rhizophora mucronata* Lam. (Malpighiales: Rhizophoraceae). *Brazilian Journal of Biological Sciences*, 5(10), 417–426. <https://doi.org/10.21472/bjbs.051018>
- Khan, S., Andrews, K. L., & Chin-Dusting, J. P. F. (2019). Cyclo-Oxygenase (COX) Inhibitors and Cardiovascular Risk: Are Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Really Anti-Inflammatory? *International Journal of Molecular Sciences*, 20(17). <https://doi.org/10.3390/ijms20174262>
- Kumari, C. S., Yasmin, N., Hussain, M. R., & Babuselvam, M. (2015). In vitro anti-inflammatory and anti-arthritic property of *rhizophora mucronata* leaves. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 6(3), 482–485.
- Lee, Z.-V., Llanes, E. J., Sukmawan, R., Thongtang, N., Ho, H. Q. T., Barter, P., & Network, on behalf of the C. Ris. P. (CRISP) in A. (2021). Prevalence of plasma lipid disorders with an emphasis on LDL cholesterol in selected countries in the Asia-Pacific region. *Lipids in Health and Disease*, 20(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01450-8>
- Light, M. (2004). Medicinal and Aromatic Plants of Indian Ocean Islands: Madagascar, Comoros, Seychelles and Mascarenes. *South African Journal of Botany*, 70(4), 679.

[https://doi.org/10.1016/s0254-6299\(15\)30215-5](https://doi.org/10.1016/s0254-6299(15)30215-5)

- Lin, X., & Li, H. (2021). Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 706978. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>
- Manilal, A., Merdekios, B., Idhayadhulla, A., Muthukumar, C., & Melkie, M. (2015). An in vitro antagonistic efficacy validation of *Rhizophora mucronata*. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 5(1), 28–32. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(14\)60622-8](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(14)60622-8)
- Martemucci, G., Fracchiolla, G., Muraglia, M., Tardugno, R., Dibenedetto, R. S., & D'Alessandro, A. G. (2023). Metabolic Syndrome: A Narrative Review from the Oxidative Stress to the Management of Related Diseases. In *Antioxidants*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/antiox12122091>
- Meidayanti, D. (2021). Manfaat Likopen Dalam Tomat Sebagai Pencegahan Terhadap Timbulnya Aterosklerosis. *Jurnal Medika Utama*, 02(03), 2–6.
- Mohamed, S. M., Shalaby, M. A., El-Shiekh, R. A., El-Banna, H. A., Emam, S. R., & Bakr, A. F. (2023). Metabolic syndrome: risk factors, diagnosis, pathogenesis, and management with natural approaches. *Food Chemistry Advances*, 3, 100335. <https://doi.org/10.1016/j.focha.2023.100335>
- Naktang, C., Khanbo, S., Yundaeng, C., U-thoomporn, S., Kongkachana, W., Jiumjamrassil, D., Maknual, C., Wanthongchai, P., Tangphatsornruang, S., & Pootakham, W. (2023). Assessment of the Genetic Diversity and Population Structure of *Rhizophora mucronata* along Coastal Areas in Thailand. *Biology*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/biology12030484>
- Nanuru, E. W., Dewi, L., & Wibowo, P. (2021). Effect of Asiatic Mangrove (*Rhizophora Mucronata*) Leaves Extract As Analgesic in Male Albino Ddw Mice (*Mus Musculus L.*) Induced By 0,7% Acetic Acid. *Medical and Health Science Journal*, 5(2), 1–8. <https://doi.org/10.33086/mhsj.v5i2.2313>
- Palaniyandi, T., Asha, S., Natarajan, S., & Hari, R. (2018). In Vitro antigastric cancer activity of squalene, a triterpenoid compound isolated from *Rhizophora Mucronata* mangrove plant leaves against AGS cell line. *Pharmacognosy Magazine*, 14, 369. https://doi.org/10.4103/pm.pm_577_17
- Piro, A., Mazzuca, S., Phandee, S., Jenke, M., & Buapet, P. (2023). Physiology and proteomics analyses reveal the response mechanisms of *Rhizophora mucronata* seedlings to prolonged complete submergence. *Plant Biology*, 25(3), 420–432. <https://doi.org/10.1111/plb.13503>
- Puspitasari, Y. E., Tuenter, E., Breynaert, A., Foubert, K., Herawati, H., Hariati, A. M., Aulanni'am, A., De Bruyne, T., & Hermans, N. (2024). α -Glucosidase Inhibitory Activity of Tea and Kombucha from *Rhizophora mucronata* Leaves. In *Beverages*

(Vol. 10, Issue 1). <https://doi.org/10.3390/beverages10010022>

- Ragavan, P., Mohan, P. M., Jayaraj, R. S. C., Ravichandran, K., & Saravanan, S. (2015). *Rhizophora mucronata* var. *alokii* - A new variety of mangrove species from the Andaman and Nicobar Islands, India (Rhizophoraceae). *PhytoKeys*, 52(1), 95–103. <https://doi.org/10.3897/phytokeys.52.5037>
- Ray, M., Adhikari, A., Sur, T., Besra, S., Biswas, S., & Das, A. (2017). Evaluation Of Anti-Inflammatory Potential Of Ethanolic Extract Of The Leaves Of *Rhizophora Mucronata*, A Sunderban Mangrove. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences*, 6, 2506–2516.
- Ray, M., Indu, R., Bhattacharya, S., & Adhikari, A. (2020). Protective effect of *rhizophora mucronata* leaves on hepatic oxidative stress, serum cytokines and insulin resistance in type 2 diabetic rats. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 54(3), s562–s569. <https://doi.org/10.5530/ijper.54.3s.155>
- Resmi, P., Jitha, G., Murali, V., & Gopinath, A. (2021). Characterisation of nitrogen-containing organic compounds by UHPLC-Qtof-MS and anti-amylase activity from the chloroform extract of the bark of *Rhizophora mucronata*. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(1), 136. <https://doi.org/10.1186/s43094-021-00283-7>
- Rohini, R. M., & Das, A. K. (2011). Determination of lupeol, B-sitosterol and quercetin from ethyl acetate extract of *Rhizophora mucronata* bark by HPTLC technique. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 4(1), 103–105.
- Rudrapal, M., Eltayeb, W. A., Rakshit, G., El-Arabey, A. A., Khan, J., Aldosari, S. M., Alshehri, B., & Abdalla, M. (2023). Dual synergistic inhibition of COX and LOX by potential chemicals from Indian daily spices investigated through detailed computational studies. *Scientific Reports*, 13(1), 8656. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35161-0>
- Ruze, R., Liu, T., Zou, X., Song, J., Chen, Y., Xu, R., Yin, X., & Xu, Q. (2023). Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Frontiers in Endocrinology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1161521>
- Sachin, R., Shahana, K., & Rupali, G. (2014). Isolation and characterization of major phytoconstituents from the leaves of *Rhizophora mucronata* Lamk and *Acanthus ilicifolius* Linn. *Int. Res. J. of Science & Engineering*, 2(2), 51–59.
- Sachithanandam, V., Lalitha, P., Parthiban, A., Muthukumaran, J., Jain, M., Misra, R., Mageswaran, T., Sridhar, R., Purvaja, R., & Ramesh, R. (2022). A comprehensive in silico and in vitro studies on quinizarin: a promising phytochemical derived from *Rhizophora mucronata* Lam. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, 40(16), 7218–7229. <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1894983>
- Setyawan, A. D., & Ulumuddin, Y. I. (1970). Species diversity of *Rhizophora* in Tambelan

- Islands, Natuna Sea, Indonesia. *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*, 13(4), 172–177. <https://doi.org/10.13057/biodiv/d130402>
- Shamin-Shazwan, K., Shahari, R., Che Amri, C. N. A., Kassim, Z., & Ahmad, Z. (2021). Morphological Structures Of Rhizophora Apiculata Blume. And Rhizophora Mucronata Lam. *Science Heritage Journal*, 5(1), 01–04. <https://doi.org/10.26480/gws.01.2021.01.04>
- Suganthi, N., & Devi, K. P. (2016). In vitro antioxidant and anti-cholinesterase activities of Rhizophora mucronata. *Pharmaceutical Biology*, 54(1), 118–129. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1017886>
- Sur, T. K., Hazra, A. K., Bhattacharyya, D., & Hazra, A. (2015). Antiradical and antidiabetic properties of standardized extract of Sunderban mangrove Rhizophora mucronata. *Pharmacognosy Magazine*, 11(42), 389–394. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.153094>
- Suriyaprom, K., Kaewprasert, S., Putpadungwipon, P., Namjuntra, P., & Klongthalay, S. (2019). Association of antioxidant status and inflammatory markers with metabolic syndrome in Thais. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 38(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s41043-018-0158-9>
- Taniguchi, K., Funasaki, M., Kishida, A., Sadhu, S. K., Ahmed, F., Ishibashi, M., & Ohsaki, A. (2018). Two new coumarins and a new xanthone from the leaves of Rhizophora mucronata. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 28(6), 1063–1066. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.02.022>
- Trinh, B. T. D., Staerk, D., & Jäger, A. K. (2016). Screening for potential α -glucosidase and α -amylase inhibitory constituents from selected Vietnamese plants used to treat type 2 diabetes. *Journal of Ethnopharmacology*, 186, 189–195. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.03.060>
- Usman, U., Kusumaningtyas, P., Sukemi, S., & Erwin, E. (2023). An Evaluation of the Antidiabetic and Antimicrobial Activity of an Ethanolic Extract from Rhizophora mucronata Leaf. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 5(4), 541–549. <https://doi.org/10.25026/jsk.v5i4.1978>
- Usman, U., Masruhim, M. A., Kusumaningtyas, P., Erwin, E., & Bulan, D. E. (2023). Antioxidant and Antidiabetic from Rhizophora mucronata Derived from Sambera Beach, East Kalimantan, Indonesia. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 7(10), 4921–4926. <https://doi.org/10.26538/tjnpr/v7i10.31>
- Wahidin, M., Achadi, A., Besral, B., Kosen, S., Nadjib, M., Nurwahyuni, A., Ronoatmodjo, S., Rahajeng, E., Pane, M., & Kusuma, D. (2024). Projection of diabetes morbidity and mortality till 2045 in Indonesia based on risk factors and NCD prevention and control programs. *Scientific Reports*, 14(1), 5424. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54563-2>

- Xu, D. P., Li, Y., Meng, X., Zhou, T., Zhou, Y., Zheng, J., Zhang, J. J., & Li, H. Bin. (2017). Natural antioxidants in foods and medicinal plants: Extraction, assessment and resources. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(1). <https://doi.org/10.3390/ijms18010096>
- Zhao, X., Yang, Y., Sun, B.-F., Zhao, Y.-L., & Yang, Y.-G. (2014). FTO and obesity: mechanisms of association. *Current Diabetes Reports*, 14(5), 486. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0486-0>