

Peranan Kedelai dalam Mengendalikan Penyakit Degeneratif

The Role of Soybean in Control of Degenerative Disease

Nanda Triandita^{1*}, Nela Eska Putri²

¹Teknologi Hasil Pertanian, Fakultas Pertanian, Universitas Teuku Umar,
Jl. Alue Peunyareng, Ujong Tanoh Darat, Meurebo, Aceh Barat 23681, Indonesia

²Teknologi Pangan, Politeknik Negeri Pertanian Payakumbuh,
Tanjung Pati, Kabupaten Lima Puluh Kota, Sumatera Barat

Email: nandatriandita@utu.ac.id

ABSTRAK

Penyakit degeneratif merupakan penyakit tidak menular yang bersifat kronis yang terjadi karena adanya kemunduran fungsi sel atau organ tubuh seiring dengan bertambahnya usia. Penyakit degeneratif dapat terjadi diawali dengan menurunnya kondisi lingkungan dan sosial, perubahan metabolisme tubuh dengan menurunnya produksi hormon pada usia 65 tahun ke atas, pergeseran pola makan dan pola hidup ke pola makan modern yang tinggi lemak tetapi rendah serat dan karbohidrat, sehingga meningkatkan kolesterol tubuh dan kelebihan zat gizi yang menunjang meningkatnya stres oksidatif. Kedelai merupakan sumber utama protein nabati dan minyak nabati dunia. Pemanfaatan utama kedelai adalah dari biji. Biji kedelai kaya akan protein dan lemak serta beberapa zat gizi penting lainnya, seperti vitamin (asam fitat), dan lesitin. Penelitian tentang manfaat kedelai dan produk olahannya dalam pengendalian penyakit degeneratif seperti hipertensi, hiperkolesterol, diabetes melitus, kanker dan lainnya telah banyak dilakukan. Hal ini karena komposisi kedelai yang kaya akan komponen zat gizi seperti protein dan asam amino esensialnya, lemak nabati, vitamin dan mineral, serta komponen non-gizi seperti serat pangan dan komponen bioaktif. Kedelai berperan sebagai ACE-inhibitor dan menurunkan kolesterol darah sehingga berpotensi menghambat hipertensi dan penyakit jantung koroner. Dalam mengendalikan penyakit diabetes, kedelai dapat menurunkan kadar glukosa darah, resistensi insulin dan inflamasi, serta menjaga profil lipid darah. Kedelai berperan menghambat proliferasi sel kanker dan menurunkan inflamasi sehingga dapat menurunkan resiko kanker kolon. Isoflavon kedelai berperan sebagai hormon estrogen yang dapat meningkatkan penyerapan kalsium sehingga mencegah penyakit osteoporosis. Besarnya manfaat kedelai dan olahannya dalam menurunkan resiko penyakit degeneratif dapat dimanfaatkan sebagai pangan sehat pada diet harian.

Kata kunci: Penyakit jantung koroner; Penyakit degeneratif; diabetes; hipertensi; kedelai

ABSTRACT

Degenerative disease is a chronic non-communicable disease that occurs due to a decline in the function of cells or organs of the body as we get older. Degenerative diseases can occur preceded by a decrease in environmental and social conditions, changes in the body's metabolism by decreasing hormone production at the age of 65 years and over, shifting diet and lifestyle to a modern diet with high fat but low in fiber and carbohydrates, impact on increasing body cholesterol and excess nutrients that support increased oxidative stress. Soybean is the main source of vegetable protein and vegetable oil in the world. The main use of soy is from seeds. Soybean seeds are rich in protein and fat as well as several other important nutrients, such as vitamins (phytic acid) and lecithin. Research on the benefits of soy and its processed products in controlling degenerative diseases such as hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus, cancer and others has been carried out. This benefit is obtained from the composition of soybeans rich in nutritional components such as protein and essential amino acids, vegetable fats, vitamins and minerals, as well as non-nutritional components such as food fiber and bioactive components. Soybean acts as an ACE-inhibitor and lowers blood cholesterol and has the potential to inhibit hypertension and coronary heart disease. In controlling diabetes, soy can reduce blood glucose levels, insulin resistance and inflammation, and maintain blood lipid profile. Soybeans play a role in inhibiting the proliferation of cancer cells and reducing inflammation so as to reduce the risk of colon cancer. Soy isoflavones act as an estrogen hormone that can increase the absorption of calcium in preventing osteoporosis. The potential benefits of soy and its preparations in reducing the risk of degenerative diseases can be used as healthy food on a daily diet.

Keyword: Coronary heart disease; Degenerative diseases; Diabetes; Hypertension; Soybean

PENDAHULUAN

Penyakit degeneratif merupakan penyakit tidak menular yang bersifat kronis yang terjadi karena adanya kemunduran fungsi sel atau organ tubuh seiring dengan bertambahnya usia. Menurunnya fungsi fisiologis tubuh menyebabkan tubuh rentan terhadap berbagai macam penyakit (Suratno, 2014). Pada tahun 2012, penyakit tidak menular ini telah menyebabkan 52% kematian di dunia, yaitu terdiri dari penyakit kardiovaskuler 37%, kanker atau tumor ganas 27%, penyakit saluran pernapasan 8%, diabetes melitus 4%, dan penyakit tidak menular lainnya sebanyak 23% (WHO, 2014).

Penyakit degeneratif dapat terjadi diawali dengan menurunnya kondisi lingkungan dan sosial, perubahan metabolisme tubuh dengan menurunnya produksi hormon pada usia 65 tahun ke atas, pergeseran pola makan dan pola hidup ke pola makan modern yang tinggi lemak tetapi rendah serat dan karbohidrat, sehingga meningkatkan kolesterol tubuh dan kelebihan zat gizi yang menunjang meningkatnya stres oksidatif (Handajani *et al.*, 2010). Penyakit degeneratif lebih banyak diderita oleh orang yang memiliki pola hidup yang tidak sehat, seperti menyukai makanan berkalori tinggi, kurang beraktivitas fisik serta memiliki kebiasaan merokok. Menurut WHO (2003), pola hidup yang tidak sehat tersebut dapat menimbulkan berbagai macam penyakit kronis seperti penyakit jantung, kanker, gangguan pernapasan dan gangguan metabolik.

Molekul-molekul besar (biomakromolekul) di dalam tubuh seperti lipid, protein dan DNA sangat rentan terkena radikal bebas. Jika makromolekul tersebut mengalami kerusakan, maka akibatnya akan semakin parah dan berdampak negatif terhadap struktur dan fungsinya, sehingga mengganggu fungsi sel, merusak struktur sel, terbentuknya molekul termodifikasi yang tidak dikenali lagi oleh sistem imun, dan bahkan menjadi mutasi. Bentuk-bentuk kerusakan tersebut dapat memicu munculnya berbagai penyakit (Winarsi, 2007). Beberapa penyakit yang timbul akibat terjadinya mutasi genetik atau metilasi DNA adalah radang sendi, asma, obesitas dan alzheimer (Joshi, 2012).

Secara alami tubuh memiliki pertahanan dalam melawan berbagai penyakit yang disebut dengan sistem pertahanan tubuh. Salah satu sistem pertahanan tubuh adalah pertahanan dengan antioksidan (antioksidan endogenus) yang dapat menangkal radikal bebas yang menyerang sel-sel tubuh serta memperbaiki sel tubuh yang rusak (Suratno, 2014). Semakin parah penyakit yang diderita maka akan semakin banyak radikal bebas yang dihasilkan dan menyebabkan stres oksidatif yang tinggi dalam tubuh. Untuk menangkal dan menurunkan stres oksidatif tersebut maka diperlukan asupan antioksidan dari luar tubuh (antioksidan eksogenus), seperti dari makanan dan obat-obatan.

Handajani *et al.* (2010) mengemukakan bahwa untuk mencegah dan meminimalkan kematian akibat penyakit degeneratif maka dapat dilakukan upaya-upaya seperti: memberikan pendidikan tentang pola gizi seimbang secara berkesinambungan, meningkatkan pelayanan kesehatan, memperdalam penelitian tentang penyebab, pengendalian dan penanganan penyakit-degeneratif, serta meningkatkan perencanaan intervensi, monitoring, dan evaluasi program pengendalian penyakit degeneratif sesuai sasaran yang tepat. Menurut Zakaria (2015), ancaman kesehatan seperti penyakit degeneratif dapat dicegah dengan mengkonsumsi bahan pangan nabati, utuh (*whole food*) dan alami yang mengalami pengolahan minimal (*minimal processing*).

Kedelai merupakan sumber utama protein nabati dan minyak nabati dunia. Pemanfaatan utama kedelai adalah dari biji. Biji kedelai kaya akan protein dan lemak serta beberapa zat gizi penting lainnya, seperti vitamin (asam fitat), dan lesitin (Lumbantobing, 2013). Berbagai penelitian tentang manfaat kedelai dan produk olahannya dalam pengendalian penyakit degeneratif seperti hipertensi, hiperkolesterol, diabetes melitus, kanker dan sebagainya telah banyak dilakukan. Hal ini karena komposisi kedelai yang kaya akan komponen zat gizi seperti protein dan asam amino esensialnya, lemak nabati, vitamin dan mineral, serta komponen non-gizi seperti serat pangan dan komponen bioaktif.

Kedelai

Kedelai berasal dari Manchuria dan sebagian wilayah Cina (Koswara, 2009). Tanaman kedelai termasuk famili *Leguminosae* dan subfamili *Papilionideae*. Kedelai (*Glycine max* L. Merrill) merupakan salah satu bahan pangan yang penting bagi masyarakat Indonesia, yang dikonsumsi untuk memenuhi kebutuhan zat gizi protein (Nurrahman, 2015). Terdapat banyak jenis tanaman kedelai, seperti kedelai hitam, coklat dan kuning. Di Indonesia, kedelai merupakan salah satu komoditi pangan utama setelah padi dan jagung (Muchtadi, 2010). Pemanfaatan utama kedelai adalah dari biji. Biji kedelai kaya protein dan lemak serta beberapa bahan gizi penting lain, misalnya vitamin (asam fitat) dan lesitin (Lumbantobing, 2013).

Biji kedelai hitam malika memiliki kadar air 10,15%, protein 40,45%, lemak 19,55%, abu 5,48%, karbohidrat 33,25% dan serat kasar 7,07% (Rahayu, 2018). Serat kedelai dapat digunakan sebagai sumber serat makanan. (pada Tabel 1. Tidak terlihat ada serat dalam komposisi kimia kedelai) Kandungan protein kedelai rata-rata adalah 35% dan memiliki susunan asam amino yang lebih lengkap dibandingkan kacang-kacangan lainnya (Koswara, 2009). Tingginya protein dan asam amino menjadikan kacang kedelai sering digunakan sebagai pengganti daging hewani. Protein dan

lemak merupakan komposisi utama yang terdapat pada kotiledon, selain itu terdapat juga karbohidrat dan faktor anti-nutrisi (Banaszkiewicz, 2011). Asam amino protein kedelai hampir mirip dengan protein hewani (kecuali metionin dan sistein) sehingga bermanfaat memenuhi nutrisi manusia dan hewan (Hassan, 2013).

Pada umumnya, kedelai yang lebih banyak digunakan sebagai bahan baku produk pangan adalah kedelai kuning. Pemanfaatan kedelai hitam masih kurang mendapat perhatian dan tidak sepopuler kedelai kuning karena warnanya yang kurang menarik (Noer *et al.*, 2009). Salah satu

keunggulan kedelai hitam dibandingkan kedelai kuning adalah mengandung antosianin yang lebih banyak dan memiliki daya simpan yang lebih lama (Lumbantobing, 2013). Antosianin hanya terdapat pada kedelai hitam, sedangkan pada kedelai kuning tidak terdeteksi (Nurrahman, 2015). Kedelai hitam sangat berpotensi untuk menjadi bahan baku minuman fungsional karena mengandung asam amino esensial, vitamin E, saponin, kaya akan antioksidan misalnya flavonoid, isoflavon dan antosianin (Wardani, 2014). Perbandingan komposisi kimia antara kedelai hitam dan kedelai kuning dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Perbandingan komposisi kimia kedelai kuning dan kedelai hitam

Komposisi Kimia (BB)	Kedelai Kuning	Kedelai Hitam
Protein (%)	42.32	39.09
Lemak (%)	16.20	14.47
Asam lemak (mg/100 g):		
▪ Palmitat	3.85	2.77
▪ Stearat	523.60	509.67
▪ Oleat	1,273.72	1,586.5
▪ Linoleat	1,792.39	1,984.92
▪ Linolenat	327.58	238.67
Kadar air (%)	11.30	10.57
Kadar abu (%)	4.06	4.12
Antosianin (mg/100 g)	“tidak terdeteksi”	222.49
Isoflavon		
▪ Genistein (mg/g)	0.65	0.40
▪ Daidzein (mg/g)	3.67	2.27

Sumber: Nurrahman, 2015

Kedelai hitam memiliki keunggulan tersendiri karena kandungan gizinya yang cukup tinggi, terutama protein dan karbohidrat. Kadar protein kedelai hitam yaitu 43.55% (Wardani, 2014) dan lebih unggul dibandingkan dengan kadar protein kedelai kuning, yaitu 34.4% (Byun, 2010). Perlakuan peningkatan waktu perendaman dapat menurunkan kadar protein kedelai hitam (Wardani, 2014). Asam amino yang terdapat pada kedelai hitam antara lain leusin dan lisin. Kedelai hitam juga memiliki asam glutamat yang lebih tinggi dibandingkan kedelai kuning (Nurrahman, 2015). Beberapa asam amino pada kedelai diketahui mempunyai aktivitas

antioksidan, seperti tirosin, metionin, histidin, lisin dan triptofan (Wang and de Mejia, 2005; Muchtadi, 2012). Perbandingan asam amino antara kedelai kuning dan kedelai hitam dapat dilihat pada Tabel 2.

Kedelai hitam memiliki kandungan asam lemak oleat dan linoleat (Asam lemak tidak jenuh) yang lebih tinggi dibandingkan kedelai kuning, serta memiliki antosianin (antioksidan) yang berasal dari kulitnya yang tidak dimiliki oleh kedelai kuning (Nurrahman, 2015). Perbandingan komposisi asam lemak kedelai kuning dan kedelai hitam dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 2. Perbandingan asam amino kedelai kuning dan kedelai hitam (mg/g BK)

Asam amino	Kedelai kuning	Kedelai hitam
Aspartat	56.79	51.80
Glutamat	95.11	98.75
Serin	34.93	41.41
Histidin	15.08	16.25
Glisin	3.15	2.52
Arginin	70.19	73.27
Alanin	21.56	23.24
Tirosin	96.03	101.84
Metionin	10.45	9.85
Valin	18.36	16.48
Phenilalanin	20.96	19.99
Isoleusin	16.80	14.26

Leusin	22.91	21.31
Lisin	40.13	51.49

Sumber: Nurrahman, 2015

Kedelai hitam memiliki kandungan tanin 42.31 mg/g, yaitu 4 kali lipat dari kandungan tanin kedelai kuning sebesar 0.63 mg/g. Tanin merupakan salah satu zat anti gizi karena kemampuannya mengikat protein sehingga protein menjadi sulit dicerna oleh enzim protease. Kadar tanin dipengaruhi oleh perendaman, semakin lama waktu perendaman, kadar tanin yang terkandung pada kedelai hitam semakin rendah. Penurunan kadar tanin dikarenakan tanin larut dalam air perendaman, dengan penambahan NaHCO_3 0,25% selama 30 menit (Wardani, 2014).

Kedelai dan Produk-produk Olahannya dalam Mengendalikan Penyakit Degeneratif

1. Hipertensi

Hipertensi atau tekanan darah tinggi merupakan penyakit kelainan tekanan darah yang biasanya dipengaruhi oleh variabel umur, pendidikan, pekerjaan, obesitas, kebiasaan merokok, mengkonsumsi alkohol, olahraga, asupan natrium, dan asupan kalium yang memiliki hubungan dengan tekanan darah. Sedangkan jenis kelamin tidak ada hubungannya dengan tekanan darah. Prevalensi hipertensi meningkat pada orang berusia di atas 40 tahun karena tekanan arteriaknya meningkat sesuai dengan bertambahnya usia dan terjadinya regurgitasi (kerusakan katup) aorta (Anggara, 2013). Faktor gizi sangat berhubungan dengan terjadinya hipertensi melalui beberapa mekanisme. Arteriosklerosis merupakan penyebab utama terjadinya hipertensi yang bisa disebabkan karena gaya hidup yang tidak sehat, obesitas yang memicu hiperlipidemia, kurang berolahraga, mengkonsumsi garam secara berlebihan dan kurangnya asupan serat. Seseorang dikatakan menderita hipertensi jika memiliki tekanan darah sistolik/diastolik $>140/90$ mmHg (Herwati, 2014).

Mekanisme terjadinya hipertensi tidak terlepas dari aktivitas ACE (*angiotensin converting enzyme*) yang diketahui memegang peranan penting dalam pembentukan angiotensin II yang merupakan salah satu faktor penyebab hipertensi, karena angiotensin II ini merupakan suatu senyawa kimia yang menyebabkan konstiksi pembuluh darah penyebab tekanan darah tinggi (Pradono *et al.*, 2010). Cara kerja enzim ini adalah dengan mengaktifkan senyawa *dipeptida histidyl-leucine* (angiotensin I) menjadi agen pemacu penyempitan pembuluh darah (*vasoconstrictor*, angiotensin II). Senyawa ini akan mendorong pelepasan hormon *aldosteron* yang meningkatkan tekanan darah dengan menaikkan penyimpanan ion sodium dari bagian ujung ginjal (tubulus distal).

1.1 Peranan kedelai sebagai ACE-inhibitor

Salah satu faktor resiko hipertensi yang dapat dikontrol adalah obesitas (Anggara, 2013). Hipertensi sering disebabkan karena diet yang salah, sehingga perlu adanya antihipertensi yang berasal dari makanan. Protein merupakan bagian pangan yang dapat berfungsi sebagai antihipertensi (Matoba, 2001), yaitu peptida protein dapat menghambat enzim ACE pengubah angiotensin II (Abubakar, 2004). Struktur protein kedelai akan termodifikasi selama hidrolisis, dan R-group asam-asam aminonya akan lebih aktif dan terbuka. Begitu juga dengan peptida, dimana peptida akan terbentuk dan lebih aktif oleh proses pemanasan, jadi aktivitas antioksidannya lebih tinggi dibandingkan protein aslinya (Muchtadi, 2012).

Salah satu produk olahan kedelai adalah tempe, yang dibuat dengan cara fermentasi. Keberadaan peptida bioaktif sebagai ACE-inhibitor pada tempe dapat berfungsi untuk mencegah tekanan darah tinggi (hipertensi). Penghambatan ACE oleh peptida bioaktif adalah mengarah ke pelebaran dinding arteri atau vasodilatasi dan selanjutnya menurunkan tekanan darah (Norris and FitzGerald 2013). Menurut Muchtadi 2012, peptida bioaktif dapat dilepaskan dari protein melalui pengolahan ataupun proses pencernaan. Produk olahan kedelai hasil fermentasi merupakan sumber peptida inhibitor ACE yang baik. Peptida bioaktif inhibitor ACE yang ditemukan dalam hidrolisat protein kedelai dapat menurunkan tekanan darah sistolik (Li *et al.*, 2002). Sanjukta dan Rai (2016) dalam artikelnya menyebutkan bahwa peptida bioaktif pada kedelai dan kedelai yang difermentasi berfungsi sebagai antioksidan dan ACE-inhibitor sehingga berperan sebagai antihipertensi, selain itu juga dapat sebagai antimikroba, antidiabetes dan antikanker.

1.2 Peranan kedelai dalam menurunkan kolesterol darah

Penyebab lain terjadinya hipertensi tingginya kadar kolesterol darah. Kadar kolesterol yang tinggi akan membuat diameter pembuluh darah menjadi sempit, dan apabila terjadi penyumbatan maka akan menyebabkan kerusakan organ. *High Density Lipoprotein* (HDL) membawa kolesterol bebas dari pembuluh darah ke hati sehingga diameter pembuluh akan melebar, sedangkan apabila kadar *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) dan *Low Density Lipoprotein* (LDL) tinggi maka akan terjadi hal sebaliknya yang akan memperberat penyempitan pembuluh darah dan akan menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan darah (Herwati, 2014). Kedelai mengandung sekitar 18-20% lemak dan 25% dari jumlah tersebut terdiri dari asam-asam lemak tak

jenuh yang bebas kolesterol (Koswara, 2009). Selain protein dan lemak nabati, antioksidan pada kedelai dapat memperlambat dan mencegah oksidasi lipid di dalam tubuh (Istiani, 2010). Kedelai hitam dapat mencegah terjadinya oksidasi LDL di dalam tubuh, yaitu melalui kemampuan antosianin dalam menangkap radikal bebas sehingga tidak bereaksi dengan LDL. Grup hidroksil pada antosianin akan mendonasikan atom H kepada radikal bebas sehingga terbentuk produk non-radikal (Astadi, 2011).

Tempe merupakan produk hasil fermentasi biji kedelai dengan menggunakan kapang *Rhizopus oligosporus* (Bintanah, 2014). Kapang yang tumbuh pada kedelai menghidrolisis senyawa-senyawa kompleks menjadi senyawa sederhana yang mudah dicerna oleh manusia. Dibandingkan kedelai utuh, fermentasi tempe memiliki beberapa keunggulan, seperti memperbaiki daya cerna protein, karbohidrat, lemak dan kandungan beberapa vitamin, selain itu ketersediaan (bioavailabilitas) mineral menjadi lebih baik karena hilangnya faktor antigizi, serta ditemukannya berbagai komponen bioaktif yang sebelumnya tidak ada pada kedelai (Suwarno, 2014). Fermentasi tempe menghasilkan senyawa bioaktif isoflavon aglikon, *gamma aminobutyric acid*, superoksida dismutase (SOD), dan antimikroba. Senyawa-senyawa tersebut antara lain berfungsi sebagai antioksidan dan antihipertensi.

Tempe kedelai merupakan bahan makanan yang dapat menurunkan trigliserida, kolesterol total, kolesterol LDL, serta meningkatkan kolesterol HDL (Bintanah, 2014) yang mencegah timbulnya penyempitan pembuluh darah, karena tempe mengandung asam lemak tidak jenuh ganda. Selama proses fermentasi tempe, terdapat peningkatan derajat ketidak jenuhan terhadap lemak sehingga asam lemak tak jenuh (PUFA) meningkat jumlahnya. Asam lemak tidak jenuh mempunyai efek penurunan terhadap kandungan kolesterol serum, sehingga dapat menetralkan efek negatif sterol di dalam tubuh.

Menurut Bintari (2004), mekanisme penurunan kadar kolesterol dengan mengkonsumsi kedelai adalah melalui peningkatan katabolisme sel lemak sebagai sumber energi sehingga menurunkan level kolesterol plasma. Kandungan isoflavon pada kedelai adalah berkisar antara 26-49 mg/100g bahan. Menurut Anthony *et al.* (1998); Muchtadi

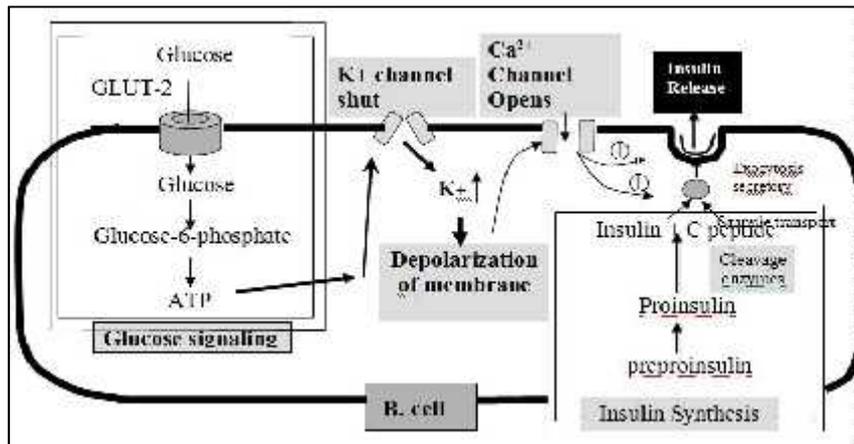
(2012), isoflavon dapat mencegah timbulnya aterosklerosis penyebab hipertensi melalui: mempengaruhi konsentrasi lipid dalam plasma darah, berperan sebagai antioksidan, mencegah sel-sel otot halus berproliferasi dan bermigrasi, mencegah terbentuknya trombus (pembekuan darah di pembuluh darah) serta memelihara reaktivitas vaskuler yang normal. Wiseman *et al.* (2000) menemukan bahwa isoflavon dapat mengurangi peroksidasi lipid dan meningkatkan ketahanan LDL terhadap oksidasi sehingga menurunkan resiko timbulnya aterosklerosis.

Welty *et al.* (2011) menemukan bahwa suplementasi kedelai terhadap wanita hipertensi dan non-hipertensi dapat menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik secara signifikan. Hal ini adalah karena kedelai dapat menurunkan LDL-kolesterol dan apolipoprotein B. Selain itu, suplementasi kedelai mampu menurunkan *level soluble vascular cell adhesion molecule-1* (sVCAM-1) sebagai penanda inflamasi atau terjadinya peradangan pada wanita hipertensi.

2. Diabetes melitus

Diabetes melitus merupakan suatu sindrom yang ditandai dengan keadaan hiperglikemik sebagai akibat dari defisiensi insulin ataupun resistensi insulin yaitu tubuh tidak mampu memanfaatkan insulin dengan baik (Dasgupta dan Wahed, 2014), selain itu juga ditandai dengan dislipidemia (kelainan lemak darah) seperti peningkatan kadar trigliserida dan VLDL, penurunan kadar HDL-kolesterol serta perubahan konsentrasi minimal LDL-kolesterol dan kolesterol total (Bilous dan Donnelly, 2015).

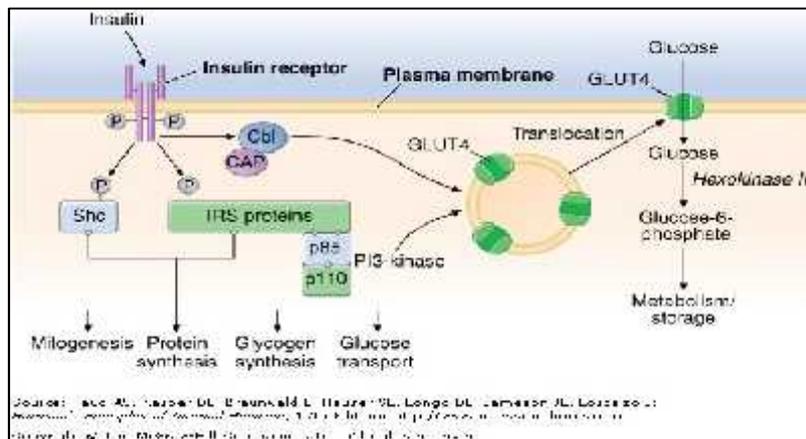
Pada Gambar 2 terlihat bahwa glukosa memasuki sel pankreas melalui transporter GLUT-2, kemudian mengalami fosforilasi oleh enzim glukokinase yang berperan sebagai sensor glukosa sehingga terjadi penggandaan sekresi insulin untuk mencapai kadar glukosa yang berada di darah. Glikolisis dan metabolisme mitokondria akan menghasilkan ATP yang akan menutup saluran kalium dan saluran Ca^{2+} terbuka. Keadaan ini akan mengakibatkan depolarisasi membran plasma sel. Peningkatan kalsium akan memicu translokasi granula dan terjadinya eksositas atau pelepasan insulin ke luar dari sel (Bilous dan Donnelly, 2015).



Gambar 2. Mekanisme kerja insulin dan glukosa darah (Bilous dan Donelly, 2015).

Pada Gambar 3 terlihat bahwa insulin akan mengikat reseptor permukaan sel, dimana pada reseptor tersebut ditemukan aktivitas enzim tirosin kinase. Pemberian sinyal post-resptor insulin melibatkan fosforilasi protein-protein intrasel seperti IRS. Residu tirosin fosforilase pada protein tersebut akan berfungsi sebagai area sambungan protein nonkovalen dengan SH spesifik, seperti PI3-kinase, Grb2 dan SHP2. Ikatan IRS protein dengan PI3-kinase akan menghasilkan fosfolipid yang memodulasi kinase spesifik lain dan mengatur

berbagai respon seperti transport glukosa dan sintesis protein serta glikogen. Insulin akan menyebabkan perpindahan vesikel ke permukaan sel, dimana vesikel berpindah ke unit GLUT-4 yang berfungsi sebagai pori tempat masuknya glukosa ke dalam sel (Bilous dan Donelly, 2015). Jika resptor insulin tidak berfungsi maka tidak akan terjadi translokasi glukosa sehingga glukosa menumpuk di dalam darah, yang disebut dengan kondisi hiperglikemik.



Gambar 3. Pemberian sinyal reseptor insulin (Bilous dan Donelly, 2015)

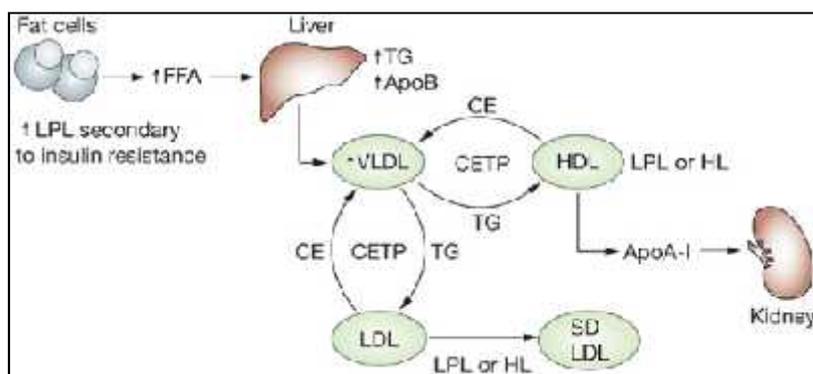
Kondisi hiperglikemik dapat menimbulkan stres oksidatif dan menurunkan kerja insulin. Stres oksidatif ditandai dengan berlebihnya oksigen radikal (*Reactive Oxygen Species*) di dalam tubuh, baik karena produksinya berlebih maupun dalam kondisi yang tidak mampu ditangkal oleh antioksidan tubuh (Monroy dan Mejia, 2013). Gangguan stres oksidatif yang terjadi akibat ketidakseimbangan antara pembentukan radikal bebas dengan kemampuan antioksidan alami dari tubuh dapat menyebabkan terjadinya inflamasi. Banyak penelitian yang menyatakan bahwa stres oksidatif

berperan pada inflamasi sistemik, disfungsi endotel, gangguan sekresi sel beta pankreas dan gangguan utilisasi glukosa pada jaringan perifer (Zatalia dan Sanusi, 2013). Inflamasi kronis juga dapat menimbulkan pembentukan plak aterosklerosis yang berkontribusi terhadap terjadinya komplikasi mikro dan makrovaskuler pada pasien diabetes (Hartge et al., 2007).

Dislipidemia pada penderita diabetes melitus sering diikuti dengan kelainan biokimia dan sindrom metabolik lainnya yang merupakan indikasi dari resistensi insulin, peningkatan protein C-reaktif,

peningkatan sitokin inflamasi (seperti IL-6 dan TNF- α) serta status protombin seperti peningkatan kadar fibrinogen dan PAI-1. Pada Gambar 4 terlihat bahwa dislipidemia melibatkan peningkatan sekresi asam lemak bebas dari jaringan adiposa yang pada gilirannya akan menjadi bahan bakar dalam pembentukan TG yang kaya VLDL. Peningkatan VLDL di dalam darah mencerminkan peningkatan

sekresi VLDL dari hati dan penurunan lipoprotein diperantarai lipase pada jaringan perifer. CETP yang kadarnya meningkat akan memindahkan VLDL menjadi HDL dan LDL yang saling bertukar membentuk kolesterol, sehingga terbentuklah TG yang kaya akan HDL dan LDL (Bilous dan Donnelly, 2015).



Gambar 4. Keadaan dislipidemia pada penderita diabetes melitus (Sumber: Mooradian, 2009)

2.1 Peranan kedelai dalam pengendalian glukosa darah dan resistensi insulin

Pengendalian penyakit diabetes melitus biasanya adalah berdasarkan perkiraan glikemik yang berfokus pada pengukuran glukosa darah. *World Health Organization* (WHO) dan *American Diabetes Association* (ADA) telah menetapkan bahwa diabetes melitus diindikasikan apabila memiliki nilai glukosa darah puasa adalah 126 mg/dL atau glukosa darah sewaktu adalah 200 mg/dL (Bilous dan Donnelly, 2015). Kunci utama terapi diabetes melitus tipe 2 adalah dengan diet dan memodifikasi gaya hidup, seperti berolahraga teratur dan berhenti merokok. Terapi ini diharapkan untuk menurunkan berat badan dan meningkatkan kontrol glikemik. Rekomendasi diet untuk pasien diabetes adalah mengonsumsi makanan kaya serat dan rendah indeks glikemik serta tidak memakan makanan yang digoreng (Donnelly dan Bilous, 2015), serta mengonsumsi makanan dengan protein tinggi yang dapat menekan rasa lapar (Muchtadi, 2010), selain itu mengonsumsi makanan yang kaya antioksidan untuk menghambat kerusakan oksidatif di dalam tubuh (Setiawan dan Suhartono, 2005).

Salah satu bahan makanan sebagai pilihan dalam menu diet adalah bahan makanan berbasis kedelai (Retnaningsih *et al.*, 2001). Konsumsi kedelai dapat memperbaiki kadar lemak darah dan mengatur insulin dalam keadaan normal (Ascencio *et al.*, 2004). Efek fisiologis dan manfaat klinis serat kedelai adalah menurunkan kolesterol pada penderita hiperkolesterolemia, memperbaiki toleransi terhadap glukosa dan respon insulin pada penderita hiperlipidemia dan diabetes, serta meningkatkan volume feses sehingga mempercepat waktu transit makanan (Koswara, 2009). Pemberian serat pangan bermanfaat bagi penderita diabetes

melitus tipe 2. Serat dapat menurunkan glukosa darah karena memperlambat penyerapan glukosa *postprandial* dan waktu pengosongan lambung (Thondre, 2013).

Penelitian Handayani *et al.* (2009) mengungkapkan bahwa pemberian susu kedelai dapat menurunkan kadar insulin plasma tikus yang hyperinsulin secara signifikan. Asam lemak tidak jenuh pada kedelai yang utama adalah alfa-linolenat (omega-3), yang dapat mengubah fluiditas membran dan fungsi reseptor pada membran sel sehingga ikatan antara reseptor insulin dan insulin dapat terjadi yang diperlukan untuk menstimulasi translokasi GLUT4 dan glukosa.

2.2 Peranan kedelai sebagai anti-inflamasi

Penelitian Jeon *et al.* 2011 menyatakan bahwa ekstrak kulit biji kedelai yang kaya akan antosianin dapat menekan sekresi enzim siklooksigenase (COX-2) sebagai pro-inflamasi pada tikus. Selain itu juga melemahkan transaktivasi pembentukan protein-1 (AP-1) dan faktor nuklear (NF- κ B) serta menghambat aktivasi jalur *mitogen activated protein kinase* (MAPKs). Persaud *et al.* (2004) mengemukakan bahwa keberadaan sitokin akibat inflamasi akan menginduksi keluarnya enzim siklooksigenase (COX-2).

2.3 Peranan kedelai dalam mengendalikan profil lipid

Protein kedelai dapat mengikat profil lemak darah karena mengandung isoflavon yang terdiri atas genistein, daidzein, dan glisitein (Koswara 2006). Penelitian Chang *et al.* (2008) mengungkapkan bahwa pemberian suplemen kedelai selama 4 minggu terhadap responden diabetes melitus tipe 2 dapat menurunkan trigliserida dalam plasma secara signifikan. Selain

itu juga terjadi penurunan kadar kolesterol total dan peningkatan HDL-kolesterol. Penelitian Badole dan Bodhankar (2013) mengungkapkan bahwa hewan yang mengkonsumsi protein kedelai memiliki kadar kolesterol yang rendah, sehingga diet berbasis protein kedelai sangat baik bagi yang mengalami gangguan glukosa darah, hiperlipidemia dan sensitifitas insulinnya menurun.

3. Kanker kolon

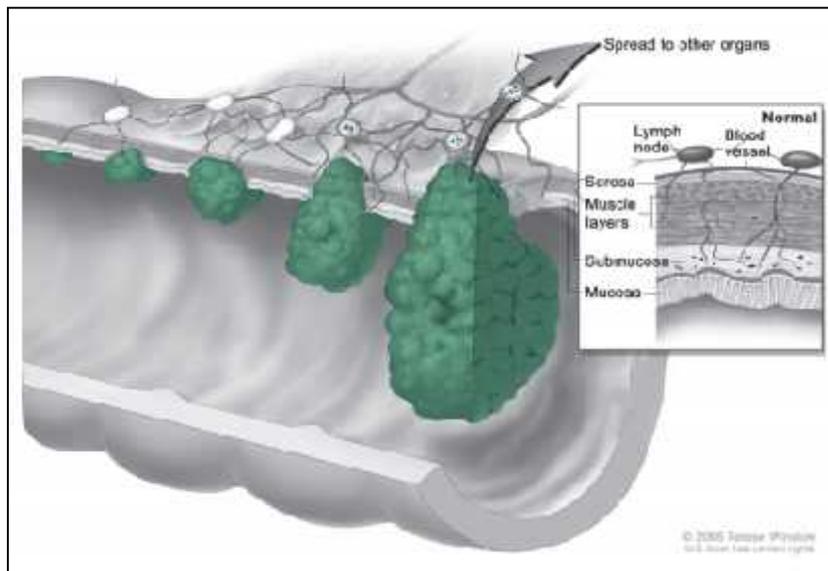
Tumor ganas yang muncul pada rektum disebut juga dengan karsinoma rekti. Rektum merupakan bagian bawah kolon mulai dari 12 cm *anocutan line* (ACL) ke arah anus di atas anal kanal (KPKN Kemenkes RI, 2015). Menurut *American Cancer Society* (2014), kanker kolon bisa tumbuh di dinding usus dan bisa juga berpenetrasi pada darah atau *vessel* limfa. *Vessel* limfa merupakan saluran tipis tempat dikeluarkannya cairan dan sisa pembuangan seluler. Gambar 5 memperlihatkan pertumbuhan kanker kolon.

Muchtadi (2010), komponen tertentu dari makanan diduga dapat bersifat karsinogen yang apabila bersentuhan dengan sel-sel mukosa usus akan menimbulkan tumbuhnya sel kanker. Menurut Nainggolan (2009), resiko kanker saluran pencernaan meningkat seiring dengan

bertambahnya usia. Selain itu faktor obesitas juga sangat mempengaruhi resiko kanker saluran cerna.

Penelitian Yulianty *et al.* (2012) mengemukakan bahwa perkembangan sel kanker kolon pada tikus wistar dapat dihambat melalui penghambatan ekspresi enzim COX-2 yang merupakan enzim pro-inflamasi. Marrelli *et al.* (2013) mengemukakan bahwa komposisi senyawa fenolik dan sterol (terutama -sitosterol) pada kedelai tanpa modifikasi genetik lebih tinggi dibandingkan kedelai modifikasi genetik. Ekstrak metanolik tersebut sangat berpotensi dalam melawan sel kanker kolon dan terlihat sebagai anti-inflamasi yang sangat tinggi secara *in vitro*.

Toyomura dan Kono (2002) dalam artikelnya mengungkapkan bahwa kedelai dan pangan berbasis kedelai merupakan sumber isoflavon yang secara *in vitro* telah terbukti berperan sebagai antikanker melalui penghambatan posporilasi tirosin, menginduksi apoptosis, antiangiogenesis, dan menghambat topoisomerase DNA. Penelitian Jorud (2012) juga menemukan bahwa tikus yang mengkonsumsi kedelai dan genestein mengalami penurunan nilai total ACF (*aberrant crypt foci*) dan perbanyakannya. Selain itu terjadi penurunan ekspresi mRNA Wnt16, Wnt8b, Wnt1, sFRP5, dan Dkk1.



Gambar 5. Pertumbuhan kanker kolon (sumber: *American Cancer Society*, 2014)

4. Osteoporosis

Osteoporosis merupakan penyakit tulang yang ditandai dengan menurunnya massa tulang (kepadatan tulang) secara keseluruhan akibat ketidakmampuan tubuh dalam mengatur kandungan mineral dalam tulang serta rusaknya arsitektur tulang sehingga kekuatan tulang menurun. Metabolisme tulang dapat terganggu oleh berbagai macam kondisi, salah satunya adalah karena berkurangnya hormon estrogen (Kemenkes RI, 2015). Defisiensi ovarian akut dapat menyebabkan hilangnya massa tulang lebih dari 20% pada 5-7

tahun pertama pasca *menopause*. Estrogen merupakan hormon yang sangat penting dalam memperbaiki tulang, seperti mencegah kehilangan massa tulang dan mengurangi insiden patah tulang. Fitoestrogen merupakan bahan yang potensial untuk pencegahan kehilangan massa tulang (Muchtadi, 2010).

Menurut Messina (2000), isoflavon merupakan esterogen yang lemah dalam keterikatannya dengan reseptor esterogen, namun isoflavon adalah senyawa non-hormonal yang baik yang memiliki struktur serupa dengan obat anti-

osteoporosis. Bahan pangan yang berasal dari kedelai dan kaya isoflavon dapat meningkatkan kekuatan dan densitas tulang belakang pada wanita *perimenopause* dan *postmenopause*.

Mengonsumsi protein kedelai dengan isoflavon telah terbukti dapat mencegah kerapuhan tulang pada tikus yang digunakan sebagai model untuk penelitian osteoporosis. Studi yang lain menunjukkan hasil yang sama pada saat menggunakan genistein saja. Selain itu, ipriflavone, obat yang dimetabolisme menjadi daidzein telah terbukti dapat menghambat kehilangan kalsium melalui urine pada wanita *post menopause*. Kedelai memiliki kandungan asam amino sulfur yang rendah. Asam amino bersulfur dapat menghambat resorpsi kalsium oleh ginjal, yang menyebabkan lebih banyak kehilangan kalsium dalam urine (Koswara 2006). Penelitian Hyun (2009) mengemukakan bahwa mengonsumsi kedelai dan isoflavon terbukti memberikan efek yang positif terhadap peningkatan massa tulang wanita muda, begitu juga terhadap wanita *menopause*.

Penelitian Akao *et al.* (2015) menemukan bahwa penghilangan asam fitat dan deamidasi - Conglycinin pada kedelai dapat meningkatkan hormon paratiroid (PTH) dan *urinary deoxyypyridinoline* (DPD) serta menurunkan densitas tulang, namun dapat menekan perubahan yang disebabkan karena penurunan absorpsi kalsium dari usus halus. Penelitian Haron *et al.* (2010) tentang perbandingan penyerapan kalsium susu dan tempe pada 20 orang wanita *menopause* selama 2 bulan, dimana masing-masing susu ataupun tempe mengandung 130 mg kalsium memberikan hasil yang tidak berbeda nyata. Tempe berpotensi sebagai pangan sumber kalsium pada wanita *menopause* yang beresiko kehilangan densitas tulang.

Intervensi susu kedelai hitam yang difermentasi terhadap tikus *menopause* selama 8 minggu dapat meningkatkan berat tulang paha, lemak perut, alanin-transferase, aktivitas aspartat-transferase, level lemak hati dan senyawa reaktif asam thiobarbiturat. Selain itu juga meningkatkan HDL kolesterol, level estradiol (estrogen alami), aktivitas alkaline fosfatase (ALP) dan level osteokalsin (protein tulang). Jadi, susu kedelai hitam yang difermentasi ini efektif dalam meningkatkan metabolisme lemak dan mencegah osteoporosis setelah menopause (Hong, 2012).

5. Jantung koroner

Isoflavon kedelai dapat menurunkan resiko penyakit jantung dengan membantu menurunkan kadar kolesterol darah. Protein kedelai telah terbukti mempunyai efek menurunkan kolesterol karena adanya isoflavon di dalam protein tersebut (Koswara, 2006). Kandungan asam lemak tidak jenuh seperti asam oleat, linoleat dan linolenat pada lemak kedelai dapat menurunkan sintesis VLDL, sehingga produksi LDL juga berkurang. Dengan demikian mengonsumsi kedelai dapat menurunkan

resiko timbulnya penyakit jantung koroner. Selain itu, kandungan sterol dan tokoferol pada kedelai juga dapat menurunkan kolesterol darah selain bertindak sebagai antioksidan (Muchtadi, 2010).

Penelitian Nisa *et al.* (2007), berdasarkan hasil uji pengikatan kolesterol telah diketahui bahwa susu kedelai fermentasi dan susu kedelai fermentasi steril mampu mengikat kolesterol secara *in vitro*. Susu kedelai steril mengikat kolesterol lebih banyak dibandingkan susu kedelai tanpa sterilisasi. Hal ini dapat diartikan bahwa susu kedelai dapat menurunkan kolesterol sehingga mencegah terjadinya aterosklerosis sebagai penyebab penyakit jantung koroner dan stroke.

Penelitian Giordano (2015), mengonsumsi >25g protein kedelai setiap hari dapat memperbaiki profil lipid penderita hiperkolesterolemik. Isoflavon kedelai meningkatkan kadar kolesterol plasma namun menurunkan trigliserida.

PENUTUP

Kedelai dan produk-produk olahannya memiliki nutrisi, serat pangan dan komponen bioaktif yang tinggi, sehingga bermanfaat dalam mengendalikan berbagai penyakit degeneratif. Kedelai berperan sebagai ACE-inhibitor dan menurunkan kolesterol darah sehingga berpotensi menghambat hipertensi dan penyakit jantung koroner. Dalam mengendalikan penyakit diabetes, kedelai dapat menurunkan kadar glukosa darah, resistensi insulin dan inflamasi, serta menjaga profil lipid darah. Kedelai berperan menghambat proliferasi sel kanker dan menurunkan inflamasi sehingga dapat menurunkan resiko kanker kolon. Isoflavon kedelai berperan sebagai hormon estrogen yang dapat meningkatkan penyerapan kalsium sehingga mencegah penyakit osteoporosis.

DAFTAR PUSTAKA

- Abubakar A. (2004). Isolasi peptida anti hipertensi dari protein susu. *Jurnal Indon. Trop. Anim. Agric.* 29 (3) September 2004
- Akao M, Abe R, Sato N, Hasegawa-Tanigome A, Kumagai A and Kumagai H. (2015). Prevention of osteoporosis by oral administration of phytate-removed and deamidated soybean -conglycinin. *International Journal of Molecular Sciences.* 2015, 16, 2117-2129
- American Cancer Society. (2014). Colorectal Cancer Facts & Figures 2014-2016. Atlanta, Georgia.
- Anggara FHD dan Prayitno F. (2013). Faktor-faktor yang berhubungan dengan tekanan darah di puskesmas Telaga Murni, Cikarang Barat tahun 2012. *Jurnal Ilmu Kesehatan*, 5 (1)
- Anthony MS, TB Clarkson and JK Williams. (1998). Effects of soy isoflavones on atherosclerosis: potential mechanisms. *Am J Clin Nutr*, 68 (suppl): 1390S-3S

- Ascencio C., Torres N, Isoard-Acosta F, GomezPerez JF, Hernandez-Pando R, and Tovar AR. (2004). Soy Protein affects serum insulin and hepatic SREBP-1 mRNA and reduces fatty liver in rats. *Journal of Nutrition*. 134 : 522-529
- Astadi IR and Palce AG. (2011). Black soybean (*Glycine max* L. Merrill) seeds antioxidant capacity. *Nuts & Seeds in Health and Disease Prevention*. Chapter 27.
- Badole SL and Bodhankar SL. (2013). Glycine max (soybean) treatment for diabetes. Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes.
- Banaszkiewicz T. (2011). Nutritional value of soybean meal. Soybean and nutrition. Hany A. El-shemy (Ed). ISBN 978-953-307-536-5. In Tech. Available at www.intechopen.com/books/nutritional-value-of-soybean-meal
- Bilous R dan Donnelly R. (2015). Buku pegangan diabetes edisi ke-4. Jakarta: Bumi Medika. ISBN: 978-602-217-277-2
- Bintanah S dan Handarsari E. (2014). Komposisi kimia dan organoleptik formula nugget berbasis tepung tempe dan tepung *Ricebran*. *Indonesian Journal of Human Nutrition*, Volume 1 Edisi 1 : 57-70. E-ISSN 2355-3987
- Bintari SH. (2004). Potensi tempe sebagai anti kanker payudara. Makalah Seminar Temu Ilmiah PAAI Semarang, 4 September 2004
- Byun JS, Han YS and Lee SS. (2010). The effects of yellow soybean, black soybean, and sword bean on lipid levels and oxidative stress in ovariectomized rats. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 80, pp. 97-106.
- Chang JH, Kim MS, and Lii SS. (2008). Effects of soybean supplementation on blood glucose, plasma lipid levels, and erythrocyte antioxidant enzyme activity in type 2 diabetes mellitus patients. *Nutrition Research and Practice*, 2(3), 152-157
- Dasgupta A and Wahed A. (2014). Carbohydrate metabolism, diabetes, and hypoglycemia. In Clinical Chemistry, Immunology and Laboratory Quality Control Ch.7. *Elsevier Inc*.
- Giordano E , Dávalos A , Crespo MC , Tomé-Carneiro J , Gómez-Coronado D, Visioli F. (2015). Soy isoflavones in nutritionally relevant amounts have varied nutrigenomic effects on adipose tissue. *Molecules* 2015, 20, 2310-2322;
- Handajani A, Roosierhermatie B dan Maryani H. (2010). Faktor-faktor yang berhubungan dengan pola kematian pada penyakit degeneratif di Indonesia. *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*. Vol. 13 No. 1 Januari 2010: 42-53
- Handayani W, Rudijanto A and Indra MR. (2009). Soybean milk reduce insulin resistant in *Rattus norvegicus* of Type 2 Model Diabetes Mellitus. *J Kedokteran Brawijaya*. XXV (2) : 60 – 66.
- Hartge MM, Unger T, and Kintscher U. (2007). The endothelium and vascular inflammation in diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 4, 84-89.
- Hassan SM. (2013). Soybean, nutrition and health. Available at *In Tech*.
- Herwati dan Sartika W. (2014). Terkontrolnya tekanan darah penderita hipertensi berdasarkan pola diet dan kebiasaan olahraga di Padang tahun 2011. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. Vol. 8, No.1
- Hong G, Pyun C, Kim S, Han K, Yang C, and Lee C. (2012). Effects of fermented black soybean pulp on lipid and bone metabolism in ovariectomized rats. *Food Sci. Biotechnol*. 21(5): 1397-1403
- Hyun Chung. (2009). Characterization of antioxidant activities of soybeans and assessment of their bioaccessibility after *in vitro* digestion [Disertasi]. Virginia: Virginia Polytechnic Institute and State University
- Istiani Y. (2010). Karakterisasi senyawa bioaktif isoflavon dan uji aktivitas antioksidan dari ekstrak etanol tempe berbahan baku koro pedang (*Canavalia ensiformis*) [Tesis]. Surakarta. Universitas Sebelas Maret
- Jeon AJ, Lim TG, Jung SK, Lee EJ, Yeom MH, Park JS, Choung MG, Lee HJ, Lim Y, and Lee KW. (2011). Black soybean (*Glycine max* cv. Heugmi) seed coat extract suppresses tpa or uvb-induced cox-2 expression by blocking mitogen activated protein kinases pathway in mouse skin epithelial cells. *Food Sci. Biotechnol*. 20(6): 1735-1741.
- Jorud IA. (2012). The effect of generational feeding of soy and genistein supplemented diets on progression of precancerous lesions in colon of second generation male rats (Thesis). University of Illinois at Urbana-Champaign
- Joshi K, Bhat S, Deshpande P, Sule M and Satya Moorthy K. (2012). Epigenetics mechanisms and degenerative diseases. *Open Journal of Genetics*, 2012, 2, 173-183.
- Koswara S. (2006). Isoflavon, Senyawa Multi-manfaat dalam Kedelai. Tersedia www.ebookpangan.com
- Koswara S. (2009). Teknologi Pengolahan Kedelai. Tersedia www.ebookpangan.com
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2015. Data & kondisi penyakit osteoporosis di Indonesia. ISSN 2442-7659
- [KPKN] Komite Nasional Penanggulangan Kanker. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. (2015). Panduan nasional penanganan kanker. kanker rektum. Versi 1.0.2015
- Li C, T Matsui, K Matsumoto, R Yamasaki dan T Kawasaki. (2002). Latent product function of angiotensin I-converting enzyme inhibitors

- from buckwheat protein. *J Pept Sci*, 8(6): 267-274
- Lumbantobing E, Kardhinata EH dan Rosmayati. (2013). Respons pertumbuhan dan produksi beberapa varietas kedelai hitam (*Glycine max* L.) berdasarkan ukuran biji. *Jurnal online Agroekoteknologi*, vol. 1 No. 3: 440-452. ISSN No. 2337-659
- Marrelli M, Tudisco R, Mastellone V and Conforti F. (2013). A Comparative study of phytochemical composition of genetically and nongenetically modified soybean (*Glycine max* L.) and evaluation of antitumor activity. *Natural Product Research: Formerly Natural Product Letters*, 27:6, 574-578. <http://www.tandfonline.com/loi/gnpl20>
- Matoba N, Doyama N, Yamada Y, Maruyama N, Utsumi S dan Yoshikawa M. (2001). Design and production of genetically modified soybean protein with anti-hypertensive activity by incorporating potent analogue of ovokinin(2-7). *Febs Letters* 497 (2001) 50-54
- Messina M and Messina V. (2000). Soyfoods, soybean isoflavones and bone health: A Brief Overview. *Journal of Renal Nutritions*, Vol. 10, No.2. pp 63-68
- Monroy Maria LLV and Mejia CF. (2013). Oxidative stress in diabetes mellitus and the role of vitamins with antioxidant actions.
- Mooradian AD. (2009). Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* (2009) 5, 150-159. .
- Muchtadi D. (2010). Kedelai komponen untuk kesehatan. *Alfabeta*: Bandung. ISBN:978-602-8361-96-5
- Muchtadi D. (2012). Pangan fungsional dan senyawa bioaktif. *Alfabeta*: Bandung. ISBN:978-602-9328-78-3
- Nainggolan O, Anna Maria S, dan Marice S. (2009). Faktor-faktor berhubungan dengan tumor/kanker saluran cerna berdasarkan survei kesehatan nasional. *Maj Kedokt Indon*, Volum: 59, Nomor: 11
- Nisa FZ , Marsono Y , Harmayani E. (2007). Efek hipokolesterolemik susu kedelai fermentasi steril secara *in vitro*. *Berita Kedokteran Masyarakat* Vol. 23, No. 2, Juni 2007. Halaman 47 - 51
- Noer L, Epy ML, Bambang SL. (2009). The effect of black soybean milk on liver to recovery hispathology in rat with high fat diet. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Surabaya
- Norris R and FitzGerald RJ. (2013). Antihypertensive peptides from food proteins. *Intech*.
- Nurrahman. (2015). Evaluasi komposisi zat gizi dan senyawa antioksidan kedelai hitam dan kedelai kuning. *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan* 4 (3). 89-93
- Persaud SJ, Burns CJ, Belin VD, and Jones PM. (2004). Glucose-induced regulation of COX-2 expression in human islets of langerhans. *Diabetes*, Vol. 53, supplement 1, February 2004
- Pradono DI, Trisilawati O, Raminiwati M dan Susanto S. (2010). Formula antihipertensi (>60% captoril) dari bahan aktif flavonoid pegagan, tempuyung, kumis kucing dan sambiloto serta budidaya untuk meningkatkan kandungan flavonoid (>1,5%). Ringkasan penelitian eksekutif hasil-hasil penelitian 2010. Kerjasama Kemitraan Penelitian Pertanian dengan Perguruan Tinggi (KKP3T)
- Rahayu, WM dan Sulistiawati E. (2018). Evaluasi Komposisi Gizi dan Sifat Antioksidatif Kedelai Hitam Mallika (*Glycine Max*) Akibat Penyangraian. *Agroindustrial Technology Journal*. 02(01): 82-90
- Retnaningsih C, Noor Z dan Marsono Y. (2001). Sifat hipoglikemik pakan tinggi protein kedelai pada model diabetik induksi alloxan. *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*. XII : 141-146.
- Sanjukta S dan Rai AK. (2016). Production of bioactive peptides during soybean fermentation and their potential health benefits. *Trends in Food Science & Technology*. 50 (2016) 1e10.
- Setiawan B, Suhartono E. (2005). Stres oksidatif dan peran antioksidan pada diabetes melitus. *Majalah Kedokteran Indonesia*, 55(2): 86–90.
- Suratno YD, Palupi NS dan Astawan M. (2014). Pola konsumsi pangan fungsional dan formulasi minuman fungsional instan berbasis antioksidan. *Jurnal Mutu Pangan*, Vol. 1 (1): 56-64. ISSN 2355-5017
- Suwarno M, Astawan M, Wresdiyati T, Widowati S, Bintari SH dan Mursyid. (2014). Evaluasi keamanan tempe dari kedelai transgenik melalui uji subkronis pada tikus. *Jurnal Veteriner*. September 2014. ISSN: 1411-8327
- Thondre PS. (2013). Food base ingredients to modulate blood glucose. *J. Advances in Food and Nutrition Research* (70) : 181–227
- Toyomura K dan Kono S. (2002). Soybeans, soy foods, isoflavones and risk of colorectal cancer: a review of experimental and epidemiological data. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Vol 3.
- Wang W dan EG de Mejia. (2005). A new frontier in soy bioactive peptides that may prevent age-related chronic diseases. *Compr Rev Food Sci Food safety*, 4:63-78
- Wardani AK dan Wardani IR. (2014). Eksplorasi potensi kedelai hitam untuk produksi minuman fungsional sebagai upaya meningkatkan kesehatan masyarakat. *Jurnal Pangan dan Agroindustri* Vol. 2 No 4 p.58-67
- Welty FK, Ali A, Nguyen N and Jhamnani S. (2011). Effect of soybean (*Glycine max* L.) on hot flashes, blood pressure, and Inflammation.

Nuts & Seeds in Health and Disease Prevention.

- [WHO] World Health Organization. (2014). Global status report on communicable disease 2014. Attaining the nine global noncommunicable diseases targets; a shared responsibility. ISBN 978 92 4 156485 4
- Winarsi H. (2007). Antioksidan alami & radikal bebas-potensi dan aplikasinya dalam kesehatan. Kanisius: Yogyakarta. ISBN 978-979-21-1612-0
- Wiseman H, JD O'Reilly, H Adrelcreudtz, Al Mallet, EA Bowey dan IR Rowland. (2000). Isoflavones phytoestrogens consumed in soy decrease f2-isoprostone concentrations and increase resistance of low density lipoprotein to oxidation in humans. *Am J Clin Nutr.* 72:395-400
- Yulianty R, Hakim L, Sardjiman, Alam G, Nufika R dan Widyarini S. (2012). Efektivitas pentagamavunon-0 terhadap Penghambatan ekspresi siklooksigenase-2 pada model kanker kolon tikus wistar. *Jurnal Kedokteran Hewan.* Vol.6 No.2: 125-130
- Zakaria, FR. (2015). Pangan nabati, utuh dan fungsional sebagai penyusun diet sehat. Orasi Ilmiah guru Besar Institut Pertanian Bogor
- Zatalia SR dan Sanusi H. (2013). The role of antioxidants in the pathophysiology, complications, and management of diabetes mellitus. *Acta Medica Indonesiana-The Indonesian Journal of Internal Medicine.* 45 (2): 141-147.