

ARTIKEL PENELITIAN

Scoping Review: Efek Murbei Putih terhadap Penurunan Glycemia Rodensia Model Diabetes MelitusIhsani Putri HM,¹ Nurul Romadhona,² Waya Nurruhyuliawati³¹Program Pendidikan Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung,²Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung,³Departemen Ilmu Neurologi, Rumah Sakit Umum Daerah Al-Ihsan**Abstrak**

Pengobatan farmakologis diabetes melitus tipe 2 memiliki beberapa hambatan menjalaninya, seperti pengobatan berlangsung seumur hidup dan beragam efek samping. Salah satu pengobatan alternatif, yaitu ekstrak daun murbei putih. Tujuan penelitian ini menilai efek murbei putih terhadap penurunan *glycemia* pada rodensia model diabetes melitus tipe 2. Penelitian ini menggunakan metode *scoping review*. Database yang digunakan, yaitu *ScienceDirect*, *Ovid Clinical Edge*, dan *Google Scholar* dengan kata kunci tertentu pada jurnal 2016-2021. Jumlah jurnal yang didapat, yaitu 5.598 kemudian di skrining berdasar PICOS hingga didapatkan lima jurnal. Jurnal dengan kriteria *eligible* berdasar atas *critical appraisal* menggunakan instrumen *arrive 2.0*, yaitu sebanyak lima jurnal. Desain penelitian semua artikel, yaitu *true experimental* dengan menggunakan rodensia model diabetes melitus tipe 2. Intervensi yang diberikan adalah dengan berbagai sediaan daun murbei. Pengukuran pada jurnal terpilih, yaitu dengan *one touch basic blood glucose monitoring system* dan kolorimetri dengan *Reactivos GPL kits*. Hasil dari semua jurnal menunjukkan penurunan gula darah baik gula darah puasa, gula darah sewaktu, atau gula darah intraperitoneal. Proses yang terlibat dalam penurunan gula darah pada penelitian ini, yaitu dengan peningkatan ekspresi GLUT2 dan GLUT4, penurunan absorpsi glukosa di usus dan proses inflamasi, serta mempertahankan massa sel- β pankreas.

Kata kunci: Diabetes melitus, *glycemia*, murbei putih**Scoping Review Effect White Mulberry Reducing Glycemia Rodensia Model Diabetes Mellitus****Abstract**

Treatment of type 2 diabetes mellitus has several obstacles in carrying it out, including lifelong treatment, various of side effects. One of the alternative treatments is white mulberry leaf extract. The purpose of this study was to assess the effect of white mulberry on reducing blood glucose in type 2 diabetes mellitus. This study used a scoping review method. The databases used are ScienceDirect, Ovid Clinical Edge and Google Scholar with the certain keyword taken from 2016-2021. The number of journals obtained was 5,598 then screening with PICOS until it is obtained five journals. Journals appropriate with eligible criteria based on critical appraisal using arrive 2.0 instrument, which are five journals. The research design study of all articles is true experimental, using a type 2 diabetes mellitus rodentia. Then intervention provided was with various forms of mulberry leaf. Measurement in the selected articles have various methods such as one touch basic blood glucose monitoring system and colorimetry with reactivos GPL kits. The results of the three journals showed a decrease in fasting blood glucose, one journal showed a decrease in random blood glucose, and one article showed a decrease intraperitoneal blood sugar. The processes involved in lowering blood glucose in this study, by increase serum adiponectin, increase expression of GLUT2 and GLUT4, decrease absorption in the intestine and inflammatory process, and maintain the mass of pancreatic β -cell.

Keywords: Diabetes mellitus, glycemia, white mulberry

Received: 28 Januari 2022; Revised: 29 Jan 2022; Accepted: 29 Jan 2022; Published: 31 Jan 2022

Korespondensi: Ihsani Putri HM, Program Pendidikan Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung. Jl. Tamansari No. 22, Kota Bandung 40116, Provinsi Jawa Barat. E-mail: ihsani.putri354@gmail.com

Pendahuluan

Berdasar atas data *International Diabetes Federation* (IDF), Diabetes melitus tipe 2 memiliki prevalensi 90% dari keseluruhan penderita DM.¹ Diabetes melitus tipe 2 merupakan gangguan pada metabolisme endokrin yang mengakibatkan berkurang sekresi insulin yang mengakibatkan hiperglikemia.²⁻⁴ Pengobatan diabetes melitus tipe 2 merupakan pengobatan yang berlangsung seumur hidup terutama pengobatan farmakologis.⁵ Pengobatan farmakologis pada diabetes melitus tipe 2 memiliki berbagai efek samping, termasuk hipoglikemia berat bahkan kematian.⁶ Salah satu sediaan obat antihiperglikemik injeksi memiliki kekurangan penggunaan yang tidak nyaman.⁷⁻⁹

Salah satu ekstrak tumbuhan yang kaya akan fitokimia yaitu *Genus Morus* dari *Family Moraceae* atau dikenal dengan murbei digunakan dalam pengendalian diabetes melitus tipe 2.^{10,11} Murbei memiliki spesies lebih dari 150, di antaranya murbei putih (*Morus alba*) yang dapat menurunkan gula darah.^{12,13} Murbei putih tumbuh dengan cepat dengan masa hidup yang singkat.¹⁴ Daun murbei putih memiliki 1-*deoxynojirimycin* (DNJ).^{15,16} *Deoxynojirimycin* menjadi *glucosidase inhibitor*.¹⁷ Salah satu wilayah murbei putih yang ada di Indonesia terdapat di Konservasi *ex situ* Kebun Raya Bogor.^{11,18} Glukosa darah dapat dinilai dengan GDS >200 mg/dL, GDP >126 mg/dL, 2 jam setelah makan gula darah, OTGT, dan HbA1c.^{19,20}

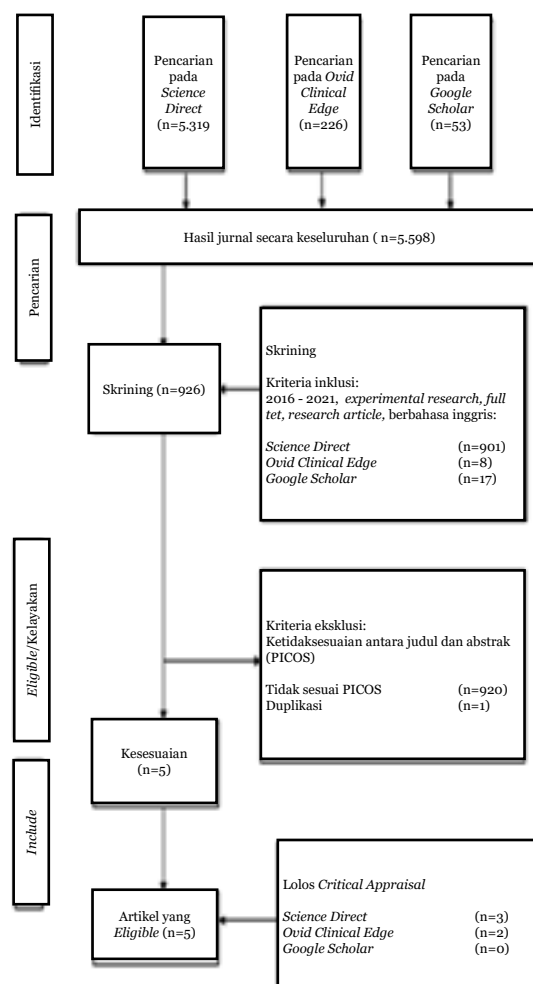
Penelitian ini dilakukan untuk menilai efek ekstrak daun murbei putih terhadap penurunan gula darah pada rodensia model diabetes melitus tipe 2 dengan metode deskriptif dengan prosedur *scoping review*.

Metode

Jenis penelitian yang digunakan adalah *scoping review*. Fokus utama penelitian adalah efek ekstrak daun murbei putih terhadap penurunan gula darah pada rodensia model diabetes melitus tipe 2. Sampel penelitian ini berjumlah 5.598 artikel penelitian dari jurnal internasional dan nasional. Data diekstraksi melalui proses tiga tahap. Pertama dilakukan pencarian data pada tiga sumber data yang digunakan *database*, yaitu *Science Direct*, *Ovid Clinical Edge* dengan kata kunci "*White mulberry OR Morus Alba AND blood glucose AND diabetes mellitus type 2*" dan *Google Scholar* menggunakan kata kunci "*White mulberry OR Morus alba OR murbei putih AND blood glucose AND diabetes mellitus type 2*". Kedua, judul dan abstrak di skrining sesuai dengan kriteria inklusi mencakup artikel penelitian yang telah dipublikasi pada jurnal internasional dan nasional yang berkaitan dengan efek ekstrak daun murbei putih terhadap penurunan gula darah pada rodensia model diabetes melitus

tipe 2 dengan menggunakan *database*; artikel yang diterbitkan dalam rentang waktu 2016 hingga 2021 (5 tahun); tipe artikel penelitian *original research articles* (*experimental research*); artikel penelitian *full text*; artikel berbahasa Inggris dan bahasa Indonesia.

Pada tahap ketiga, dilakukan skrining berdasar atas kriteria eksklusi. Kriteria eksklusi pada penelitian ini ketidaksesuaian antara judul artikel dan abstrak (tidak sesuai dengan PICOS); artikel lengkap yang tidak dapat diakses; artikel yang duplikasi dengan *database* lainnya. Artikel yang didapatkan berjumlah lima artikel yang memiliki kesesuaian dengan PICOS: *Population* (rodensia model diabetes melitus tipe 2), *Intervention* (ekstrak daun murbei putih), *Outcome* (penurunan gula darah), dan *Study* (*experimental research*). Setelah itu, artikel yang memenuhi *eligible* berdasar atas instrumen *critical appraisal arrive 2.0* sebanyak lima artikel.



Gambar Tahapan Pencarian dan Seleksi Artikel hingga Menjadi Artikel yang di-Review

Hasil Penelitian

Tabel 1 Hasil *Scoping Review* Sesuai dengan Permasalahan Penelitian yang Diteliti (Efek Ekstrak Daun Murbei Putih terhadap Penurunan Gula Darah pada Rodensia Model Diabetes Melitus Tipe 2)

No	Judul Penelitian, Tahun, Lokasi	Tujuan	Desain Penelitian, Jumlah Responden	Intervensi	Metode Pengukuran	Teknik Analisis	Hasil
1	<i>A novel formula Sang-Tong-Jian improves glycometabolism and ameliorates insulin resistance by activating PI3K/AKT pathway in type 2 diabetic KKAY mice.</i> 2016. Cina.	Menginvestigasi efek Sang Tong Jian (STJ) pada glikometabolisme dan resistensi insulin pada mencit KKAY.	<i>True experimental</i> , 50 mencit jantan KKAY.	Sebanyak 50 mencit KKAY jantan dibagi secara acak menjadi lima kelompok. Kelompok pertama menjadi kelompok model tanpa diberikan intervensi, lalu kelompok kedua diberikan intervensi oral metformin 260 mg/kg, kelompok ketiga diberikan turunan murbei berupa oral STJ dosis 105 mg/kg, kelompok keempat diberikan oral STJ dengan dosis 210 mg/kg, dan kelompok kelima diberikan oral STJ 420 mg/kg. Intervensi diberikan satu kali sehari per-oral selama 13 minggu.	<i>Level random blood glucose</i> (RBG) diuji setiap 10 hari selama eksperimen. Nilai RBG dari mencit KKAY diukur dengan menggunakan <i>One Touch Basic blood glucose monitoring system (Accu-Chek)</i> .	Data dianalisis menggunakan <i>statistical package for social sciences</i> (SPSS) versi 10.0. Data dinyatakan sebagai <i>mean ± standard deviation</i> (SD). Perbedaan hasil kedua kelompok dievaluasi menggunakan <i>two-tailed Student's t-test</i> atau <i>one-way ANOVA</i> dilanjutkan dengan <i>post hoc Dunnett's test</i> . Jika nilai $P < 0,05$ maka perbedaan hasil dari setiap kelompok dianggap bermakna secara statistik.	Efek STJ pada kadar RBG mencit KKAY diabetes setelah 10 hari intervensi terjadi penurunan dibandingkan dengan kelompok model. Setelah 50 hari intervensi STJ, terdapat reaksi hipoglikemik pada kelompok STJ dibandingkan dengan kelompok model.
2	<i>Morus alba L. Diminishes visceral adiposity, insulin resistance, behavioral alterations via regulation of gene expression of leptin, resistin and adiponectin in rats fed a high-cholesterol diet.</i> 2018. Mesir.	Menginvestigasi efek ekstrak etanol daun <i>M.alba</i> terhadap obesitas, dislipidemia, resistensi insulin, depresi, kecemasan, dan gangguan kognitif serta defisit motorik yang terkait dengan sekresi jaringan adiposa visceral pada tikus yang diberi <i>high cholesterol</i> diet.	<i>True experimental</i> , 18 tikus Wistar betina.	Tikus Wistar dikelompokkan menjadi tiga kelompok. Kelompok pertama menjadi kontrol normal, lalu kelompok kedua menjadi kelompok dengan intervensi <i>high cholesterol diet</i> (HCD) dengan menggunakan intubasi gastrik, sementara kelompok ketiga diberikan intervensi HCD dan diberikan oral ekstrak etanol daun <i>M.alba</i> menggunakan intubasi gastrik (100 mg/kg berat badan). Intervensi diberikan selama 8 minggu.	Pada akhir masa percobaan, tikus berada dalam fase <i>siestrus euthanasia</i> setelah puasa 14 jam dan sampel darah diambil dengan <i>diethylether anesthesia</i> dari <i>plexus retro-orbital</i> . Konsentrasi glukosa serum diukur menggunakan kolorimetri dengan <i>Reactivos GPL kits (Barcelona, Espana)</i> .	Data dianalisis menggunakan <i>statistical package for social sciences</i> (SPSS) versi 16. Data dinyatakan sebagai <i>mean ± standard error mean</i> (SEM). Perbedaan antar kelompok diuji signifikansi statistiknya menggunakan <i>One-way ANOVA</i> , dilanjutkan dengan uji <i>Tukey</i> . Nilai $P < 0,05$ dianggap signifikan untuk semua analisis data.	Pada kelompok dengan pemberian HCD dengan ekstrak etanol daun <i>M.alba</i> menunjukkan penurunan glukosa darah dibanding dengan kelompok HCD.
3	<i>Mulberry leaf aqueous extract ameliorates blood glucose and enhances energy expenditure in obese C57BL/6J mice.</i> 2019. Cina.	Melihat bagaimana efek <i>mulberry leaf aqueous extract M.alba</i> (MLAE) dalam meningkatkan metabolisme energi dan menurunkan glukosa darah, berat badan, metabolisme glukosa, dan resistensi insulin pada mencit obes yang diberikan pengobatan MLAE.	<i>True experimental</i> , 36 mencit C57BL/6J.	Mencit C57BL/6J dikelompokkan secara acak menjadi kelompok dengan <i>low fat diet</i> (LFD) (n=12) dan kelompok <i>high fat diet</i> (HFD) (n=24). Setelah delapan minggu diberi makan, enam mencit dipilih dari kelompok LFD dan 12 mencit dipilih dari kelompok HFD. Kelompok HFD secara acak dibagi menjadi kelompok yang MLAE (1.000 mg/kgBB) dilarutkan dalam air suling, diberikan dengan <i>stomach gavage</i> setiap hari dan kelompok HFD (masing-masing n=6). Intervensi diberikan selama 12 minggu.	Pengumpulan glukosa serum diambil dari ekor mencit setelah puasa selama 16 jam setiap empat minggu sekali, menggunakan <i>blood glucose meters (ACCUCHEK, Shanghai, China)</i> .	Semua data disajikan sebagai <i>mean ± SEM</i> . Untuk membandingkan rata-rata kelompok digunakan <i>single-factor analysis of variance (ANOVA)</i> dan diikuti dengan <i>two-tailed Student's t-test</i> menggunakan <i>MS Office Excel 2013</i> , lalu dikelompokkan menggunakan <i>GraphPad Prism, Version 5 (GraphPad Software)</i> untuk seluruh analisis statistik.	Dalam percobaan minggu ke-12 glukosa darah kelompok MLAE secara konsisten menurun, sedangkan kelompok HFD terus meningkat, dan pada kelompok LFD tidak terdapat perubahan. Dari minggu ke-4 dan ke-5 hingga minggu ke-12, perbedaan yang signifikan muncul pada glukosa darah kelompok MLAE dan HFD, glukosa darah pada LFD dan MLAE sama pada minggu ke-12.

4	<i>Administration of mulberry leaves maintains pancreatic β-cell mass in obese/type 2 diabetes mellitus mouse model.</i> 2020. Jepang	Mengevaluasi efek pemberian oral daun murbei terhadap fungsi pankreas pada mencit db/db.	<i>True experimental,</i> 36 mencit jantan db/db.	Mencit db/db dikelompokkan secara acak menjadi dua kelompok, kelompok diet kontrol dan kelompok diet daun murbei. Setiap kelompok dibagi menjadi tiga kelompok (setiap kelompok=6) dengan durasi pemberian makan dari usia tujuh minggu sampai 10 minggu untuk kelompok pertama, tujuh minggu sampai 15 minggu untuk kelompok kedua dan tujuh minggu sampai 20 minggu untuk kelompok ketiga. Kelompok diet kontrol diberikan <i>regular chow diet</i> terdiri dari 4,8% fat, 61,4% karbohidrat, 20,8% protein, 8,0% air dan 5,0% ash. Lalu untuk kelompok diet daun murbei diberikan <i>regular chow</i> yang terdapat 5% (w/w) <i>dried ML</i> .	Mencit dari masing-masing kelompok dieutanasia pada usia 10,15, dan 20 minggu, lalu darah dikumpulkan. Tes toleransi glukosa intraperitoneal (ipGTT), mencit menjalani puasa selama 16 jam, dan disuntik perbedaan intraperitoneal dengan 1,5 g/kg D-glukosa (Wako). Pemeriksaan nilai glukosa darah dihitung menggunakan <i>commercial kits, Glucose CII test Wako kit (Muratase-GOD method, Wako Pure Chemical Industries, Osaka, Japan)</i>	Semua hasil dinyatakan sebagai <i>mean \pm standard error mean (SEM)</i> . Semua data dianalisis menggunakan <i>Kaleida Graph software ver. 4.5. Trapezoidal rule</i> digunakan untuk menentukan <i>net area under the curve (net AUC)</i> . Menentukan perbedaan signifikan secara statistik digunakan <i>T-test</i> . Signifikan statistik ditetapkan pada $P < 0,05$.	Hasil penelitian menunjukkan penurunan pada minggu ke-10 terjadi penurunan kadar glukosa darah yang signifikan pada kelompok yang diberikan daun murbei dibanding dengan kelompok diet kontrol. Tidak ada penurunan yang signifikan antara dua kelompok pada minggu ke-15.
5	<i>Mulberry leaf reduces inflammation and insulin resistance in type 2 diabetic mice by TLRs and insulin signalling pathway.</i> 2019. Cina	Mengevaluasi bagaimana <i>water extract mulberry (WEM)</i> mempengaruhi <i>Toll-Like Receptor (TLR)</i> dan <i>insulin signaling pathway</i> pada otot rangka dan jaringan adiposa yang berubah pada kasus DM.	<i>True experimental,</i> 83 mencit ICR jantan.	Berdasar atas level pengambilan gula darah acak, mencit yang mengalami diabetes secara acak dibagi menjadi empat kelompok: (1) mencit diabetes/ tidak diberikan intervensi, (2) mencit diabetes diberikan intervensi 0,319 g <i>water extract mulberry</i> , (3) mencit diabetes yang diberikan intervensi 0,638 g <i>water extract mulberry</i> dan (4) mencit diabetes yang diberikan intervensi 1,276 g <i>water extract mulberry</i> . Pemberian <i>water extract mulberry</i> dengan <i>gavage</i> sekali sehari di pagi hari selama 10 minggu.	Glukosa puasa diukur setelah 12 jam puasa, diperiksa setiap dua minggu menggunakan <i>glucometer</i> .	<i>Area under curve (AUC)</i> dan <i>total body clearance (CLTB)</i> dihitung dengan <i>DAS 3.2.0</i> . Semua hasil dinyatakan sebagai <i>mean \pm SEM</i> dan diperiksa dengan <i>one way analysis of variance (ANOVA)</i> diikuti dengan perbandingan <i>Tukey's</i> . Perbedaan signifikan ditetapkan pada $P < 0,05$ menggunakan <i>SPSS 2.0</i> .	Glukosa darah semua kelompok perlakuan setelah pemberian <i>water extract mulberry</i> menurun signifikan pada minggu ke-6 ($P < 0,01$), dengan hasil yang paling signifikan pada kelompok pemberian <i>water extract mulberry</i> 1,276 g ($5,28 \pm 0,62$ mmol/L) dibanding dengan kelompok mencit diabetes ($18,22 \pm 2,37$ mmol/L) ($P < 0,05$) sampai akhir percobaan.

Pembahasan

Penelitian mengenai efek pemberian ekstrak daun murbei putih terhadap gula darah pada rodensia model diabetes melitus tipe 2 yang telah sesuai berdasar atas kriteria kelayakan (*eligible*), yaitu sebanyak lima jurnal. Hasil penelitian dari artikel yang telah dikaji, yaitu penelitian yang dilakukan oleh Kuai M dkk.²¹ (2016), Metwally FM dkk.²² (2019), He dkk.²³ (2019) dari *database ScienceDirect*, serta Tian dkk.²⁴ (2019) dan Suthamwong P dkk.²⁵ (2021) dari *database Ovid Clinical Edge* menunjukkan adanya efek yang signifikan dari pemberian ekstrak daun murbei putih terhadap penurunan gula darah pada rodensia model diabetes melitus tipe 2.

Pada lima jurnal yang telah dikaji, tiga artikel menunjukkan penurunan gula darah puasa pada

tikus atau mencit model diabetes melitus tipe 2 yang diberikan intervensi ekstrak daun murbei putih. Satu artikel menunjukkan penurunan gula darah sewaktu pada mencit model diabetes melitus tipe 2. Satu artikel menunjukkan penurunan gula darah intraperitoneal pada mencit diabetes melitus tipe 2.

Penelitian Metwally FM dkk.²² (2019) dari *database ScienceDirect* menunjukkan penurunan gula darah puasa. Hasil didapatkan karena pemberian ekstrak murbei putih meningkatkan penyerapan glukosa dengan mengaktivasi GLUT maka akan menurunkan glukosa darah.

Penelitian dari He dkk.²³ (2019) dari *database ScienceDirect* menunjukkan penurunan gula darah puasa. Hasil tersebut dikarenakan murbei putih memiliki efek hipoglikemia karena terdapat kandungan

zat bioaktif *deoxyojirimycin* (DNJ), *flavonoid*, dan *polyphenol*. DNJ memiliki peran sebagai *inhibitor of intestinal α -glukosidase* yang akan menurunkan glukosa darah postprandial.

Penelitian yang dilakukan oleh Tian dkk.²⁴ (2019) dari *database Ovid Clinical Edge* menunjukkan penurunan nilai gula darah puasa. Hasil tersebut diperoleh karena pemberian WEM akan menurunkan glukosa darah dengan menghambat TLR-2 *signaling pathway* sebagai mekanisme peradangan. Pada mencit yang diberikan WEM menghambat aktivasi MyD88, mengganggu ekspresi TRAF6, dan menurunkan transaktivasi NF- κ B sehingga akan menetralkan proses peradangan dan glukosa yang tinggi.

Penelitian yang dilakukan oleh Kuai dkk.²¹ (2016) dari *database ScienceDirect* menunjukkan penurunan gula darah sewaktu. Hasil tersebut dapat diakibatkan oleh pemberian STJ yang meningkatkan ekspresi gen dan protein dari GLUT2 dan GLUT4 serta mempromosikan translokasi GLUT4 pada mencit diabetes KKAY. GLUT tersebut akan menurunkan glukosa dalam darah.

Penelitian yang dilakukan oleh Suthamwong dkk.²⁵ (2021) dari *database Ovid Clinical Edge* menunjukkan penurunan nilai gula darah pada ipGTT. Hasil tersebut diakibatkan oleh daun murbei membantu mempertahankan massa sel- β pankreas pada mencit db/db.

Simpulan

Berdasar atas hasil *review* artikel di atas dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak daun murbei baik dengan pemberian kelompok turunannya seperti STJ atau pengolahannya dengan etanol, *aqueous*, *dried*, *water* pada ekstrak daun murbei memiliki peran dalam menurunkan kadar gula darah pada kelompok rodensia model diabetes melitus tipe 2 dengan berbagai macam rekayasa genetik seperti mencit jenis KKAY, C57BL/6J, db/db, ICR dan tikus Wistar.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada partisipan yang telah bersedia berpartisipasi dalam kegiatan penelitian ini sehingga penelitian ini dapat terlaksana.

Daftar Pustaka

- Williams R, Colagiuri S, Almutairi RD. IDF DIABETES ATLAS. Ninth. Suvi Karuranga, Belma Malanda, Pouya Saedi PS, editor. Brussels: International Diabetes Federation; 2019. 4–77 p.
- Kalin MF, Goncalves M, John-Kalarickal J, Fonseca V. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Princ Diabetes Mellit* Third Ed. 2017;45(3):267–77.
- DeFronzo RA, Eldor R, Bdul-Ghani MA. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl.2):127–38.
- Soelistijo SA, Lindarto D, Decroli D. Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia 2019. Endokrinol Indones; Jakarta: 2019.
- Santhanakrishnan I, Lakshminarayanan S, Kar SS. Factors affecting compliance to management of diabetes in Urban Health Center of a tertiary care teaching hospital of south India. *J Nat Sci Biol Med*. 2014;5(2):365–8.
- Prabhakar PK, Doble M. Mechanism of action of natural products used in the treatment of diabetes mellitus. Vol. 17, *Chinese J Integrative Med*. 2011;17:563–74.
- Margaret Chan. Global report on diabetes. Isbn. 2016;978:6–86.
- Yusni, Akbar IB, Rezanisa, Fahlevi R. Penurunan kadar gula darah akibat pemberian ekstrak manggis (*arcinia mangostana*) dan tomat (*Lycopersicum esculentum* Mill) pada tikus diabetes. *GMHC*. 2017;5(1):57–63.
- Engwerda EEC, Tack CJ, De Galan BE. Needle-free jet injection of rapid-acting insulin improves early postprandial glucose control in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3436–41.
- Zafar MS, Muhammad F, Javed I, Akhtar M, Khaliq T, Aslam B, dkk. White mulberry (*Morus alba*): a brief phytochemical and pharmacological evaluations account. *Int J Agric Biol*. 2013;15(3):612–20.
- He X, Fang J, Ruan Y, Wang X, Sun Y, Wu N, dkk. Structures, bioactivities and future prospective of polysaccharides from *Morus alba* (white mulberry): a review. *Food Chem*. 2018;245:899–910.
- Mena P, Sánchez-Salcedo EM, Tassotti M, Martínez JJ, Hernández F, Del Rio D. Phytochemical evaluation of eight white (*Morus alba* L.) and black (*Morus nigra* L.) mulberry clones grown in Spain based on UHPLC-ESI-MSn metabolomic profiles. *Food Res Int*. 2016 Nov 1;89:1116–22.
- Chan EWC, Lye PY, Wong SK. Phytochemistry, pharmacology, and clinical trials of *Morus alba*. *Chinese J Natural Med*. 2016;14:17–30.
- Kadam RA, Dhumal ND, Khyade VB. The Mulberry, *Morus alba* (L.): The Medicinal Herbal Source for Human Health. *Int J Curr Microbiol Appl Sci*. 2019;8(04):2941–64.
- Badgujar SB, Patel VV., Bandivdekar AH, Mahajan

- RT. Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of *Ficus carica*: a review. *Pharm Biol.* 2014;52(11):1487–503.
16. Ramappa VK, Srivastava D, Singh P, Kumar U, Singh V. Mulberry 1-deoxynojirimycin (DNJ): an exemplary compound for therapeutics. *J Hortic Sci Biotechnol.* 2020;95(6):679–86.
 17. Wilson RD, Islam MDS. Effects of white mulberry (*Morus alba*) leaf tea investigated in a type 2 diabetes model of rats. *Acta Pol Pharm - Drug Res.* 2015;72(1):153–60.
 18. Sahromi. Konservasi ex situ Famili Moraceae di Kebun Raya Bogor, Jawa Barat. *Pros Sem Nas Masy Biodiv Indon.* 2020;6(1):505–11.
 19. Guangcui Xu YZ. Type 2 Diabetes mellitus-disease, diagnosis and treatment. *J Diabetes Metab.* 2015;06(05):1–6.
 20. Chaudhary N, Tyagi N. Diabetes mellitus: an overview. *Int J Res Dev Pharm Life Sci.* 2018;7(4):3030–3.
 21. Kuai M, Li Y, Sun X, Ma Z, Lin C, Jing Y, dkk. A novel formula Sang-Tong-Jian improves glycometabolism and ameliorates insulin resistance by activating PI3K/AKT pathway in type 2 diabetic KKAY mice. *Biomed Pharmacother.* 2016 Dec 1;84:1585–94.
 22. Metwally FM, Rashad H, Mahmoud AA. *Morus alba* L. Diminishes visceral adiposity, insulin resistance, behavioral alterations via regulation of gene expression of leptin, resistin and adiponectin in rats fed a high-cholesterol diet. *Physiol Behav.* 2019 Mar 15;201:1–11.
 23. He X, Li H, Gao R, Zhang C, Liang F, Sheng Y, dkk. Mulberry leaf aqueous extract ameliorates blood glucose and enhances energy expenditure in obese C57BL/6J mice. *J Funct Foods.* 2019 Dec 1;63.
 24. Tian S, Wang M, Liu C, Zhao H, Zhao B. Mulberry leaf reduces inflammation and insulin resistance in type 2 diabetic mice by TLRs and insulin signalling pathway. *BMC Complement Altern Med [Internet].* 2019 Dec 21;19(1):326.
 25. Suthamwong P, Minami M, Okada T, Shiwaku N, Uesugi M, Yokode M, dkk. Administration of mulberry leaves maintains pancreatic β -cell mass in obese/type 2 diabetes mellitus mouse model. *BMC Complement Med Ther [Internet].* 2020 Dec 6;20(1):136.