

PENGARUH EKSTRAK ETANOL DARI DAUN MURBEI (*Morus alba* L.) TERHADAP MODEL HEWAN DENGAN RESISTENSI INSULIN YANG DIHASILKAN OLEH DIET TINGGI LEMAK DAN FRUKTOSA

EFFECTS OF ETHANOL EXTRACT FROM MULBERRY LEAVES (*Morus alba* L.) ON ANIMAL MODELS WITH INSULIN RESISTANCE INDUCED BY HIGH-FAT AND FRUCTOSE DIETS

Aulia Nurfazri Istiqomah^{1*}, Widhya Aligita¹, Kharina Septi Lestari¹, Lidya Istiani Putri¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana

*Corresponding Author Email: aulia.nurfazri@bku.ac.id

DOI : <http://dx.doi.org/10.47653/farm.v12i1.728>

ABSTRAK

Resistensi insulin merupakan kondisi di mana sensitivitas terhadap insulin menurun, dan ini menjadi salah satu faktor penyebab diabetes melitus tipe 2. Saat ini, resistensi insulin banyak dipicu oleh pola hidup yang tidak sehat, termasuk konsumsi berlebihan makanan manis dan makanan tinggi lemak, terutama yang mengandung asam lemak bebas. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi aktivitas ekstrak etanol dari daun murbei (*Morus alba* L.) pada model hewan yang mengalami resistensi insulin akibat konsumsi diet tinggi lemak dan fruktosa. Penelitian dilakukan secara in vivo menggunakan tikus jantan galur Wistar. Hewan percobaan dibagi menjadi enam kelompok, yaitu kelompok kontrol normal, kelompok induksi, kelompok pembanding (Metformin 45 mg/KgBB), serta kelompok yang menerima ekstrak etanol daun murbei dengan dosis 200 mg/KgBB, 400 mg/KgBB, dan 600 mg/KgBB. Pengujian dilakukan selama 42 hari melalui pemberian pakan yang kaya lemak dan fruktosa sebanyak 1800 mg/KgBB. Parameter yang diukur meliputi kadar glukosa darah dan tes toleransi insulin. Penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol dari daun murbei dapat meningkatkan sensitivitas insulin, dengan dosis efektif yang teridentifikasi pada 400 mg/KgBB.

Kata Kunci: Daun murbei, *Morus alba*, resistensi insulin

ABSTRACT

Insulin resistance is a state of reduced insulin sensitivity and a triggering factor for type 2 diabetes mellitus. The occurrence of insulin resistance nowadays is mainly caused by unhealthy lifestyles, such as consuming a lot of sweet foods and high-fat foods, especially foods containing free fatty acids. This study aims to provide an overview of the activity of the ethanol extract from the leaves of *Morus alba* L. in an animal insulin resistance model induced by a high-fat diet and fructose. The research was carried out in vivo on male Wistar rats. The test animals were divided into six groups consisting of standard control, induction, comparison (Metformin 45 mg/KgBW), as well as mulberry leaf ethanol extract groups at doses of 200 mg/KgBW, 400 mg/KgBW and 600 mg/KgBW. Testing was conducted for 42 days with feed inducers high in fat and 1800 mg/KgBW fructose. The parameters measured are blood glucose levels and insulin tolerance tests. The results show that mulberry leaf ethanol extract can increase insulin sensitivity at an effective 400 mg/KgBW dose.

Keywords: Mulberry leaf, *Morus alba*, insulin resistance

PENDAHULUAN

Ketidakmampuan tubuh untuk merespons insulin, yang sering kali muncul sebagai sindrom metabolik, merupakan faktor kunci dalam perkembangan diabetes tipe 2. Kondisi ini ditandai oleh gangguan dalam proses pensinyalan insulin dan kekurangan insulin yang bukan disebabkan oleh autoimunitas,

yang pada akhirnya menyebabkan kadar gula darah tinggi (hiperglikemia). Hiperglikemia menjadi bukti nyata ketika fungsi insulin terganggu di hati, otot rangka dan jaringan adiposa. Ketika berkembang menjadi diabetes, sel-sel pulau pankreas secara bertahap kehilangan kemampuannya untuk

mengeluarkan semua insulin yang dibutuhkan dan produksi glukosa meningkat karena peningkatan glukoneogenesis hati (Velez et al., 2014).

Resistensi insulin saat ini banyak dipicu oleh gaya hidup yang kurang sehat, yang meliputi konsumsi berlebihan makanan manis yang tinggi fruktosa dan makanan berlemak, khususnya yang mengandung asam lemak bebas (Kurnia & Pratiwi, 2021).

Fruktosa yang ada dalam tubuh tidak merangsang pelepasan hormon leptin dan tidak menghalangi sekresi hormon ghrelin, yang berfungsi dalam mengatur rasa lapar dan kenyang. Sebagai hasilnya, individu sering kali merasa kurang puas setelah mengonsumsi makanan yang tinggi fruktosa, sehingga mereka cenderung mengonsumsi lebih banyak makanan. Kondisi ini dapat menyebabkan penumpukan fruktosa yang berlebihan dan berpotensi meningkatkan kadar glukosa dalam darah (Kurnia & Pratiwi, 2021).

Di sisi lain, konsumsi makanan yang tinggi lemak dapat menyebabkan peningkatan penumpukan asam lemak bebas dalam jaringan, yang pada gilirannya dapat memicu resistensi insulin, terutama di hati dan otot. Resistensi insulin ini mengurangi kapasitas jaringan perifer untuk memanfaatkan glukosa yang dipengaruhi oleh insulin. Baik kekurangan insulin maupun resistensi insulin mengganggu proses fosforilasi Insulin Receptor Substrate (IRS), yang mengakibatkan berkurangnya translokasi glucose transporter-4 (GLUT-4) dan penurunan oksidasi glukosa. Akibatnya, glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel, yang menyebabkan hiperglikemia dan berkontribusi pada perkembangan diabetes melitus. Kombinasi antara resistensi insulin dan gangguan dalam sekresi insulin berkontribusi pada munculnya diabetes melitus tipe 2 (Muhammad, 2018).

Pengelolaan diabetes adalah salah satu pendekatan yang umum diterapkan untuk

mengatasi masalah resistensi insulin. Saat ini, sebagian besar terapi untuk diabetes bergantung pada penggunaan obat-obatan sintesis, yang sering kali menimbulkan efek samping yang signifikan, seperti penurunan kadar glukosa darah yang berlebihan (hipoglikemia), serta efek samping lainnya seperti sakit kepala, mual, muntah, pusing, dan gangguan pencernaan. Oleh karena itu, banyak individu mulai mempertimbangkan pengobatan herbal sebagai alternatif yang lebih minim efek samping (Aulia Nurfazri Istiqomah et al., 2021).

Salah satu tumbuhan yang digunakan masyarakat untuk pengobatan adalah daun murbei (*Morus alba* L.) yang memiliki efek farmakologi diantaranya sebagai antioksidan, antidiabetes, antimikroba, pemutih kulit, sitotoksik, penghambatan glukosidase, antihiperlipidemia, antiobesitas, antiaterosklerotik, kardioprotektif dan aktivitas peningkatan kognitif (Chan et al., 2016).

Penelitian yang dilakukan oleh Burhan, A (2022) mengenai daun murbei mengidentifikasi adanya senyawa-senyawa seperti alkaloid, steroid/triterpenoid, flavonoid, saponin, dan tanin. Daun murbei (*Morus alba* L.) mengandung senyawa fenolik yang tidak hanya berfungsi sebagai antioksidan, tetapi juga memiliki kemampuan untuk menghambat enzim alfa-glukosidase, yang memberikan manfaat bagi penderita diabetes (Larasati & Hendriani, 2018).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan secara in vivo dengan menggunakan tikus putih jantan galur Wistar. Hewan percobaan dibagi menjadi enam kelompok, yang terdiri dari kelompok kontrol normal, kelompok induksi, kelompok pembanding yang menerima metformin dengan dosis 45 mg/KgBB, serta tiga kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak etanol dari daun murbei (EEDM) dengan dosis 200 mg/KgBB, 400 mg/KgBB, dan 600 mg/KgBB.

Tabel 1 Komposisi pakan standar dan pakan tinggi lemak (Noordam et al., 2019)

No.	Komposisi	Persentase	
		Pakan Standar	Pakan Tinggi Lemak
1	Tepung Terigu	41%	13%
2	Tepung Jagung	25%	25%
3	Tepung Ikan	16%	16%
4	Tepung Kacang Hijau	14%	14%
5	Minyak Sayur	4%	0%
6	Lemak Sapi	0%	32%
Total		100%	100%

Pengujian dilaksanakan dengan pendekatan preventif, di mana hewan percobaan menerima perlakuan sebelum diberikan pakan yang kaya lemak dan fruktosa selama 42 hari. Parameter yang diukur mencakup kadar glukosa darah puasa pada hari ke-0 dan ke-42, serta nilai konstanta tes toleransi insulin (KTTI) pada hari ke-0, 21, dan 42. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji statistik One Way ANOVA.

Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini diantaranya yaitu alat-alat gelas, microlab 300 dan perangkat lunak statistik.

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah etanol, daun murbei, fruktosa, pakan standar, pakan tinggi lemak, dan insulin.

Metode

Pengujian aktivitas ekstrak etanol daun murbei dalam meningkatkan sensitivitas insulin dilakukan menggunakan tikus putih jantan galur Wistar dilihat melalui parameter yang diukur yaitu KGD dengan metode heksokinase dan tes toleransi insulin yang dinyatakan dengan nilai konstanta tes toleransi insulin (KTTI). Dilakukan secara preventif pada model hewan resistensi insulin yang dibentuk dengan diinduksi pakan tinggi lemak dan fruktosa diberikan selama 42 hari secara oral. Masing-masing kelompok hewan uji dilakukan perlakuan sebagai berikut:

Tabel 2. Kelompok Perlakuan Hewan Uji

Kelompok Uji	Pakan Standar	Penginduksi		CMC 0,5%	Metformin 45 mg/KgBB	Ekstrak Etanol Daun Murbei (EEDM)		
		Pakan Tinggi Lemak	Fruktosa (1800 mg/ KgBB)			200 mg/ KgBB	400 mg/ KgBB	600 mg/ KgBB
KN	✓			✓				
KI		✓	✓	✓				
KP		✓	✓	✓	✓			
KE1		✓	✓	✓		✓		
KE2		✓	✓	✓			✓	
KE3		✓	✓	✓				✓

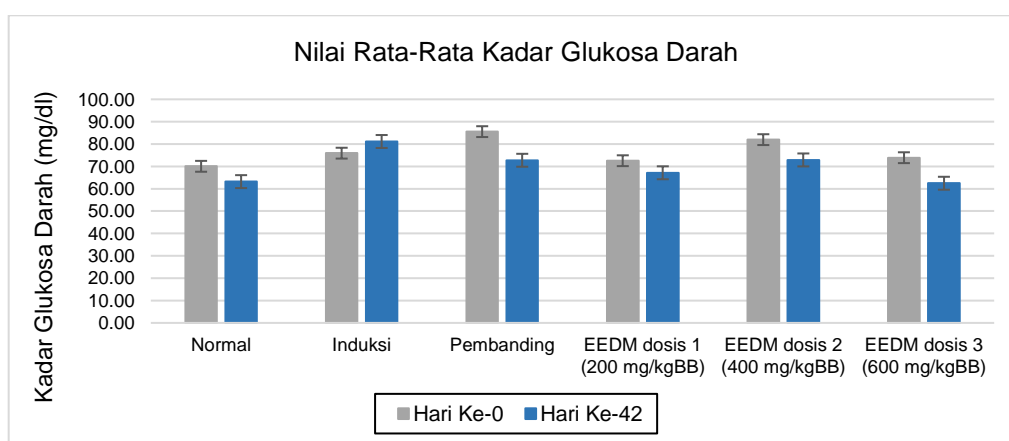
Keterangan:

- KN : Kelompok Normal
- KI : Kelompok Induksi
- KP : Kelompok Pembanding (Metformin 45 mg/KgBB)
- KE1 : Kelompok Ekstrak dosis 1 (200 mg/KgBB)
- KE2 : Kelompok Ekstrak dosis 2 (400 mg/KgBB)
- KE3 : Kelompok Ekstrak dosis 3 (600 mg/KgBB)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstraksi etanol dari daun murbei yang menunjukkan peningkatan sensitivitas insulin pada model hewan dengan resistensi insulin

yang diinduksi oleh diet tinggi lemak dan fruktosa dapat dievaluasi melalui berbagai parameter pengukuran seperti berikut :



Gambar 1. Nilai Rata-Rata Kadar Glukosa Darah Tiap Kelompok

Tabel 3. Nilai Rata-Rata Kadar Glukosa Darah (mg/dl) Tiap Kelompok

Kelompok	Hari Ke-0	Hari Ke-42
Normal	70,05 ± 10,07	63,20 ± 7,62
Induksi	75,93 ± 3,22	81,15 ± 9,14
Pembanding Metformin 45 mg/KgBB	85,55 ± 17,36	72,75 ± 17,40
EEDM 200 mg/KgBB	72,55 ± 11,26	67,15 ± 3,62
EEDM 400 mg/KgBB	81,98 ± 5,25	72,90 ± 10,10
EEDM 600 mg/KgBB	73,90 ± 19,61	62,48 ± 12,81

Menurut tabel 3, rata-rata kadar glukosa darah (KGD) untuk setiap kelompok telah dianalisis menggunakan perangkat lunak SPSS versi 27.0, dan hasilnya disajikan dalam bentuk mean ± SD. Data yang diperoleh pada hari ke-0 menunjukkan distribusi normal dan homogen, dengan nilai signifikansi $P > 0,05$, yang menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan antar kelompok. Hal ini mengindikasikan bahwa kadar glukosa darah pada semua kelompok adalah serupa, sehingga analisis dapat dilanjutkan dengan uji one way ANOVA.

Hasil analisis menggunakan one way ANOVA menunjukkan bahwa pada hari ke-42, tidak ada perbedaan signifikan antar kelompok dengan nilai signifikansi $P < 0,05$. Meskipun demikian, Rata-rata kadar glukosa darah di seluruh kelompok menunjukkan penurunan, kecuali pada kelompok induksi yang mengalami peningkatan kadar glukosa. Hal ini mengindikasikan bahwa pemberian pakan tinggi lemak dan fruktosa dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah, yang disebabkan oleh penurunan ekspresi GLUT-4 (Amriani & Tuahatu, 2021). Namun, kadar glukosa darah yang terukur pada semua kelompok, terutama kelompok induksi, masih berada dalam rentang normal, yaitu di bawah 126 mg/dl, sehingga belum dapat dikategorikan sebagai diabetes.

Semua kelompok yang menerima perlakuan ekstrak etanol daun murbei (EEDM) menunjukkan penurunan kadar glukosa darah. Temuan ini konsisten dengan penelitian yang dilakukan oleh Madalageri dan Nagaraj (2016), yang menemukan bahwa dosis tunggal EEDM sebesar 600 mg/KgBB menghasilkan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Namun, ketika dibandingkan dengan kelompok yang menerima Metformin sebagai obat standar, perbedaan tersebut tidak menunjukkan signifikansi secara statistik.

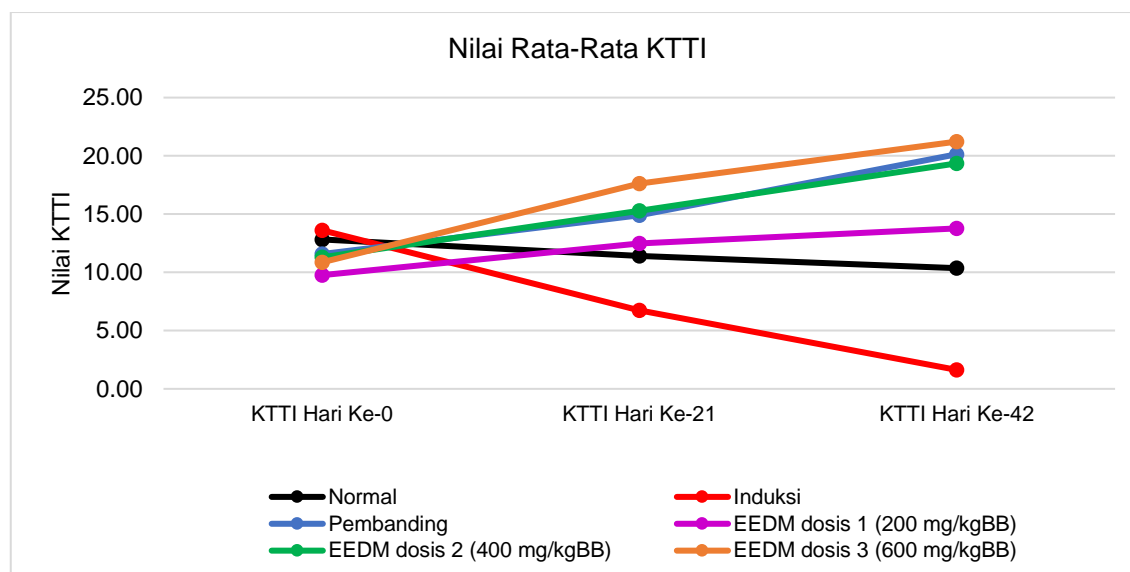
Uji toleransi insulin dilakukan untuk memberikan gambaran terkait sensitivitas/resistensi insulin dilihat dari nilai

toleransi insulin pada tikus yang dinyatakan dalam nilai KTTI (Konstanta Tes Toleransi Insulin), semakin kecil nilai KTTI ditunjukkan dengan penurunan kadar glukosa darah yang kecil sehingga menunjukkan adanya resistensi insulin (Susilawati et al., 2018). Begitupun sebaliknya, semakin tinggi nilai KTTI menunjukkan bahwa sel-sel jaringan semakin responsif terhadap insulin. Sel yang responsif terhadap insulin akan mudah mengalami perpindahan GLUT-4, yang pada akhirnya akan meningkatkan masuknya glukosa ke dalam sel (Nugroho, 2020).

Nilai KTTI yang diperoleh kemudian dianalisis secara statistik one way ANOVA dengan metode Tukey dan nilai signifikansi $P < 0,05$. Pada hari ke-0 dimana hari tersebut semua tikus uji belum diberikan intervensi apapun, hasil nilai rata-rata KTTI menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna pada semua kelompok, hal tersebut berarti bahwa nilai KTTI pada semua kelompok berada dalam kondisi sama.

Setelah menjalani perlakuan selama 21 hari dengan pemberian pakan tinggi lemak dan fruktosa pada dosis 1800 mg/KgBB, tes toleransi insulin diulang pada semua kelompok. Kelompok kontrol tetap menerima pakan standar. Analisis statistik menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan lainnya. Namun, dalam kelompok induksi, terdapat perbedaan signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol, terutama pada kelompok yang diberikan EEDM dengan dosis 400 mg/KgBB dan 600 mg/KgBB.

Pembanding yang digunakan adalah metformin dosis 45 mg/KgBB yang memiliki mekanisme kerja dengan menurunkan produksi glukosa di hepar dan mencegah resistensi insulin serta meningkatkan sensitivitas insulin pada jaringan otot dan adiposa (Eva Decroli, 2019).



Gambar 2. Nilai Rata-Rata KTTI Tiap Kelompok

Pengujian toleransi insulin diulang pada hari ke-42, dan analisis menunjukkan bahwa rata-rata nilai KTTI pada hari tersebut menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok normal (hewan sehat) yang memiliki nilai KTTI sebesar 10,36 dan kelompok induksi (hewan sakit) yang mencatat nilai KTTI 1,63. Selain itu, kelompok induksi juga menunjukkan

perbedaan signifikan dibandingkan dengan kelompok pembanding yang memiliki nilai KTTI 20,13. Temuan ini mengindikasikan bahwa kelompok induksi telah berhasil mengalami induksi resistensi insulin, yang tercermin dari nilai KTTI terendah di antara semua kelompok yang diuji.

Tabel 4. Nilai rata-rata KTTI setelah dilakukan Tes Toleransi Insulin

Kelompok	KTTI Hari ke-0	KTTI Hari Ke-21	KTTI Hari Ke-42
Normal	12,82 ± 5,73	11,40 ± 5,75	10,36 ± 5,32 ^β
Induksi	13,61 ± 3,47	6,74 ± 1,24 ^β	1,63 ± 0,37 ^{αβ}
Pembanding Metformin 45 mg/KgBB	11,57 ± 2,94	14,89 ± 3,86 [*]	20,13 ± 4,25 ^{α*}
EEDM 200 mg/KgBB	9,76 ± 2,36	12,49 ± 2,91	13,77 ± 2,90 [*]
EEDM 400 mg/KgBB	11,29 ± 3,39	15,29 ± 1,90 [*]	19,35 ± 2,38 ^{α*}
EEDM 600 mg/KgBB	10,86 ± 2,53	17,62 ± 3,14 [*]	21,22 ± 2,53 ^{α*}

Keterangan:

^αBerbeda bermakna jika dibandingkan dengan kelompok normal ($P < 0,05$), ^{*}Berbeda bermakna jika dibandingkan dengan kelompok induksi ($P < 0,05$), ^βBerbeda bermakna jika dibandingkan dengan kelompok Pembanding Metformin ($P < 0,05$).

Konsumsi diet tinggi lemak dapat memicu resistensi insulin. Hal ini disebabkan karena asupan lemak berlebih dapat mengurangi produksi protein GLUT-4, yang merupakan indikator penting dalam proses resistensi insulin. Penurunan GLUT-4 ini mengganggu jalur pensinyalan insulin, yang pada gilirannya menghambat pembentukan glikogen (sintesis glikogen) dan meningkatkan pemecahan glikogen (glikogenolisis) serta pembentukan glukosa baru (glukoneogenesis) (Amriani & Tuahatu, 2021). Konsumsi fruktosa dapat memicu resistensi insulin di hati melalui dua jalur utama: pembentukan asam urat dan de novo lipogenesis (DNL). Dalam tubuh, fruktosa

diubah menjadi asam urat melalui proses fosforilasi yang dikatalisis oleh enzim ketoheksokinase (KHK), yang membutuhkan ATP. Peningkatan kadar asam urat menyebabkan penurunan kadar oksida nitrat (NO), yang mengakibatkan penyempitan pembuluh darah (vasokonstriksi) dan penurunan penyerapan glukosa oleh otot. Selain itu, asam urat juga dapat memicu stres oksidatif. Kombinasi efek-efek inilah yang berkontribusi pada perkembangan resistensi insulin (Susilawati et al., 2018).

Pada kelompok uji EEDM 200 mg/KgBB, EEDM 400 mg/KgBB dan EEDM 600 mg/KgBB secara berturut-turut diperoleh nilai KTTI

sebesar 13,77, 19,35 dan 21,22. EEDM 200 mg/KgBB memiliki nilai KTTI paling rendah dibanding kelompok uji dosis lainnya serta dengan nilai KTTI pembanding, tetapi jika dibandingkan dengan nilai KTTI kelompok normal tidak jauh berbeda bahkan nilainya sedikit lebih besar, hal tersebut berarti bahwa EEDM 200 mg/KgBB dapat menjaga tidak terjadinya resistensi insulin setara seperti keadaan normal.

Nilai KTTI kelompok uji EEDM 400 mg/KgBB dan EEDM 600 mg/KgBB mendekati nilai KTTI kelompok pembanding metformin 45 mg/KgBB sebesar 20,13 dan terlihat pada grafik menunjukkan kelompok uji dan kelompok pembanding memiliki nilai toleransi insulin yang terus mengalami peningkatan, hal ini berarti bahwa daun murbei dapat meningkatkan sensitivitas insulin setara dengan metformin. Dilihat dari nilai KTTI secara statistik antara EEDM 400 mg/KgBB dan EEDM 600 mg/KgBB dengan pembanding metformin 45 mg/KgBB tidak memiliki perbedaan bermakna. Berdasarkan hasil nilai tes toleransi insulin, kelompok uji EEDM dosis 400 mg/KgBB termasuk dosis paling efektif dalam meningkatkan sensitivitas insulin, karena pada hari ke-21 sudah menunjukkan perbedaan bermakna dengan kelompok induksi serta memiliki peningkatan nilai tes toleransi insulin, dimana semakin besar nilai toleransi insulin maka sel-sel semakin sensitif terhadap insulin.

Kandungan daun murbei yang diduga dapat mencegah terjadinya resistensi insulin adalah senyawa 1-Deoxynojirimycin yang bekerja mengatur enzim glukoneogenesis hati, glukokinase, fosfoenolpiruvat karboksikinase dan glukosa-6-fosfatase. Daun murbei juga merangsang diferensiasi preadiposit 3T3-L1 menjadi adiposit, meningkatkan sensitivitas insulin dengan sekresi adiponektin dari adiposit 3T3-L1 dan mengurangi resistensi insulin (Shahana & Nikalje, 2019).

KESIMPULAN

Ekstrak etanol dari daun murbei yang diberikan kepada model hewan dengan resistensi insulin akibat diet tinggi lemak dan fruktosa dapat meningkatkan sensitivitas insulin. Dosis 400 mg/KgBB dari ekstrak etanol daun murbei terbukti paling efektif dalam meningkatkan sensitivitas insulin.

DAFTAR PUSTAKA

- Amriani, Y. A., & Tuahatu, J. W. (2021). Jurnal Penelitian Sains. *Jurnal Penelitian Sains*, 21(3), 163–167.
- Aulia Nurfazri Istiqomah, Widhya Aligita, Hendra Mahakam Putra, Denny Galang, & Hapipah Nurjamilah. (2021). Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun dan Batang Sidaguri (*Sida rhombifolia*) Terhadap Model Hewan Diabetes Tipe 2. *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, 10(2), 12–15.
<https://doi.org/10.51887/jpfi.v10i2.1410>
- Burhan, A. (2022). Antihyperglycemic Activity Test of Ethanol Extract of Mulberry Leaves (*Morus alba* L.) Against Zebrafish (*Danio rerio*). *Media Kesehatan Politeknik Kesehatan Makassar*, XVII(8.5.2017), 28–34.
- Chan, E. W. C., Lye, P. Y., & Wong, S. K. (2016). Phytochemistry, pharmacology, and clinical trials of *Morus alba*. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 14(1), 17–30.
<https://doi.org/10.3724/SP.J.1009.2016.00017>
- Eva Decroli, S.-K. F. (2019). Diabetes Melitus 2. In *Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas* (Vol. 1).
- Gutch, M., Kumar, S., Razi, S. M., Gupta, K., & Gupta, A. (2015). Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 19(1), 160–164. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.146874>
- Kurnia, D. A., & Pratiwi, D. A. (2021). Tingkat Pengetahuan Generasi Millennial terhadap Faktor Resiko Diabetes Melitus Tipe 2. *NERS Jurnal Keperawatan*, 17(1), 29. <https://doi.org/10.25077/njk.17.1.29-41.2021>
- Larasati, A. L., & Hendriani, R. (2018). Murbei Putih (*Morus alba*) Sebagai Herbal Antioksidan dan Penghambat α -Glukosidase pada Penderita Diabetes Melitus: Artikel Review. *Farmaka Suplemen Volume No.2*, 16, 329–335.
- Madalageri, N., & Nagaraj, L. (2016). Comparative study of hypoglycaemic activity of *morus alba* with oral hypoglycaemic drug (metformin) in alloxan induced diabetic rats. *International Journal of Basic and Clinical Pharmacology*, 5(6), 2362–2367. <https://doi.org/10.18203/2319->

- 2003.ijbcp20164056
- Muhammad, A. A. (2018). Resistensi Insulin Dan Disfungsi Sekresi Insulin Sebagai Faktor Penyebab Diabetes Melitus tipe 2. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 8(2), 173–178.
<https://jurnal.unismuhpalu.ac.id/index.php/PJKM/article/view/631/504>
- Nugroho, C. A. (2020). Uji toleransi glukosa pada mencit dengan perlakuan sari buah murbei (*Morus Alba*). 1(1), 240–249.
<https://proceeding.unpkediri.ac.id/index.php/ppn/article/view/400/480>
- Shahana, S., & Nikalje, A. P. G. (2019). Phytochemistry and bioactivity of *Morus alba* (Mulberry) plant: A comprehensive review. *Asian Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(2), 207–217.
<https://doi.org/10.31024/ajpp.2019.5.2.1>
- Susilawati, E., Selifiana, N., Aligita, W., P.S, C. B., & Fionna, E. (2018). Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Kerehau (*Callicarpa longifolia* Lamk.). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan Dan Farmasi*, 18(2).
<https://doi.org/10.36465/jkbth.v18i2.398>
- Velez, M., Kohli, S., & Sabbah, H. N. (2014). Animal models of insulin resistance and heart failure. *Heart Failure Reviews*, 19(1), 1–13. <https://doi.org/10.1007/s10741-013-9387-6>