

## Pengaruh Suspensi Bubuk Kedelai Kuning terhadap Struktur Histologik Ginjal Tikus Diabetik Diinduksi Streptozotocin

### *The Effects of Yellow Soybean Powder Suspended on Histological Structure of The Kidney in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats*

Ika Fidianingsih

Departemen Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

Email: ikafidy@yahoo.com

#### Abstrak

Insidensi Diabetes Mellitus (DM) terus meningkat dan menjadi epidemik. DM merupakan faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler dan dapat menimbulkan kerusakan berbagai organ termasuk ginjal. Belakangan ini komponen bahan aktif kedelai kuning diduga berefek antikarsinogenik, antioksidan, antidiabetik, antilipidemik dan mencegah kerusakan sel ginjal. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui efek kedelai kuning terhadap perbaikan struktur ginjal berdasar pengamatan histologi pada tikus DM diinjeksi streptozotocin. Tigapuluh ekor tikus wistar sehat, dibagi 5 kelompok. Kelompok 1 adalah kelompok kontrol, tikus tidak mendapat perlakuan, kelompok 2 adalah tikus diabetik, tanpa pemberian kedelai, kelompok 3, 4 dan 5 adalah kelompok tikus diabetik dan diberi suspensi bubuk kedelai kuning berturut-turut 200, 400 dan 800 mg/kgBB tikus/hari selama 28 hari. Diabetes diinduksi streptozotocin 60mg/kg BB tikus. Sampel jaringan ginjal dibuat preparat histologi dengan pewarnaan Hematoksilin-Eosin. Perbedaan tingkat kerusakan ginjal antar kelompok dianalisis *One Way Anova*. Hasil penelitian menunjukkan rata-rata tingkat kerusakan ginjal kelompok tikus DM diberi kedelai 200, 400 dan 800mg/kgBB tikus/hari berturut-turut  $2,87\% \pm 3,4$ ;  $1,68\% \pm 1,5$ ;  $1,80\% \pm 1,2$ ; lebih sedikit dibanding tikus DM yang tidak diberi kedelai sebesar  $6,35\% \pm 3,3$ . Terdapat perbedaan bermakna pemberian kedelai 400mg/kgBB/hari dengan kelompok tikus yang tidak diberi kedelai ( $p < 0,05$ ). Disimpulkan bahwa kedelai kuning dosis 400 mg/kg berat badan berpengaruh terhadap perbaikan kerusakan organ ginjal tikus diabetik.

Kata kunci: kedelai, diabetes melitus, kerusakan ginjal

#### Abstract

*The incidence of Diabetes mellitus (DM) has increased persistently and is becoming an epidemic. DM is an important risk factor for cardiovascular disease include . Soybeans have been shown anticarcinogenic effect, antioxidant, antidiabetic, antilipidemic and prevent renal cell damage. This study investigated the preventive effect of yellow soybeans against renal damage based on histological observations in diabetic rats. Thirty healthy rats were divided into five groups including normal control, diabetic control, treated soybean 200, 400 and 800 mg/kg body weight/day, with six rats in each group. Diabetes was induced in male wistar rats using streptozotocin (60 mg/kg body weight). Soybeans were given orally for 28 days. Kidney samples from each group were prepared for histological assessment and stained with Hematoxylin and Eosin. Renal damage difference between groups were analyzed using One Way Anova The histological renal of diabetic rats group showed more damage ( $6.35\% \pm 3.30$ ) than groups of soybeans treated ( $3.4 \pm 2.87\%$ ;  $1.68\% \pm 1.5$ ;  $1.80\% \pm 1.2$  for respectively 200mg, 400mg, 800mg/kg body weight/day. There were significant differences ( $p < 0.05$ ) between diabetic control group and 400 soybean group. The conclusion is yellow soybean at a dose of 400mg/kg body weight affect the repair of diabetic rats kidney damage.*

Key words: yellow soybean, diabetes mellitus, renal damage

## PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit degeneratif yang jumlahnya terus meningkat dari tahun ke tahun. Pada tahun 2000 jumlah penderita DM di Indonesia sebanyak 8,4 juta orang, tahun 2006 sebanyak 14 juta orang dan pada tahun 2030 diperkirakan mencapai 21,3 juta orang.<sup>1,2</sup>

Menurut *American Diabetes Association* (ADA)<sup>3</sup>, DM adalah penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya.<sup>4</sup> DM merupakan penyakit yang bersifat kronis dan memerlukan pengelolaan seumur hidup. Penyakit ini dapat menimbulkan komplikasi ke berbagai organ seperti mata, ginjal, neuropati, dan penyakit kardiovaskuler jika tidak dikelola dengan baik.<sup>5</sup>

Komplikasi DM terhadap kerusakan ginjal insidensinya cukup tinggi yaitu terjadi pada 24% pasien di Medan, 25% di Amerika dan Eropa.<sup>6,7</sup> Jumlah penderita DM dengan komplikasi ginjal juga meningkat. Pada tahun 1981 tercatat 6,1% pasien DM menjalani hemodialisis di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo dan pada tahun 1990 menjadi 21,3%.<sup>5</sup> Diabetes melitus dengan kerusakan ginjal selain memerlukan biaya perawatan yang tinggi juga menyebabkan kematian 37 kali lebih sering dari pada DM tanpa komplikasi.<sup>8</sup>

Selama ini pengelolaan diabetes melitus dilakukan dengan kombinasi perencanaan makanan, latihan jasmani, pemberian obat hipoglikemik, dan injeksi insulin. Pemberian obat hipoglikemik oral selama ini dapat mengendalikan kadar gula darah, akan tetapi memiliki keterbatasan yaitu efikasinya akan hilang setelah digunakan lebih dari 5 tahun. Obat hipoglikemik oral dan injeksi insulin juga harus digunakan secara hati-hati karena dosis yang ber-

lebih dapat menimbulkan hipoglikemi.<sup>9,10</sup> Beberapa obat hipoglikemik golongan thiazolidinedione seperti tiroglitazone juga dapat menimbulkan hepatotoksik atau kerusakan jaringan ginjal.<sup>11</sup>

Bahan-bahan alami dan makanan yang biasa di konsumsi sehari-hari telah banyak digunakan oleh masyarakat sejak dulu untuk mengobati suatu penyakit. Berbagai bahan alam dapat digunakan sebagai komplemen dalam pengobatan diabetes karena memiliki kemampuan meningkatkan aktifitas sel beta pankreas, inhibitor alfa glukosidase, mengandung isoflavan yang berefek hipokoles-terolemia, antioksidan, dan menghalangi penyerapan glukosa usus. Belakangan ini komponen bahan aktif dari kebanyakan tumbuhan yang mengandung senyawa bioaktif seperti glikosida, alkaloid, terpenoid, flavonoid, dan karetenoid mempunyai aktifitas antidiabetik. Salah satu dari tumbuhan yang mengandung bahan tersebut adalah kedelai.<sup>12</sup>

Kedelai terutama kedelai kuning (*Glycine max* L. Merr) adalah salah satu makanan sumber protein nabati yang penting di Indonesia. Kedelai kuning berharga murah, biasa dimakan sehari-hari, bergizi tinggi, mudah dalam pengolahannya, tahan lama dan mudah dimodifikasi.<sup>13</sup> Isoflavan yang terkandung dalam kedelai berefek antikarsinogenik, antioksidan, antidiabetik dan antilipidemik.<sup>14</sup> Beberapa penelitian menunjukkan kedelai dapat berefek positif pada ginjal<sup>15,16,17</sup> tetapi penelitian lain menyatakan sebaliknya.<sup>18</sup>

Berdasar latar belakang diatas, peneliti ingin mengetahui efek kedelai kuning terhadap perbaikan struktur ginjal berdasar pengamatan histologi pada tikus DM yang diinjeksi streptozotocin.

Apabila kedelai kuning dapat memperbaiki kerusakan ginjal pada tikus diabetik, maka peneliti-

an ini dapat mendukung penelitian sebelumnya bahwa selain dapat bersifat antidiabetik, kedelai juga sekaligus mengurangi komplikasi diabetik yaitu kerusakan ginjal. Kedelai sebagai obat diabetes melitus akan meningkatkan kenyamanan pasien karena biasa dikonsumsi sehari-hari dan murah, sehingga dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas DM.

## BAHAN DAN CARA

Rancangan penelitian merupakan penelitian eksperimental, dengan subyek penelitian adalah tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan, galur Wistar, umur 12-16 minggu dengan berat badan 174 - 312 gram. Tikus sebanyak 30 ekor dibagi menjadi 5 kelompok yaitu I. Kelompok kontrol normal, tanpa perlakuan apapun, II. Kelompok kontrol negatif, tikus diabetik tanpa pemberian kedelai, III. Kelompok kedelai, tikus diabetik yang diberi kedelai 200 mg/kg BB, IV. Kelompok kedelai, tikus diabetik yang diberi kedelai 400 mg/kg BB dan V. Kelompok kedelai, tikus diabetik yang diberi kedelai 800 mg/kg BB.

Pada 7 hari pertama tikus diadaptasikan dalam kandang pemeliharaan, dengan 12 jam terang dan 12 jam gelap, hewan coba diberi pakan standar pellet dan air. Pakan standar dan air juga diberikan seterusnya pada semua kelompok sampai hari ke-38.

Pada hari ke-8, setelah tikus adaptasi, streptozotocin diberikan sebanyak 60mg/kg BB tikus dilarutkan dengan buffer sitrat dan diinjeksi secara peritoneal pada kuadran kiri abdomen. Sebelum injeksi streptozotocin dan setelah 3 hari injeksi streptozotocin dilakukan pengukuran kadar gula darah untuk memastikan tikus telah mengalami diabetes dengan peningkatan kadar gula darah > 200mg/dl.

Kedelai kuning yang digunakan dalam penelitian ini adalah kedelai kuning yang biasa dikonsumsi masyarakat yaitu kedelai kuning yang diperoleh dari pasar tradisional. Kedelai kuning dicuci kemudian dikeringkan, setelah kering digiling supaya halus. Suspensi dibuat dengan menambahkan bubuk kedelai kuning yang telah halus dengan akuades.

Pada hari ke-11, kelompok tikus III, IV, dan V diberi kedelai sebanyak 200mg/kgBB/hari, 400mg/kgBB/hari dan 800mg/kgBB/hari dengan cara disonde. Setiap minggu berat badan tikus ditimbang untuk mengukur kadar kedelai yang diberikan. Tikus juga dikontrol setiap hari karena tikus DM juga mudah mengalami dehidrasi dan hipoglikemi. Pemeliharaan dan perlakuan tikus ini dilakukan di Laboratorium Pangan dan Gizi PAU UGM.

Pengambilan organ ginjal didahului dengan memberikan anestesi terhadap tikus, kemudian tikus dikorbankan dan dilakukan pembedahan untuk mengambil organ ginjal. Organ ginjal difiksasi dengan buffer formalin 10% dan dibawa ke Laboratorium Patologi Anatomi FKH UGM untuk proses pembuatan preparat histologi. Pertama diambil sebagian kecil jaringan ginjal pada daerah yang sama untuk semua kelompok, kemudian dilakukan tahap-tahap pembuatan preparat histologi dehidrasi dengan serial alkohol, *embedding* dengan parafin, pemotongan sebanyak 2 irisan, dan pewarnaan dengan Hematoksilin Eosin.

Preparat histologi dibaca di Laboratorium Histologi FK UII. Sebelum pembacaan, dilakukan label ulang pada preparat sehingga peneliti tidak mengetahui kelompok preparat yang dibaca. Pengukuran kerusakan ginjal dilakukan dengan pengamatan menggunakan mikroskop cahaya perbe-

saran 10x40. Kerusakan ginjal dinilai dengan menghitung banyaknya daerah atau sel yang mengalami kerusakan yaitu adanya degenerasi sel, kongesti atau pelebaran pembuluh darah, peradangan dan nekrosis sel serta jika terdapat tanda-tanda nefropati diabetik, misalnya penebalan membrana basalis glomerulus. Jumlah sel yang rusak dalam satu lapang pandang dihitung dibanding sel yang normal dan dinyatakan dalam persen. Setiap preparat histologi dilihat pada 5 lapang pandang yang berbeda yaitu pada daerah kortek ujung atas kiri, kortek ujung atas kanan, kortek ujung kanan bawah, kortek ujung kiri bawah dan daerah medulla. Hasil kerusakan merupakan rata-rata persentase 5 lapang pandang yang berbeda. Perbedaan tingkat kerusakan ginjal antar kelompok dianalisis dengan uji *one way anova*.

## HASIL

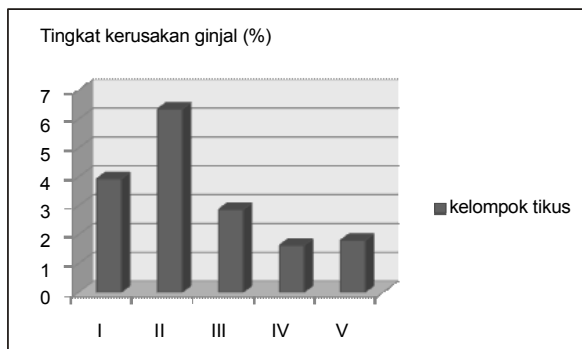
Tikus kelompok I (kontrol normal) merupakan tikus yang tidak mengalami Diabetes Melitus (DM) dan tidak mendapat perlakuan pemberian suspensi bubuk kedelai. Kelompok II, III, IV, dan V adalah kelompok tikus DM yang diberi perlakuan injeksi peritoneal dengan streptozotocin dosis 60mg/kgBB tikus setelah di adaptasi selama 1 minggu. Satu hari sebelum diinjeksi dan 3 hari setelah diinjeksi semua kelompok tikus diperiksa kadar gula darah. Hasil pemeriksaan kadar gula darah kelompok I relatif tidak mengalami perubahan yaitu rata-rata 78,46mg/dl menjadi 79,83mg/dl, artinya kelompok normal tidak mengalami DM. Kelompok II, III, IV, dan V berturut-turut mempunyai kadar gula darah

rata-rata 71,97mg/dl; 79,74mg/dl; 78,13mg/dl; 79,16mg/dl menjadi 227,51mg/dl; 230,79mg/dl; 231,67mg/dl dan 228,21mg/dl setelah diinjeksi streptozotocin, artinya keempat kelompok tikus ini mengalami DM.

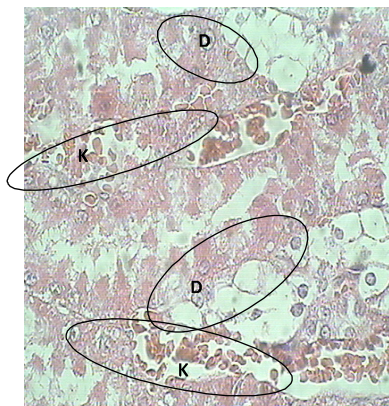
Tikus Kelompok I (kontrol normal), secara fisik tampak sehat dan pada minggu ke 5 tikus rata-rata mengalami kenaikan berat badan sebesar 41 gram. Tikus kelompok II (kontrol negatif), secara fisik tampak sakit, dan pada minggu ke 5 rata-rata mengalami penurunan berat badan sebesar 3,17 gram, sedangkan tikus kelompok III, IV dan V pada awal perlakuan tampak sakit, tetapi setelah 4 minggu perlakuan, tikus tampak lebih sehat dan mengalami kenaikan berat badan rata-rata berturut-turut 17,5 gram; 7,5 gram; dan 8,83 gram.

Gambaran histologi organ ginjal setelah 4 minggu perlakuan pada tikus kelompok III, IV, V menunjukkan kerusakan ginjal minimal ( $2,87\% \pm 3,41$ ;  $1,63 \pm 1,55$ ;  $1,80 \pm 1,22$ ) sebaliknya tikus kelompok II yang tidak diberi perlakuan menunjukkan tingkat kerusakan hepar paling besar ( $6,35 \pm 3,10$ ) (Gambar 1 dan 2). Uji statistik One Way Anova dengan program SPSS 17.0 menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan ( $p=0,125$ ). Hasil uji *post hoc Tukey* menunjukkan perbedaan signifikan tingkat kerusakan ginjal antara tikus kelompok II yang tidak diberi kedelai dengan tikus kelompok IV yang diberi kedelai 400mg/kgBB ( $p=0,012$ ), tetapi tidak terdapat perbedaan signifikan antara tikus kelompok II dengan tikus kelompok III dan V yang diberi kedelai 200 dan 800mg/kgBB ( $p=0,083$ ; dan  $0,084$ ).

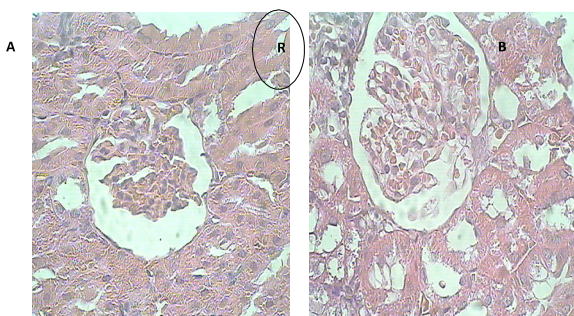




**Gambar 1.** Rata-rata Tingkat Kerusakan Ginjal dalam Persen (%) Setelah 4 Minggu Perlakuan. Keterangan : I (kontrol tanpa perlakuan), II (tikus diabetik), III,IV,V (tikus diabetik diberi kedelai 200, 400, 800 mg/kg bb)



**Gambar 2.** Contoh gambaran histologi jaringan ginjal kelompok 2 (Tikus DM tanpa perlakuan) : banyak mengalami kerusakan berupa K: daerah dengan kongesti atau pelebaran pembuluh darah dan D: daerah dengan degenerasi (pengamatan dengan mikroskop cahaya, perbesaran 10X40)



**Gambar 3.** Gambar A. Contoh gambaran histologi jaringan ginjal kelompok 4 (tikus DM yang diberi kedelai 400 mg/kgBB/hari) : tidak tampak adanya kerusakan jaringan ginjal. Gambar B. kelompok 3 (tikus DM yang diberi kedelai 200 mg/kgBB/hari dengan sedikit daerah kerusakan yaitu dengan peradangan (R) (pengamatan dengan mikroskop cahaya, perbesaran 10X40).

## DISKUSI

Diabetes Melitus adalah sindrom yang ditandai dengan hiperglikemia atau peningkatan kadar gula darah. *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) dan *U.K Prospective Diabetes Study* (UKPDS) menunjukkan bahwa hiperglikemia merupakan penyebab awal dari kerusakan jaringan. Beberapa faktor ikut berperan seperti genetik, hipertensi, dislipidemia dan faktor-faktor lain yang mempercepat timbulnya komplikasi kerusakan jaringan. Sel yang paling peka mengalami kerusakan karena hiperglikemia adalah sel endotel dan sel mesangial, misalnya sel endotel kapiler di retina, sel mesangial di glomerulus, neuron dan sel Schwann pada jaringan saraf perifer.<sup>19</sup>

Kerusakan sel-sel pada ginjal mengakibatkan *nephropathy diabetic*, terjadi sebanyak 24,7% pasien DM di Manado.<sup>6</sup> Nefropati diabetik atau penyakit ginjal akibat diabetes mellitus merupakan penyakit ginjal stadium akhir yang paling umum diantara penyakit ginjal yang lain di Eropa maupun Amerika. Sebanyak kurang lebih 40% dari seluruh penyakit ginjal stadium akhir memerlukan dialisis yang terus-menerus karena ginjal tidak berfungsi sebagai penahan protein. Penderita mengalami kekurangan protein, tetapi kelebihan asam urat.<sup>3</sup>

Gambaran lesi pada ginjal karena DM terutama tipe 1 adalah predominan pada glomerulus, yaitu penebalan membrana basalis, dan ekspansi mesangial. Perubahan pada sel podosit, tubulus renalis, interstium, dan arterioli terjadi pada tahap akhir penyakit ginjal. Penebalan membrana basalis glomerulus dapat dideteksi awal pada 1,5-2,5 tahun, sesudah didiagnosis DM tipe 1. Peningkatan komponen matriks mesangium dapat dideteksi pada 5-7 tahun sesudah onset diabetes. Penebalan

membrana basalis glomerulus bermanifestasi sebagai proteinuria, hipertensi dan penurunan laju filtrasi ginjal.<sup>20</sup>

Gambaran histopatologi ginjal pada nefropati diabetik karena DM tipe 2 bervariasi seperti glomerulonefritis kronik, atau glomerulonefritis mesangial proliferasif. Nefropati diabetik diklasifikasikan menjadi tiga kategori. Kategori pertama yaitu pasien dengan mikroalbuminuria 35%, proteinuria 15%, mempunyai biopsi ginjal normal dan menunjukkan perubahan sangat ringan baik pada glomerulus, tubulus interstisial maupun pembuluh darah. Kategori dua adalah pasien dengan mikroalbuminuria 30%, proteinuria 50%, mempunyai gambaran mikroskop cahaya yang hampir sama dengan pasien nefropati diabetik DM tipe 1. Kategori tiga yaitu pasien dengan mikroalbuminuria 35%, proteinuria, mempunyai gambaran seperti atrofi tubulus, penebalan membrana basalis tubulus, fibrosis interstisial, hialinosis arteri glomerulus atau aterosklerosis. Filtrasi glomerulus menurun kurang lebih setelah 3 tahun dihubungkan dengan adanya ekspansi mesangial.<sup>20</sup>

Streptozotocin banyak digunakan untuk membuat model diabetik hewan percobaan, karena streptozotocin dapat menyebabkan penurunan *Glukose Transporter 2* (GLUT2) dan ekspresi pro-insulin serta menurunkan produksi insulin.<sup>21</sup> Streptozotocin juga menyebabkan DNA *strand breaks* dan sintesis DNA yang tidak terjadwal, sehingga terjadi kematian sel beta.<sup>22</sup>

Kelompok tikus yang diberi kedelai (III, IV, dan V) tampak sehat karena kedelai menurunkan kadar glukosa darah dan menurunkan kadar kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL). Pemberian peptida kecil yang diisolasi dari kedelai sebanyak 1000mg/

kgBB pada tikus dapat menurunkan kadar gula darah secara bermakna pada 30 sampai 120 menit sesudah pemberian glukosa.<sup>23</sup> Pemberian polisakarida kedelai dapat menurunkan kadar gula darah setelah 180 menit pada seseorang yang diberi glukosa oral.<sup>24</sup> Kedelai mempunyai efek menurunkan kadar gula darah, kadar LDL kolesterol karena mengandung isoflavon yang dapat mengaktifkan reseptor *Peroxisome-proliferator activated receptors* (PPAR). Reseptor PPAR adalah reseptor yang dapat mengatur transkripsi gen untuk homeostasis metabolisme lipid dan lemak. Salah satu golongan obat antidiabetes yang saat ini digunakan juga mempunyai kerja mengaktifkan reseptor PPAR.<sup>25</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan rata-rata tingkat kerusakan ginjal tikus DM yang diberi kedelai (kelompok III, IV dan V) lebih rendah dibanding tikus DM yang tidak diberi kedelai (kelompok II). Tingkat kerusakan ginjal kelompok IV paling sedikit dibanding kelompok lain dan berbeda bermakna dengan kelompok II (kontrol negatif). Hal ini menunjukkan adanya pengaruh pemberian kedelai 400 mg/kg berat badan terhadap perbaikan struktur jaringan ginjal tikus diabetik. Penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa protein kedelai bermanfaat terhadap pencegahan perkembangan penyakit ginjal pada beberapa model binatang percobaan.<sup>26,27</sup> Pemberian tambahan protein kedelai pada makanan juga telah diteliti menurunkan laju filtrasi ginjal pada orang sehat. Pada penderita nefropati diabetik, kedelai juga meningkatkan fungsi ginjal, menurunkan proteinuri dan menurunkan filtrasi glomerulus.<sup>28</sup> Hal ini diduga karena kandungan kedelai yaitu isoflavon mempunyai efek pengham-

batan proliferasi sel mesangial, perubahan produksi nitrit oksida oleh sel endotel dan penghambatan secara langsung terhadap *Na-K-Cl cotransporter* pada ansa henle tubulus ginjal.<sup>27</sup> Protein kedelai juga telah diteliti menghambat *angiotensin I converting enzyme activity* (ACE), sementara inhibitor ACE direkomendasikan pada penderita diabetes karena mencegah nefropati diabetik. Efek penghambatan terhadap ACE mempunyai aksi anti-hipertensi, sementara hipertensi mempunyai peran penting dalam perkembangan nefropati.<sup>27</sup> Kedelai dapat berefek positif pada ginjal karena mencegah inflamasi dan pengeluaran *Nitric oxide* (NO) dari sel endotel ginjal, sehingga meningkatkan aliran ginjal.<sup>15,16</sup> Isoflavon kedelai juga telah dikenal sebagai antioksidan<sup>29</sup> dan dapat meningkatkan respon imun humoral<sup>30</sup> sehingga mencegah kerusakan ginjal.<sup>27</sup>

Efek kedelai terhadap perubahan kerusakan ginjal masih memerlukan penelitian kembali karena menurut Balk *et al.*<sup>18</sup> pemberian kedelai pada pasien DM tipe 2 tidak bermakna meningkatkan fungsi ginjal. Protein kedelai mempunyai efek terhadap perbaikan gambaran histologi nefropati diabetik dibanding protein kasein tetapi lebih buruk dari pada protein dari biji rami.<sup>31</sup> Pada penderita DM tipe 2, protein kedelai mampu menurunkan protein urin dibanding protein hewani, tetapi serum kreatinin dan *blood urea nitrogen* (BUN) tidak berbeda dengan protein hewani.<sup>32</sup>

## SIMPULAN

Kedelai kuning pada dosis 400 mg/kg berat badan berpengaruh terhadap perbaikan kerusakan organ ginjal tikus diabetik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Dinas Kesehatan Provinsi DIY. Kasus Diabetes Terus Meningkat. [www.dinkesjogjaprovo.go.id](http://www.dinkesjogjaprovo.go.id). 2008.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes, Estimates for The Year 2000 and Projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27(5):1047-1053.
3. American Diabetes Association. Nephropathy in Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(1):S79-S85.
4. Soegondo S. Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Melitus Terkini, dalam Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu eds. Sidartawan S, Pradana S, Imam S. Cetakan ke-6. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2007.
5. Waspadji S. Diabetes Melitus, Penyulit Kronik dan Pencegahannya, dalam Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu eds. Sidartawan S, Pradana S, Imam S. Cetakan ke-6. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2007.
6. Singgih B, Jim E, Pandelaki K. 2003. Pola Komplikasi Kronik Diabetes Mellitus Tipe II pada Lansia Di RSUP Manado. *Cermin Dunia Kedokteran*; 2003;140:5-7
7. Mason RM, Wahab NA. 2003. Extracellular Matrix Metabolism in Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1358-1373
8. Evans TC, Capell P. Diabetic Nephropathy. *Clinical Diabetes* 2000;8:1-5.
9. National Diabetes Fund.. Prevention and Treatment of Diabetes with Natural Therapeutics. 4<sup>th</sup> edition, *National Diabetes Fund, A Program For Project Cure*. 2007
10. Suyono S. Kecenderungan Peningkatan Jumlah Penyandang Diabetes, dalam Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu eds.

- Sidartawan S, Pradana S, Imam S. Cetakan ke-6. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2007.
11. Shakil A, Church RJ, Rao SS. Gastrointestinal Complications of Diabetes. *Am Fam Physic* 2008;77(12):1697-1702.
  12. Kim JS, Ju JB, Choi CW, Kim SC. Hypoglycemic and Antihyperlipidemic Effect of Four Korean Medicinal Plants in Alloxan Induced Diabetic Rats. *Am J Biochem and Biotech* 2006; 2:154-160.
  13. Savitri ES. *Rahasia Tumbuhan Berkhasiat Obat Persepektif Islam*, UIN-Malang Press, Malang; 2008.
  14. Koswara S. Isoflavon, Senyawa Multi Manfaat dalam Kedelai. [www.ebookpangan.com](http://www.ebookpangan.com). 2006.
  15. Xu H, Tan SM, Li SQ. 2001. Effects of soybean fibers on blood sugar, lipid levels and hepatic-nephritic histomorphology in mice with diabetes mellitus. *Biomed Environ Sci* 2001;14:256-261.
  16. Suarsana IN, Priosoeryanto BP, Bintang M, Wresdiyati T. Aktivitas Daya Hambat Enzim  $\alpha$ -Glukosidase dan Efek Hipoglikemik Ekstrak Tempe pada Tikus Diabetes. *Jurnal Vet* 2008; 9:122-127.
  17. Azadbakht L, Shakerhosseini R, Atabak S, Jamshidian M, Mehrabi Y, Esmail-Zadeh A. 2003. Beneficiary effect of dietary soy protein on lowering plasma levels of lipid and improving kidney function in type II diabetes with nephropathy. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:1292–1294.
  18. Balk E, Chung M, Chew P, Ip S, Raman G, Kupelnick B, *et al.* Effects of soy on health outcomes. *Evidence Report Technology Assessment (Summaries)* 2005;126:1-8.
  19. Kimoto K, Suzuki K, Kizaki T, Hitomi Y, Ishida H, Katsuta H, *et al.* Gliclazide protects pancreatic  $\beta$ -cells from damage by hydrogen peroxide. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 303:112-119.
  20. Fioretto P, Mauer M. 2007. Histopathology Of Diabetic Nephropathy. *Semin Nephrol* 2007; 27(2):195–207.
  21. Wang Z, Gleichmann H. 1998. GLUT2 in pancreatic islets: crucial target molecule in diabetes induced with multiple low doses of streptozotocin in mice. 1998;47(1):50-56.
  22. Bolzan AD, Bianchy MS. Genotoxicity of Streptozotocin, Review. *Mutation Res* 2002; 512:121-134.
  23. Niiho Y, Yamazaki T, Hosono T, Nakajima Y, Ishizaki M, Kurashige T. Pharmacological studies on small peptide fraction derived from soybean. The effects of small peptide fraction derived from soybean on fatigue, obesity and glycemia in mice. *Yakugaku Zasshi* 1993;113(4): 334-342
  24. Tsai AC, Moti EL, Owen GM, Bennick MR, Lo GS, Steinke FH. Effects of soy polysaccharide on gastrointestinal functions, nutrient balance, steroid excretions, glucose tolerance, serum lipids, and other parameters in humans. *Am J Clin Nutr* 1983;38:504-511.
  25. Mezei O, Banz WJ, Steger RW, Peluso MR, Winters TA, Shay N. Soy isoflavones exert antidiabetic and hypolipidemic effects through the PPAR pathways in obese Zucker rats and murine RAW 264.7 cells. *J Nutr* 2003; 133(5):1238-43.
  26. Choi YE, Ahn SK, Lee WT, Lee JE, Park SH, Yoon BB, *et al.* Soybeans Ameliorate Diabetic



- Nephropathy in Rats. *eCAM*, 2010;7(4): 433–440. doi:10.1093/ecam/nen021
- 27 Anderson JW. Beneficial effects of soy protein consumption for renal function. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008;17(S1):324-328.
- 28 Stephenson TJ, Setchell KD, Kendall CW, Jenkins DJ, Anderson JW, Fanti P. Effect of soy protein-rich diet on renal function in young adults with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Nephrol*. 2005;64(1):1-11.
- 29 Kaneto H, Fuji J, Myint T, Miyazawa N, Islam KN, Kawasaki Y, *et al*. Reducing sugars trigger oxidative modification and apoptosis in pancreatic  $\beta$ -cells by provoking oxidative stress through the glycation reaction. *Biochem J* 1996;320:855-863.
- 30 Sasmito E, Mulyaningsih S, Untari EK, Widyaningrum R. Aktivitas imunostimulan susu kedelai terhadap imunoglobulin (IgG, IgA) dan proliferasi sel limfosit pada mencit Balb/c yang diinduksi hepatitis A *Majalah Farmasi Indon* 2006;17:156– 161.
- 31 Velasquez MT, Bhathena SJ, Ranich T, Schwartz AM, Kardon DE, Ali AA, *et al*. Dietary Flaxseed Meal Reduces Proteinuria And Ameliorates Nephropathy In An Animal Model of Type II Diabetes Mellitus. *Kidney Int* 2003; 64:2100–2107.
- 32 Azadbakht L, Esmailzadeh A. Soy-protein consumption and kidney-related biomarkers among type 2 diabetics: a crossover, randomized clinical trial. *J Ren Nutr*. 2009;19(6):479-486.