

## Efektivitas Ekstrak Tempe Kedelai Hitam terhadap Kadar Interleukin 6 pada Tikus Wistar Diabetes Mellitus Tipe 2

### The Effectiveness of Black Soy Tempe Extracts on Interleukin 6 in Type 2 Diabetes Mellitus Wistar Rats

Ulfa Maulida Farid<sup>1\*</sup>, Ahmad Mundzir Romdhani<sup>1</sup>, Muhammad Khalil<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Biologi, FMIPA, Institut Sains dan Teknologi Annuqayah, Jl. Bukit Lancaran, Guluk-guluk, Sumenep, 69463, Indonesia

<sup>2</sup>Program Studi Pendidikan Biologi, FKIP, Universitas Samudra, Jl. Prof. Dr. Syarief Thayeb, Langsa, Aceh, 24416, Indonesia

\*corresponding author: [ulfaku.maulida@gmail.com](mailto:ulfaku.maulida@gmail.com)

#### ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas tempe kedelai hitam terhadap kadar IL-6 pada tikus diabetes mellitus tipe 2. Sebanyak 20 tikus terbagi menjadi 4 kelompok perlakuan yaitu normal (N), diabetes mellitus (K-), glibenclamid (K+), ekstrak tempe kedelai hitam (P1). Tikus jantan Wistar digunakan sebagai model DMT2 yang diobati dengan injeksi diet tinggi lemak (HFD) dan *Streptozotisin* (STZ) hingga kadar glukosa darah mencapai 200 mg/dl. Percobaan dilakukan dengan memberikan ekstrak tempe kedelai hitam selama 28 hari pada 5 tikus. Serum darah diambil dari jantung dan dilakukan Pemeriksaan kadar interleukin-6 (IL-6) dilakukan dengan *metode Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Analisis data menggunakan uji *one way Anova*. Hasil penelitian menunjukkan kadar IL-6 kelompok tikus dengan perlakuan pemberian ekstrak tempe kedelai hitam yaitu 150.6 pg/ml yang artinya terdapat pengaruh pemberian ekstrak tempe kedelai hitam terhadap penurunan kadar interleukin 6 (IL-6) pada tikus DMT2.

**Kata Kunci:** Diabetes mellitus tipe 2; interleukin 6; tempe kedelai hitam.

#### ABSTRACT

This study aimed to determine effectiveness of black soybean tempeh on IL-6 levels in type 2 diabetes mellitus rats. A total of 20 rats were divided into 4 treatment groups namely normal (N), diabetes mellitus (K-), glibenclamid (K+), soybean tempe extract black (P1). Wistar male rats were used as T2DM models treated with injection of high-fat (HFD) and Streptozotisin (STZ) diets until blood glucose levels reached 200 mg/dl. The experiment was carried out by giving 28 days of black soybean tempe extract to 5 rats. Blood serum was taken from the heart and carried out Examination of interleukin-6 (IL-6) was carried out by the *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) method. Data analysis using one way Anova test. The results showed IL-6 levels of rats treated with extracts of black soybean tempe ie 150.6 pg/ml, which meant that there was an effect of the administration of black soybean tempe extract on the reduction of interleukin 6 (IL-6) levels in DMT2 rats.

**Keywords:** Black soybean tempe; interleukin 6; type 2 diabetes mellitus.

*Manuskrip disubmisi pada 04-07-2023;  
disetujui pada 01-08-2023.*

#### PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan penyakit yang mendunia dan tersebar luas hingga Negara India, China, dan Amerika. Indonesia merupakan Negara keempat setelah India sebagai Negara dengan penderita diabetes mellitus terbanyak. Menurut International Diabetes Federation (IDF), pada tahun 2035 jumlah penderita diabetes mellitus diperkirakan akan meningkat

menjadi 592 juta orang dan 90% diantaranya adalah diabetes mellitus tipe 2 (kemenkes, 2014). Diabetes mellitus tipe 2 adalah salah satu penyakit yang menyebabkan peningkatan resiko kematian dan penurunan kualitas hidup akibat berbagai komplikasi serius (Lathifah, 2017).

Diabetes mellitus tipe 2 merupakan penyakit gangguan metabolik karena disfungsi insulin (Alberti & Zimmet, 1998). Insulin yang mengalami gangguan menyebabkan hiperglikemia yang cenderung menimbulkan stres oksidatif dan memicu autooksidasi glukosa sehingga terbentuk *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) (Rahmawati, 2014). Peningkatan stres oksidatif ditandai dengan peningkatan produksi radikal bebas dan penurunan antioksidan dalam tubuh (Sabuluntika & Fitriyono, 2013). Oksigen radikal akan merusak DNA inti sehingga proses glikolisis terganggu dan menyebabkan munculnya jalur *advanced glycation end-products* (AGEs) (Mulyati, 2016) dan meningkatkan kadar IL-6 penyebab kerusakan vaskuler seperti inflamasi (Yuniarti et al., 2018; Yasa, 2014; Seeley, 2004).

Diabetes mellitus tipe 2 yang semakin meningkat setiap tahunnya terjadi karena adanya faktor genetik dan faktor gaya hidup (Yuniarti et al., 2018; Syamsurizal, 2017). Faktor genetik seperti riwayat keluarga diabetes mellitus dan faktor gaya hidup utama penyebab diabetes mellitus yaitu obesitas, makanan tinggi gula, dan kurangnya aktifitas fisik (Gibney & Michael, 2008). Solusi alternatif untuk mengatasi diabetes mellitus tipe 2 yaitu beralih pada makanan kaya antioksidan dan tinggi serat. Salah satunya dengan pemanfaatan tempe.

Tempe adalah salah satu makanan olahan kedelai khas Indonesia yang diproses melalui fermentasi sehingga senyawa kompleks di dalam biji kedelai dapat diurai dan mudah dicerna (Badan Standarisasi Nasional, 2012). Senyawa organik kompleks selama fermentasi dipecah menjadi molekul yang lebih kecil oleh mikroorganisme sehingga dapat meningkatkan kadar isolavon (Sanjukta & Rai, 2016). Kedelai sebagai olahan tempe dapat dimodifikasi menggunakan kedelai hitam dikarenakan tempe kedelai kuning memiliki kandungan antioksidan lebih rendah dari pada tempe kedelai hitam (Wihandini & A. Lily, 2012). Salah satu kedelai hitam andalan Balitkabi adalah kedelai hitam galur Detam 2 (Balitkabi, 2012). Tempe kedelai hitam mengandung antioksidan yang berupa isoflavon yang berperan sebagai antidiabetik dengan melindungi sel beta pankreas dari stres oksidatif akibat induksi glukosa (Rahmawati, 2014), menurunkan kadar interleukin (IL-6) (Herawati et al., 2014), menghilangkan oksigen radikal bebas, dan meningkatkan antoksidan (Nurrahman, 2015; Sabuluntika & Fitriyono, 2013).

Berdasarkan uraian di atas, peneliti melakukan studi tentang aktifitas immunostimulan pada tikus wistar diabetes mellitus tipe 2 menggunakan ekstrak tempe kedelai hitam dengan

tujuan untuk mengetahui efektivitas tempe kedelai hitam terhadap penurunan kadar IL-6 pada tikus wistar diabetes mellitus tipe 2.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian eksperimen ini dilaksanakan di laboratorium biologi molekuler Universitas Negeri Malang dan laboratorium faal Universitas Brawijaya Malang selama 3 bulan dari Juli-September. Penelitian menggunakan hewan uji berupa tikus *Ratus norvegicus* galur wistar jantan berat badan antara 120-180 g sebanyak 20 ekor yang diperoleh dari Malang Murine Farm, Singosari, Kabupaten Malang. Kedelai hitam diperoleh dari balai penelitian tanaman aneka kacang dan umbi Malang.

### **Persiapan Hewan Uji**

Tikus *Ratus norvegicus* galur wistar jantan dengan umur 6 minggu dan berat badan antara 120-180 g sebanyak 20 ekor diaklimatisasi di kandang Jurusan Biologi FMIPA UM. Prosedur pemeliharaan dan perlakuan hewan coba telah mendapatkan persetujuan dari komisi etik dengan nomor (No: 878-KEP-UB).

### **Pembuatan Tikus Model DMT2**

Pakan *high fat diet* (HFD) dengan bahan sebagai berikut: 1) *higrow pokphan 551* 30%, 2) tepung terigu 9.9%, 3) jagung 20%, 4) kuning telur bebek 10%, 5) asam kolat 0.1%, 6) minyak jelantah 30%. Pemberian pakan dilakukan sehari sekali selama 45 hari. Pakan normal mengandung lemak 5% dan protein 16%. Setelah pemberian HFD, tikus dipuaskan semalam, hewan kemudian diinjeksikan *Streptozotocin* (STZ) dengan dosis rendah (30 mg/kg berat badan dalam 0.1% citrate-buffered saline, pH 4.5) secara intraperitoneal sebanyak 0.1 ml. Tikus DMT2 ditunjukkan dengan kadar glukosa darah lebih dari atau sama dengan 200 mg/dl.

### **Pembuatan Ekstrak Tempe Kedelai Hitam**

Pembuatan larutan ekstrak tempe kedelai hitam yaitu menimbang bubuk ekstrak tempe kedelai hitam sebanyak 2.7 g, kemudian larutkan dalam 15 ml aquades. Kemudian dihomogenkan dengan *magnetic stirrer* selama 1 jam. Selanjutnya dilakukan pemisahan dengan *sentrifuge*. Setelah larutan terpisah antara natan dan supernatan. Supernatan (kedelai hitam) diambil dengan mikro pipet dan masukkan ke dalam botol berwarna gelap sebagai larutan stok dengan kadar 0.1 g/ml.

### **Perlakuan Hewan Uji**

Terdapat 4 desain perlakuan. Tiap perlakuan menggunakan 5 ekor tikus yaitu normal (N), diabetes mellitus (K-), glibenclamid (K+), dan ekstrak tempe kedelai hitam (P1). Ekstrak tempe

kedelai hitam diberikan secara oral melalui sonde lambung sebanyak 1.5 ml/ekor selama 28 hari. Pada hari ke-28 dilakukan pembedahan untuk pengambilan serum darah dari jantung sebanyak 200 mikrolit. *Eutanasi* menggunakan eter. Sampel darah diambil dari jantung individu tikus melalui spuit ukuran 5 ml. Dilanjutkan pemisahan dengan *sentrifuge*. Serum yang diperoleh disimpan pada suhu -200 °C.

### **Pemeriksaan Kadar Interleukin 6**

Pemeriksaan kadar interleukin-6 (IL-6) menggunakan metode *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Tahap pertama melakukan coating antigen dengan perbandingan 1:50 kemudian diinkubasi selama 24 jam pada suhu 4°C. selanjutnya dilakukan *washing* menggunakan 100 µl PBS-T selama 3 menit sebanyak 3 kali pencucian, dan selanjutnya dilakukan *blocking* menggunakan BSA 1% dalam PBS kemudian di inkubasi selama 1-1.5 jam pada suhu ruang, dilanjutkan *washing* menggunakan 100 µl PBS-T selama 3 menit sebanyak 3 kali pencucian, dan melanjutkan dengan *coating antibody primer* dalam BSA 1% dengan perbandingan 1:1000 kemudian diinkubasi selama semalam pada suhu 4°C. Selanjutnya dilakukan *washing* menggunakan 100 µl PBS-T selama 3 menit sebanyak 3 kali pencucian. Melakukan *coating antibody sekunder* dalam PBS dengan perbandingan 1:1000. dilanjutkan *washing* menggunakan 100 µl PBS-T selama 3 menit sebanyak 3 kali pencucian. Menambahkan SA-HRP 1:1000. dilanjutkan *washing* menggunakan 100 µl PBS-T selama 3 menit sebanyak 3 kali pencucian, menambahkan sureblue TMB dan diinkubasi selama 30 menit pada suhu ruang dan keadaan gelap. Diakhiri dengan *elisa reader*.

### **Analisis Data**

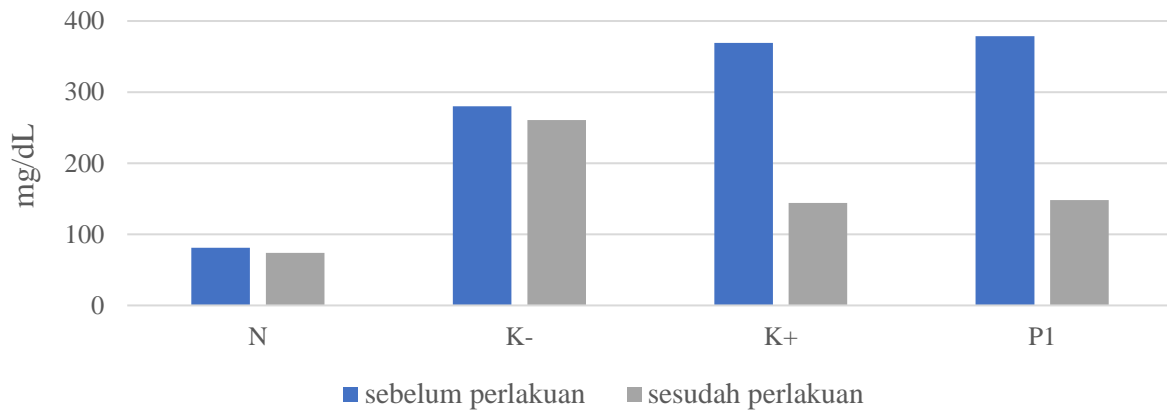
Data yang diambil adalah kadar glukosa darah sebelum dan setelah perlakuan. Data kadar interleukin 6 yang dilakukan dengan metode *ELISA* pada serum darah jantung tikus. Analisis statistik menggunakan uji anova satu jalur taraf kepercayaan 95 %. Uji lanjut hasil kadar gula darah dan kadar interleukin 6 pada tiap perlakuan menggunakan uji DMRT.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

### **Hasil Penelitian**

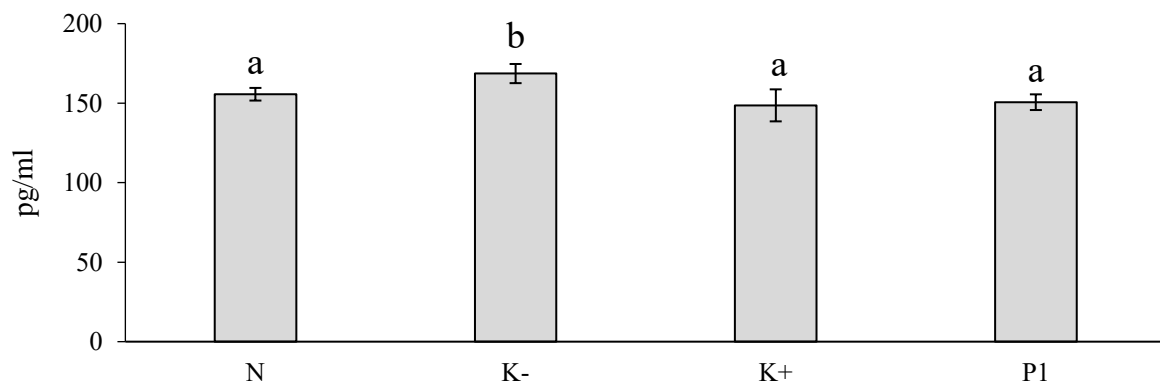
Berdasarkan pengamatan yang dilakukan diperoleh hasil bahwa rerata nilai glukosa darah puasa tikus DMT2 yang diberikan ekstrak tempe kedelai hitam selama perlakuan 45 hari mengalami penurunan sebesar 230.4 mg/dL yaitu dari 378.8 mg/dl menjadi 148.4 mg/dl. Sedangkan untuk tikus DMT2 pada perlakuan glibenclamid mengalami rata rata penurunan glukosa darah sebesar 225.2 mg/dl. Perlakuan (K-) mengalami rata-rata penurunan glukosa

darah sebesar 19.4 mg/dl yaitu dari 280 mg/dl menjadi 260.6 mg/dl. Sedangkan pada tikus dengan perlakuan normal mengalami rata rata penurunan glukosa darah sebesar 7.2 mg/dl yaitu dari 81.2 mg/dl menjadi 74 mg/dl (Gambar 1).



Gambar 1. Rata-rata kadar gula darah puasa tikus DMT2

Perlakuan tikus yang diberi perlakuan normal memiliki kadar IL-6 155.60 pg/ml, sedangkan perlakuan tikus (K-) memiliki kadar IL-6 168.60 pg/ml, pada perlakuan obat glibenclamid (K+) memiliki kadar IL-6 148.60 pg/ml, selanjutnya kelompok tikus dengan perlakuan pemberian ekstrak tempe kedelai hitam memiliki kadar IL-6 150.60 pg/ml (Gambar 2).



Gambar 2. Pengaruh jenis perlakuan terhadap kadar IL-6 (signifikan pada  $p < 0.05$ )

Rata-rata hasil uji anova satu jalur ( $p < 0.05$ ) pada kadar IL-6 selama 45 hari memiliki perbedaan yang signifikan (Tabel 1). Ekstrak tempe kedelai hitam berpengaruh terhadap penurunan kadar IL-6 pada tikus DMT2. Hal ini ditunjukkan bahwa dibandingkan perlakuan pakan normal dan tanpa obat kadar IL-6 keduanya cenderung tinggi yaitu 155.60 pg/ml dan 168.60 pg/ml. sedangkan perlakuan obat glibenclamid dan ekstrak tempe kedelai hitam satu sama lain tidak berbeda nyata. Kadar IL-6 dengan pemberian obat glibenclamid lebih rendah dibandingkan kadar IL-6 dari pemberian ekstrak tempe kedelai hitam.

Tabel 1. Rata-rata kadar interleukin 6 berdasarkan uji *one way anova*

Perlakuan	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Min	Max
					Lower Bound	Upper Bound		
N	5	155.6000	3.97492	1.77764	150.6645	160.5355	149.00	159.00
K-	5	168.6000	6.02495	2.69444	161.1190	176.0810	159.00	175.00
K+	5	148.6000	10.06479	4.50111	136.1029	161.0971	139.00	162.00
P1	5	150.6000	4.92950	2.20454	144.4792	156.7208	146.00	159.00
Total	20	155.8500	10.06440	2.25047	151.1397	160.5603	139.00	175.00

## Pembahasan

Penurunan kadar glukosa darah pada perlakuan penambahan ekstrak tempe kedelai hitam lebih signifikan dibandingkan dengan perlakuan yang lain. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak tempe kedelai hitam dapat memicu penurunan kadar gula dalam darah. Tempe merupakan bahan makan rendah lemak, tinggi protein dan kaya antioksidan (Rahmi et al., 2018). Tempe kedelai kuning memiliki kandungan antioksidan lebih rendah dari pada tempe kedelai hitam (Wihandini & Lily, 2012). Penggunaan tempe kedelai hitam bertujuan untuk memudahkan penyerapan kandungan antioksidan di dalam tempe kedelai hitam menjadi lebih sederhana. Selain lemak rendah dan protein tinggi, di dalam tempe kedelai hitam mengandung serat yang tinggi (Ratnaningsih et al., 2017; Widoyo et al., 2015).

Tingginya nilai serat yang larut dalam darah dapat berikatan dengan molekul air dan gula yang mengakibatkan glukosa tidak tercerna dengan optimal. Proses ini secara tidak langsung dapat menurunkan kadar glukosa darah. Sedangkan peningkatan glukosa postprandial akan dihambat oleh serat yang tidak larut dalam darah dengan cara peningkatan viskositas makanan di saluran pencernaan. Proses ini secara otomatis dapat menurunkan resistensi insulin (Putri et al., 2016; Maulida & Estiasih, 2014; Takano et al., 2013). Sedangkan serat pangan yang larut memiliki viskositas yang tinggi dan mengurangi kecepatan absorpsi glukosa, kolesterol, dan trigliserida usus halus (Kustanti, 2017). Kerusakan pembuluh darah (*endothelial dysfunction*) merupakan tanda awal kerusakan jaringan akibat peningkatan kadar glukosa (Li et al., 2015).

Ekstrak tempe kedelai hitam dapat menurunkan gula darah penderita DM tipe 2 salah satunya karena mengandung isoflavon. Jenis isoflavon yang utama pada kedelai adalah *genistein* dan *daidzein* sebagai obat anti diabetik (Rahmi et al., 2018; Nurrahman, 2015). Isoflavon memiliki banyak manfaat dalam tubuh seperti mengurangi radikal bebas karena isoflavon merupakan antioksidan alami. Proses yang terjadi ialah dengan menetralkan gugus OH fenolik sehingga proses inflamasi terhambat (Nurrahman, 2015; Sabuluntika & Fitriyono, 2013). Selain itu, penurunan kadar gula darah puasa yang diintervensi ekstrak tempe kedelai

hitam memiliki nilai Indeks Glikemik (IG) yang rendah dan juga seratnya yang tinggi sehingga glukosa dalam darah menurun dan kerja insulin kembali optimal. (Azrimaidaliza, 2011).

Penurunan kadar interleukin 6 (IL-6) pada pemberian obat glibenklamid terjadi karena obat diabet tersebut merangsang pertumbuhan sel beta pankreas yang rusak secara lebih cepat. Namun, obat antidiabetes umumnya menimbulkan beberapa resiko bagi tubuh. Oleh karena itu, dikembangkan alternatif pangan tradisional untuk penderita diabetes mellitus yang relatif aman dalam waktu jangka panjang (Sari et al., 2016). Penggunaan tempe kedelai hitam bertujuan untuk memudahkan penyerapan kandungan antioksidan di dalam kedelai hitam menjadi lebih sederhana. Ekstrak Tempe kedelai hitam mengandung antioksidan yang berupa isoflavon yaitu *genistein* dan *daidzein* yang berperan sebagai antidiabetik dengan melindungi sel beta pankreas dari stres oksidatif dan meningkatkan antioksidan sehingga memicu penurunan sitokin proinflamasi IL-6 (Nurrahman, 2015; Herawati et al., 2014; Sabuluntika & Fitriyono, 2013). *Genistein* dapat meredam inflamasi retina (Ibrahim et al., 2010) dan mencegah nefropati pada tikus (Choi et al., 2010).

IL-6 adalah biokimia endogen yang aktif selama pematangan sel B dan salah satu sitokin yang memediasi peradangan (inflamasi) dan mampu menginduksi pengeluaran protein fase akut C-Reactive Protein (CRP) oleh hati (Naseem et al., 2016; Lv et al., 2012;). Sitokin ini menimbulkan proses pertahanan inflamasi dan kerusakan jaringan. Interleukin 6 diproduksi pada berbagai jaringan seperti makrofag, adiposit, dan sel sistem kekebalan tubuh. Tingkat sirkulasi IL-6 berkorelasi dengan *Body Mass Index* (BMI), resistensi insulin, dan intoleransi terhadap karbohidrat dan glukosa darah (Lv et al., 2012). IL-6 juga bersifat antagonis dengan sekresi adiponektin dan meningkatkan gluconeogenesis (Ouchi et al., 2011; Nishimura et al., 2009).

Subbagian pembahasan berisikan penjelasan komprehensif dari temuan yang diperoleh dari penelitian yang telah dipaparkan pada bagian hasil penelitian. Dalam pembahasan peneliti perlu memaparkan komparasi hasil penelitian yang telah dilakukan dengan penelitian terdahulu serta kebaharuan dari hasil penelitian yang dilakukan.

## **KESIMPULAN**

Pemberian ekstrak tempe kedelai hitam pada tikus galur wistar diabetes mellitus tipe 2 terbukti efektif terhadap penurunan kadar glukosa darah dan Interleukin-6 (IL-6). Penurunan kadar glukosa darah dapat menghambat tingkat kerusakan jaringan dan peradangan (inflamasi) pada penderita diabetes mellitus tipe 2 yang disebabkan oleh interleukin-6 (IL-6).

## UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan banyak terima kasih kepada tim penelitian payung yang telah memberi semangat secara moril dan materil selama penelitian ini berlangsung. Ucapan terima kasih juga ditujukan kepada para laboran di Laboratorium Fisiologi Hewan FMIPA Universitas Negeri Malang dan rekan-rekan proyek penelitian yang telah membantu hingga penelitian ini terselesaikan.

## REFERENSI

- Alberti, K. G. M. M., & Zimmet, P. (1998). Definition, Diagnosis and Classification of Diabetic Mellitus and Its Complications Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetic Mellitus Provisional Report of WHO Consultation. *Diabetic Medicine*, 15, 539–553. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199807\)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S).
- Azrimaidaliza. (2011). Asupan Zat Gizi dan penyakit diabetes mellitus. *Asupan Zat Gizi dan penyakit diabetes mellitus*, 6(1), 36–41. <https://doi.org/10.24893/jkma.v6i1.86>.
- Balitkabi. (2012). *Kedelai Hitam: Varietas, Kandungan Gizi dan Prospek Bahan Baku Industri*.
- Choi, Y. E., Ahn, S. K., Lee, W. T., Lee, J. E., Park, S. H., Yoon, B. B., & Park, K. A. (2010). Soybeans Ameliorate Diabetic Nephropathy in Rats. *ECAM*, 7(4), 433–440. <https://doi.org/10.1093/ecam/nen021>.
- Herawati, I., Sutrisno, & Nurdiana. (2014). Penurunan Kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6 pada Kultur Sel Endometriosis Melalui Pemberian Genistein. *Majalah Obstetri & Ginekologi*, 22(2), 58–65. <http://journal.unair.ac.id/download-fullpapers-mogd5babd6303full.pdf>.
- Ibrahim, A. S., El-Shishtawy, M. M., Pena, J. A., & G. I. Liou. (2010). Genistein attenuates retinal inflammation associated with diabetes by targeting of microglial activation. *Molecular Vision*, 16, 2033–2042. <http://www.molvis.org/molvis/v16/a219>.
- Kemenkes. (2014). *Situasi dan analisis diabetes*. pusat data dan informasi kementerian kesehatan RI.
- Kustanti, I. (2017). Formulasi Biskuit Rendah Indeks Glikemik (Batik) Dengan Substitusi Tepung Pisang Klutuk (Musa Balbisiana Colla) Dan Tepung Tempe. *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*, 6(1), 12–18. <https://doi.org/10.17728/jatp.217>.
- Lathifah, N. L. (2017). Hubungan durasi penyakit dan kadar gula darah dengan keluhan subyektif penderita diabetes mellitus. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, Volume 5 N(Mei 2017), 231–239. <https://doi.org/10.20473/jbe.v5i2.2017.231-239>.
- Li, D., Yuhua, Z., Yan, L., Ruifang, S., & Min, X. (2015). Purified Anthocyanin Supplementation Reduces Dyslipidemia, Enhances Antioxidant Capacity, and Prevents Insulin Resistance in Diabetic Patients. *The Journal of Nutrition*, 114. <https://doi.org/10.3945/jn.114.205674>.
- Lv, Y. Y., Yue, J., & Guo, Z. H. Y. (2012). Ursolic acid suppresses IL-6 induced C-reactive protein expression in HepG2 and protects HUVECs from injury induced by CRP. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 45, 190–194.
- Manaf, A. (2007). Chronic Acute Postprandial H with Stress Oxidative: the Background of Tissue Damage in Type 2 Diabetes Mellitus. *Proceedings of the Pertemuan Ilmiah Berkala VIII Ilmu Penyakit Dalam*.
- Maulida, D., & Estiasih, T. (2014). Efek hipoglikemik polisakarida larut air umbi gadung (*Dioscorea hispida*) dan alginat: kajian pustaka. *Jurnal Pangan Dan Agroindustri*, 2(3), 136–140. <https://jpa.ub.ac.id/index.php/jpa/article/view/61/70>.
- Mulyati, S. (2016). Peranan Advanced Glycation End-products pada Diabetes. *CDK-241*, 43(6), 422–426. <https://doi.org/10.55175/cdk.v43i6.69>.
- Naseem, S., Iqbal, R., & Talhat, M. (2016). Role of interleukin-6 in immunity: A Review. *International Journal of Life Sciences Research*, 4(2), 268–274.
- Nishimura, S., Manabe, I., Nagasaki, M., & Eto, K. (2009). CD8+effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat. Med*, 15, 914–920.



- Nurrahman. (2015). Evaluasi Komposisi Zat Gizi dan Senyawa Antioksidan Tempe kedelai hitam dan Kedelai Kuning. *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*, 4(3), 89–93. <http://dx.doi.org/10.17728/jatp.v4i3.133>.
- Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J., & Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat. Rev. Immunol*, 11, 85–97.
- Putri, N. E., Endang, P., & Zakaria, F. R. (2016). Pengaruh Intervensi Tahu Kedelai Hitam Kaya Serat Terhadap Glukosa Darah Dan Inflamasi Responden Diabetes Tipe 2. *J. Teknol. Dan Industri Pangan*. <https://doi.org/10.6066/jtip.2016.27.2.131>.
- Rahmawati, A. (2014). Mekanisme Terjadinya Inflamasi dan Stres Oksidatif Pada Obesitas. *El-Hayah*, 5(1), 1–8. <https://doi.org/10.18860/elha.v5i1.3034>.
- Rahmi, S. L., Mursyid, & Dian W. (2018). Formulasi Tempe Berbumbu serta Pengujian Kandungan Gizi. *Jurnal Teknologi Dan Manajemen Agroindustri*, 7(1), 57–65. <https://doi.org/10.21776/ub.industria.2018.007.01.7>.
- Ratnaningsih, Erliana, G., Adie, M. M., & D. Harnowo. (2017). Sifat Fisikokimia Dan Kandungan Serat Pangan Galur-Galur Harapan Kedelai. *Jurnal Penelitian Pascapanen Pertanian*, 14(1), 35–45. <https://doi.org/10.21082/jpasca.v14n1.2017.35-45>.
- Sabuluntika, N., & Fitriyono, A. (2013). Kadar B-Karoten, Antosianin, Isoflavon dan Aktifitas Antioksidan pada Snack Bar Ubi Jalar Tempe kedelai hitam Sebagai Altrnatif Makanan Selingan Penderita Diabetes mellitus Tipe 2. *Journal Of Nutrition College*, 2(4), 689–695.
- Sanjukta, S., & Rai, A. K. (2016). Trends in Food Science & Technology Production of bioactive peptides during soybean fermentation and their potential health benefits. *Trends in Food Science & Technology*, 50, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.01.010>.
- Sari, F. D., Inayah., & Hamidy, M. Y. (2016). Pola Penggunaan Obat Anti Hiperglikemik Oral Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Rawat Inap Di Rumah Sakit X Pekanbaru Tahun 2014. *Jom FK*, 3(1), 1–14. <https://jom.unri.ac.id/index.php/JOMFDOK/article/view/9210/8875>.
- Seeley, R. R. (2004). *Anatomy and Physiology, Sixth Edition*. The McGraw-Hill Companies.
- Silverthorn, D. U. (2010). *Human Physiology an Integrated Approach, Fifth Edition*. Pearson Education, Inc.
- Syamsurizal. (2017). Sudut ATD sebagai Penanda Diabetes Mellitus Tipe-2 (DMT2). *BioScience*, 1(1), 1–7. DOI: <https://doi.org/10.24036/02017117162-0-00>.
- Takano, A., Kamiya, T., Tomozawa, H., Ueno, S., Tsubata, M., Ikeguchi, M., Takagaki, K., Okushima, A., Miyata, Y., Tamaru, S., Tanaka, K., & Takahashi, T. (2013). Insoluble fiber in young barley leaf suppresses the increment of postprandial blood glucose level by increasing the digesta viscosity. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2013/137871>.
- Widoyo, S., Handajani, S., & Nandariyah. (2015). Pengaruh Lama Fermentasi Terhadap Kadar Serat Kasar Dan Aktivitas Antioksidan Tempe Beberapa Varietas Kedelai. *Biofarmasi*, 13(2), 59–65. <https://doi.org/10.13057/biofar/f130203>.
- Wihandini, D. & A. Lily. (2012). Sifat fisik, Kadar Protein dan Uji Organoleptik Tempe Kedelai Hitam dan Tempe Kedelai Kuning dengan Berbagai Metode Pemasakan. *Jurnal Nutrisia*, 4(1), 34–43.
- Yasa, I. W. P. S. (2014). Kadar IL-6 Plasma Pasien Diabetes Mellitus dengan dan Tanpa Pengidap Retinopati Diabetika. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 21(1), 1–4. <https://www.indonesianjournalofclinicalpathology.org/index.php/patologi/article/view/1249/969>
- Yuniarti, E., Dwi, H. P., & Y. A. P. Syamsurizal. (2018). Correlation Of Fasting Blood Glucose With IL-6 Levels In Type 2 Diabetes Mellitus Ethnic Minangkabau. *Bioscience*, 2(1), 11–21. <https://doi.org/10.24036/02018219858-0-00>.