

Potensi Sari Biji Kedelai (*Glycine max*), Sari Rimpang Jahe (*Zingiber officinale*) dan Kombinasinya Terhadap Kadar Malondialdehida (MDA) dan Diameter Glomerulus Ginjal Pada Tikus Model Diabetes Tipe II

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2021

Potensi Sari Biji Kedelai (*Glycine max*), Sari Rimpang Jahe (*Zingiber officinale*) dan Kombinasinya Terhadap Kadar Malondialdehida (MDA) dan Diameter Glomerulus Ginjal Pada Tikus Model Diabetes Tipe II

TUGAS AKHIR

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

DAKSA WILADIPTA

21401101060

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2021

Potensi Sari Biji Kedelai (*Glycine max*), Sari Rimpang Jahe (*Zingiber officinale*) dan Kombinasinya Terhadap Kadar Malondialdehida (MDA) dan Diameter Glomerulus Ginjal Pada Tikus Model Diabetes Tipe II

TUGAS AKHIR

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

DAKSA WILADIPTA

21401101060

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2021

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Wr.Wb.

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, atas rahmat, taufik dan hidayah-Nya sehingga penyusunan Tugas Akhir penelitian berjudul “Potensi Sari Biji Kedelai (*Glycine Max*), Sari Rimpang Jahe (*Zingiber officinale*) dan Kombinasinya Terhadap Kadar Malondialdehida (MDA) dan Diameter Glomerulus Ginjal Pada Tikus Model Diabetes Tipe II” ini dapat terselesaikan dengan lancar.

Judul tersebut berangkat dari keingintahuan penulis untuk membuktikan potensi sari biji kedelai dan sari rimpang jahe serta kombinasinya sebagai anti-diabetes melalui penurunan kadar malondialdehida dan diameter glomerulus ginjal dengan studi in vivo guna memenuhi persyaratan tugas akhir. Dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi bagi kemajuan ilmu pengetahuan dan dapat berguna bagi masyarakat.

Penulis menyadari bahwa penulisan tugas akhir ini masih banyak terdapat kekurangan di dalamnya. Kritik dan saran untuk penyempurnaan penyusunan proposal tugas akhir ini sangat penulis harapkan, sehingga nantinya dapat memberikan hasil yang lebih baik.

Wassalamu’alaikum wr.wb.

Malang, Januari 2021

Penulis



PERNYATAAN ORISINALITAS TUGAS AKHIR

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa sepanjang pengetahuan saya, di dalam naskah TUGAS AKHIR ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik di suatu perguruan tinggi, dan tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah di tulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila ternyata di dalam naskah TUGAS AKHIR ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur plagiasi, saya bersedia TUGAS AKHIR ini digugurkan dan gelar akademik yang telah saya peroleh (SARJANA KEDOKTERAN) dibatalkan, serta diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku (UU No. 20 Tahun 2003, Pasal 25 ayat 2 dan pasal 70).

Malang, 28 Februari 2021

Mahasiswa



Nama : Daksa Wiladipta

NIM : 21401101060

PS : PSK FK UNISMA



SKRIPSI

**POTENSI SARI BIJI KEDELAI (*GLYCINE MAX*), SARI RIMPANG
JAHE (*ZINGIBER OFFICINALE*) DAN KOMBINASINYA
TERHADAP KADAR MALONDIALDEHIDA (MDA) DAN
DIAMETER GLOMERULUS GINJAL PADA TIKUS MODEL
DIABETES TIPE II**

Oleh:

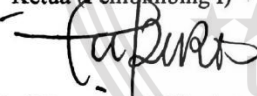
Daksa wiladipta
21401101060

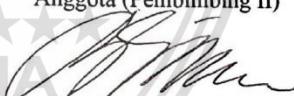
Telah Dipertahankan Di Depan Penguji
Pada Tanggal 12 Januari 2021
Dan Dinyatakan Memenuhi Syarat

Menyetujui
Komisi Pembimbing,

Ketua (Pembimbing I)


Anggota (Pembimbing II)


Dr. H. Yudi Purnomo, S.Si., Apt., M.kes
NIP. 205.02.00005


Amelia Pramono, S.Psi., M.Psi.
NPP.131412197032220

Malang, 28 Februari 2021
Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Univesitas Islam Malang

Dekan


dr. Rahma Trijaya, M.kes., Phd.
NPP: 205.02.00001

POTENSI SARI BIJI KEDELAI (*Glycine max*), SARI RIMPANG JAHE (*Zingiber officinale*) DAN KOMBINASINYA TERHADAP KADAR MALONDIALDEHIDA (MDA) DAN DIAMETER GLOMERULUS GINJAL PADA TIKUS MODEL DIABETES TIPE II

Daksa Wiladipta, Amelia Pramono, Yudi Purnomo
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang
Email: daksa.wiladipta06@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Nefropati diabetik adalah bentuk komplikasi mikrovaskuler yang ditandai kerusakan fungsi ginjal secara progresif akibat Diabetes Mellitus (DM). Rimpang jahe (*Zingiber officinale*) dan biji kedelai (*Glycine max*) adalah herbal yang digunakan sebagai alternatif antidiabetes dan komplikasinya, namun penelitian tentang kombinasi keduanya masih sedikit dilaporkan. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efek biji kedelai, rimpang jahe, dan kombinasinya terhadap diabetik nefropati dengan mengamati kadar malondialdehida ginjal dan diameter ginjal pada tikus DM.

Metode: Penelitian ini menggunakan tikus *sprague dawley* dibagi menjadi 2 kelompok kontrol dan 4 kelompok perlakuan. Hewan coba diinduksi dengan diet tinggi lemak fruktosa (DTLF) dan streptozotocine 25 mg/kgBB *intraperitoneal* (i.p) *multiple dose*. Sari biji kedelai 5000 mg/kgBB, sari rimpang jahe 500 mg/kg BB, kombinasi kedelai jahe 1 (delja 1) 2500 : 250 mg/kgBB dan kombinasi delja 2 5000 : 500 mg/kgBB diberikan per oral selama 30 hari. Kadar MDA Ginjal diukur dengan MDA *microplate reader* dan diameter glomerulus diukur menggunakan mikroskop trinokuler dengan panjang garis tengah glomerulus. Analisis data menggunakan one way ANOVA dan uji LSD dengan nilai signifikansi $p < 0,05$.

Hasil: Pemberian sari biji kedelai, rimpang jahe, kombinasi delja 1 dan 2 menurunkan kadar malondialdehida ginjal berturut-turut sekitar 60%, 20%, 10% dan 50% dibandingkan kelompok kontrol positif ($p < 0,05$). Diameter glomerulus diturunkan sekitar 10-20% pada kelompok kedelai, jahe, delja 1 dan delja 2 dibandingkan kelompok kontrol positif ($P < 0,05$). Sementara induksi DM pada kelompok kontrol positif meningkatkan kadar malondialdehida ginjal dan diameter glomerulus berturut-turut sekitar empat kali lipat dan 30% dibandingkan kelompok kontrol normal ($p < 0,05$).

Kesimpulan: Pemberian sari biji kedelai, rimpang jahe dan kombinasinya menurunkan kadar malondialdehida ginjal dan diameter glomerulus tikus model DM tipe II.

Kata Kunci: *Kedelai, jahe, kombinasi, MDA ginjal, diameter glomerulus, diabetes.*

POTENCY OF SOYBEAN (*Glycine max*) SEED EXTRACT, GINGER (*Zingiber officinale*) RHIZOME AND ITS COMBINATION ON MALONDIALDEHIDA LEVELS AND DIAMETER OF THE GLOMERULAR KIDNEY DIABETIC RAT

Daksa Wiladipta, Amelia Pramono, Yudi Purnomo
Faculty of Medicine, University of Islam Malang
Email: daksa.wiladipta06@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Diabetic nephropathy is microvascular complication that progressively deteriorates kidney function due to Diabetes Mellitus (DM). Soybean seeds (*Glycine max*) and ginger rhizomes (*Zingiber officinale*) are herbs used as an alternative as antidiabetic and its complications, research on the combination of both are still rarely reported. The aim of the study to investigate the effect of soybean seeds, ginger rhizomes, and their combinations on Malondialdehida levels and diameter of glomerulus kidney in DM rat.

Methods: This study used *sprague dawley* male rats divided into 2 control groups and 4 treatment groups. The rats were induced with a high-fat-fructose diet and streptozotocin 25 mg/kgBB *intraperitoneal* (i.p) *multiple dose*. Soybean seed extract 5000 mg/kgBB, ginger rhizome extract 500 mg/kgBB, combination *delja* 1 2500 : 250 mg/kgBB and combination *delja* 2 5000 : 500 mg/kgBB given orally for 30 days. Malondialdehida levels measured by MDA *microplate reader* and Diameter of glomerulus measured using microscope trinocular with the length of the glomerular diameter. Data was analyzed using one way ANOVA and LSD test with significance $p < 0.05$.

Results: The administration of soybean seed extract, ginger rhizome, combination *delja* 1 and 2 decreased malondialdehida levels by approximately 60%, 20%, 10% and 50% compared to the positive group ($p < 0.05$). Glomerular diameter decreased about 10-20% in the soybean extract, ginger rhizome, combination *delja* 1 and *delja* 2 groups compared to the positive control group ($p < 0.05$). Meanwhile DM induction on the positive control group increased four times malondialdehida levels and glomerular diameter for about 50% compared to the normal control group ($p < 0.05$).

Conclusion: The administration of soybean seed extract, ginger rhizome and its combination reduce malondialdehida of kidney levels and reduce diameter of glomerular in DM models.

Keywords: *Soybean, ginger, combination, MDA, diameter of glomerulus, diabetes*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Nefropati diabetik masih menjadi permasalahan kesehatan di berbagai negara dunia. Nefropati diabetik adalah bentuk komplikasi mikrovaskuler yang ditandai kerusakan fungsi ginjal secara progresif akibat Diabetes Mellitus (DM). Komplikasi nefropati diabetik ditemukan kurang lebih 20 – 40 % pada pasien DM dan sebagian besar komplikasi ini berlanjut menjadi gagal ginjal terminal (Cohen et al, 2009) .Pada tahun 2014 pasien diabetik nefropati menduduki urutan kedua penyebab gagal ginjal stadium akhir dengan jumlah sekitar 27% dan jumlah tersebut cenderung mengalami peningkatan (PERNEFRI , 2014) . Berdasarkan data *World health Organization* (WHO), diabetik nefropati menempati urutan kedua penyebab kematian pada DM dengan angka sebesar 10 – 20 % setelah komplikasi kardiovaskuler (WHO, 2016).

Kondisi stres oksidatif berperan terhadap terjadinya komplikasi nefropati diabetik. Hiperglikemia kronis pada DM akan meningkatkan produksi *Reactive Oxygen Spesies* (ROS). Pembentukan ROS yang berlebih tanpa didukung jumlah antioksidan yang memadai menimbulkan kondisi stress oksidatif (Nishikawa et al, 2007). Pada kondisi stress oksidatif membran sel rentan mengalami peroksidasi lipid dan menghasilkan produk *Malondialdehyde* (MDA) (Sulistyoningrum, 2014). Peningkatan kadar MDA merupakan petanda terjadinya kerusakan oksidatif jaringan. (Asni dkk, 2009). Produksi ROS yang meningkat pada

hiperglikemi memicu perubahan hemodinamika yaitu penurunan produksi *Nitric Oxide* (NO) (Wang et al, 2016). Penurunan kadar NO dapat menstimulasi sel podosit glomerulus untuk membentuk *Vaskuler Endothelial Growth Factor* (VEGF) (Elmarakby et al, 2010). Peningkatan ekspresi VEGF merubah transkripsi sinyal intraseluler menjadi bersifat proliferaatif pada sel podosit, sel endotel dan sel mesangial (Reddy *et al*, 2008). Proliferasi sel tersebut meningkatkan ketebalan membran basemen dan ekspansi sel mesangial sehingga menyebabkan ukuran diameter glomerulus meningkat (Brownlee, 2005). Peningkatan diameter glomerulus berperan dalam tahap awal terjadinya diabetik nefropati. Diabetik nefropati ditandai dengan mikroalbuminuria oleh karena kerusakan fungsi akibat perubahan peningkatan diameter glomerulus. (Eddy, 2004)

Pengaturan kadar glukosa darah berperan terhadap penghambatan komplikasi nefropati diabetik. Penggunaan Oral Anti Diabetes (OAD) terbukti efektif dalam menurunkan kadar gula darah pasien DM dan menghambat komplikasinya. Pada pasien DM sering digunakan obat golongan sulfonilurea dan biguanida untuk mengontrol kadar gula darah yang memiliki mekanisme kerja berturut turut meningkatkan produksi insulin dan menurunkan resistensi insulin. (Katzung, 2014, Soegondo, 2004). Penggunaan OAD jangka panjang dapat meningkatkan resiko efek samping obat seperti hipoglikemi, peningkatan berat badan, gangguan gastrointestinal serta asidosis laktat sehingga memperberat kondisi nefropati diabetik (Reitman, 2007). Efek samping OAD yang cukup banyak mendorong masyarakat untuk mencari sumber alternatif dengan menggunakan bahan herbal

untuk pengobatan DM (Ningsih, 2015). Hal ini dikarenakan herbal memiliki keunggulan diantaranya efek sampingnya lebih ringan, mudah diperoleh dan bersifat holistik sehingga efektif untuk terapi DM serta menghambat komplikasinya (ADA, 2008).

Rimpang jahe (*Zingiber officinale* rosc.) dan biji kedelai (*Glycine max*) adalah herbal yang berkhasiat sebagai antidiabetes. Berdasarkan data empirik ekstrak rimpang jahe dalam bentuk seduhan telah digunakan oleh masyarakat luas untuk obat anti-diabetes (Sattar dkk, 2012). Sedangkan produk dari biji kedelai seperti susu kedelai dipercaya dapat menurunkan kadar gula darah (Villegas dkk, 2008). Senyawa aktif seperti flavonoid dan oleoresin pada *Zingiber officinale* memiliki peran sebagai antioksidan, meningkatkan sekresi insulin dan *sensitizer* insulin (Li dkk, 2012). Sedangkan *Glycine max* mengandung senyawa aktif isoflavon dan genistein berkontribusi menurunkan resistensi insulin, mengontrol kadar gula darah dan menurunkan kadar kolestrol. (Xiao, 2008). Terapi menggunakan kombinasi herbal sudah sering dilakukan dengan tujuan untuk meningkatkan efektifitas dan menurunkan resiko efek samping obat herbal. Namun, riset untuk mengetahui potensi kombinasi herbal masih sangat jarang dilakukan. Hingga saat ini penelitian untuk mengetahui potensi ekstrak biji kedelai (*Glycine max*), rimpang jahe (*Zingiber officinale*) serta kombinasinya dalam menghambat komplikasi diabetik nefropati belum pernah dilakukan. Berdasarkan latar belakang tersebut maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui potensi sari biji kedelai (*Glycine max*) dan ekstrak rimpang jahe (*Zingiber officinale*) serta

kombinasinya terhadap diabetik nefropati dengan mengamati kadar MDA ginjal dan diameter glomerulus.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian ekstrak biji kedelai (*Glycine max*), rimpang jahe (*Zingiber officinale*) dan kombinasinya dapat menurunkan kadar MDA ginjal tikus model DM?
2. Apakah pemberian ekstrak biji kedelai (*Glycine max*), rimpang jahe (*Zingiber officinale*) dan kombinasinya dapat menghambat peningkatan diameter glomerulus tikus model DM?
3. Apakah pemberian kombinasi ekstrak biji kedelai (*Glycine max*) dan rimpang jahe (*Zingiber officinale*) dapat menurunkan kadar MDA ginjal dan menghambat peningkatan diameter glomerulus tikus model DM lebih kuat dibanding bentuk tunggalnya?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Membuktikan potensi ekstrak biji kedelai (*Glycine max*), rimpang jahe (*Zingiber officinale*) dan kombinasinya terhadap penurunan kadar MDA ginjal tikus model DM
2. Membuktikan potensi ekstrak biji kedelai (*Glycine max*), rimpang jahe (*Zingiber officinale*) dan kombinasinya dalam menghambat peningkatan diameter glomerulus tikus model DM

3. Membuktikan potensi kombinasi ekstrak biji kedelai (*Glycine max*) dan rimpang jahe (*Zingiber officinale*) dibandingkan dengan bentuk tunggalnya dalam menurunkan kadar MDA ginjal dan menghambat peningkatan diameter glomerulus pada tikus model DM

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat akademik

Menambah wawasan pengetahuan tentang efek pemberian ekstrak biji kedelai (*Glycine max*), rimpang jahe (*Zingiber officinale*) dan kombinasinya dalam menghambat komplikasi diabetik nefropati pada DM dengan mengamati melalui kadar malondialdehida (MDA) ginjal dan diameter glomerulus pada tikus model DM

1.4.2 Manfaat praktis

Memberikan peluang untuk pengembangan tentang efek pemberian ekstrak biji kedelai (*Glycine max*), rimpang jahe (*Zingiber officinale*) dan kombinasinya sebagai fitoterapi dalam upaya pencegahan maupun pengobatan komplikasi diabetik nefropati pada DM

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 KESIMPULAN

1. Pemberian sari biji kedelai, sari rimpang jahe dan kombinasinya mampu menurunkan kadar MDA Ginjal dan menghambat peningkatan diameter glomerulus tikus model DM
2. Pemberian kombinasi delja II mampu menurunkan kadar MDA ginjal lebih kuat dibandingkan bentuk tunggal sari rimpang jahe dan sari biji kedelai
3. Pemberian kombinasi delja II mampu menurunkan peningkatan diameter glomerulus lebih kuat dibandingkan bentuk tunggal sari rimpang jahe dan sari biji kedelai

7.2 SARAN

1. Melakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan metode *in-silico* untuk mengetahui mekanisme kerja zat aktif yang terkandung di dalam herbal tersebut.
2. Melakukan uji resistensi insulin untuk mengetahui aktivitas antidiabetes dalam kerjanya meningkatkan sensitivitas insulin.

DAFTAR PUSTAKA

- Ajayi, O.B., Akomolafe, S.F. & Akinyemi, F.T. 2013. Food Value of Two Varieties of Ginger (*Zingiber officinale*) Commonly Consumed in Nigeria. *ISRN Nutrition*, 1(1), pp.1–5.
- American Diabetes Association. 2015. Standart Of Medical Care In Diabetes. *Diabetes Care*: Jan 2015: Akademik Re Search Library Pg. S 13.
- Anfriani, D. 2012. Keanekaragaman Flora Di Taman Nasional Bukit Barisan Selatan, Bogor: Pusat Penelitian Biologi LIPI.
- Ansarin, K., Khoubnasabjafari, M. & Jouyban, A. 2015. Reliability of malondialdehyde as a biomarker of oxidative stress in psychological disorders. *BioImpacts*, 5(3), pp.123–127. Available at: <http://dx.doi.org/10.15171/bi.2015.20>.
- Arribas, L. et al. 2016. Serum Malondialdehyde Concentration and Glutathione Peroxidase Activity in a Longitudinal Study of Gestational Diabetes. *PlosOne*, 1(1), pp.1–13.
- Arzati, M.M. et al. 2017. The Effects of Ginger on Fasting Blood Sugar, Hemoglobin A1c, and Lipid Profiles in Patients with Type 2 Diabetes. *Int J Endocrinol Metab*, 15(4), pp.0–6.
- Asni, E., dkk. 2009. Pengaruh Hipoksia Berkelanjutan Terhadap Kadar Malondialdehid, Glutathion Tereduksi, dan Aktivitas Katalase Ginjal Tikus, *Maj Kedokteran Indonesia*. 59(12): 595-600.
- Brownlee, M. 2005. The Pathobiology of Diabetic Complications a Unifying

- Mechanism. *Diabetes*. Vol 54 : 1615 – 1625
- Balcombe JP, Barnard ND, Sandusky C. 2004. Laboratory routines cause animal stress. *Contemporary Topics*, 43(6): 42 – 51.
- Chi, X.-X. et al.. 2016. Effects of isoflavones on lipid and apolipoprotein levels in patients with type 2 diabetes in Heilongjiang Province in China. *J. Clin. Biochemical. Nutrion*. 59(2), pp.134–138.
- Clerici, C. et al. 2011. Novel Soy Germ Pasta Improves Endothelial Function, Blood Pressure, and Oxidative Stress in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 34(1), pp.1946–1948.
- Cohen L, Friedman E, Narva A, et al. Diabetic Kidney Disease (serial online). 2009. Availabale at [URL:http://www.diabeteseducator.org/export/sites/aade/_resources/pdf/Diabetic_Kidney_Disease_2009.pdf](http://www.diabeteseducator.org/export/sites/aade/_resources/pdf/Diabetic_Kidney_Disease_2009.pdf)
- Coppey, L.J. et al. 2018. Determination of peripheral neuropathy in high-fat diet fed low-dose streptozotocin- treated female C57Bl / 6J mice and Sprague – Dawley rats.
- Del, D., Stewart, A.J. & Pellegrini, N. 2005. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Jurnal of Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 15(1). pp.316–328.
- Dongare, S. et al. 2016. Zingiber officinale attenuates retinal microvascular changes in diabetic rats via anti-inflammatory and antiangiogenic mechanisms. *Molecular Vision*. 22(1), pp.599–609.
- Dorland & Newman. 2010. Kamus Kedokteran Dorland edisi 31, Jakarta: Penerbit

- Buku Kedokteran EGC.
- Eddy, A.A. 2004. Proteinuria and Interstitial Injury. *Nephrol Dial Transplant*. 19. 277 – 281.
- Elmarakby, AA. dan Sullivan, JC. 2010. Relationship Between Oxidative Stress and Inflammatory Cytokines. *Cardiovascular Therapeutics*. Vol 00 : 1–11
- Eroschenko, V.P. 2000. Buku Ajar Histologi. Edisi 9. Kedokteran EGC. Jakarta
- Fathiah, N. et al. 2014. Effect of the Combination of Gelam Honey and Ginger on Oxidative Stress and Metabolic Profile in Streptozotocin-Induced Diabetic Sprague-Dawley Rats. *BioMed Research International*, 1. pp.1–9.
- Fawcett, D.W. 2002. Buku Ajar Histologi. Kedokteran EGC. Jakarta
- Fioretto, P. & Mauer, M. 2007. HISTOPATHOLOGY OF DIABETIC NEPHROPATHY. *Semin Nephrol*. 27(2). pp.195–207.
- Fowler, M.J. 2008. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *CLINICAL DIABETES*. 26(2). pp.77–82.
- Gardner, D.G. & Shoback, D. 2007. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology Eight Edition Eight., North America: Elsevier.
- Giacco, Ferdinando. Brownlee, Michael. 2010. Oxidative Stress and Diabetic Complication. *American Heart Association*. Greenville Avenue, Dallas
- Gina, L.P., Mahdi, C. & Aulanii'am. 2016. MDA and Histologic Profile of Pancreatic Diabetic-Rats Model Administered With Extract of *Glycine max* (L .) Merr . *J Pure App Chem Res*. 5(March). pp.40–47.
- Iroaganachi, M. et al. 2015. Effect of Unripe Plantain (*Musa paradisiaca*) and Ginger (*Zingiber officinale*) on Blood Glucose , Body Weight and Feed Intake of

- Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *The Open Biochemistry Journal*. 9(1). pp.1–6.
- Jalili C, Rashidi I, Roshankhah S, Jalili F, Salahshoor MR. 2020. Protective Effect of Genistein on the Morphine-Induced Kidney Disorders in Male Mice. *Electron J Gen Med*. 17(3):em213.
- Junquiera, L.C dan J. Carneiro. 1997. Histologi Dasar, edisi ke- 8. Kedokteran EGC. Jakarta. Hal 370-388
- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. 2014. Farmakologi Dasar dan Klinik Terjemahan. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. Hal 449.
- Kazeem, M.I. et al. 2013. Protective Effect of Free and Bound Polyphenol Extracts from Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) on the Hepatic Antioxidant and Some Carbohydrate Metabolizing Enzymes of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* , 1, pp.1–7.
- Kemendes, 2014. Waspada Diabetes Eat well Live well. Infodatin, pp.1–7.
- Khandouzi, N. et al., 2015. The Effects of Ginger on Fasting Blood Sugar , Hemoglobin A1c , Apolipoprotein B , Apolipoprotein A-I and Malondialdehyde in Type 2 Diabetic Patients. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 14(1), pp.131–140.
- Kholilurrahman, Syauqy. 2018. Potensi Ekstrak Biji Kedelai (Glycine Max), Ekstrak Rimpang Jahe Wangi (*Zingiber officinale*) dan kombinasinya terhadap kadar Superoxide Dismutase (SOD) Serum dan Densitas Endotel Aorta pada tikus Model Diabetes Mellitus. Fakultas Kedokteran Unisma. (*Unpublished*)
- Kroustrup, J.P. & Gundersen. 1977. Diabetologia. *Diabetologia*, 210(1), pp.207–210.

- Kumar, V., Abbas, A.K. & Aster, J.C. 2013. Robbins Basic Pathology 9th 2013 Ninth. Saunders: Elsevier.
- Li, Y. et al. 2014. Preventative Effect of Zingiber officinale on Insulin Resistance in a High-Fat High-Carbohydrate Diet-Fed Rat Model and its Mechanism of Action. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 115, pp.209–215.
- Li, Y., Tran, V., Duke, C. and Roufogalis, B. 2012. Preventive and Protective Properties of Zingiber officinale (Ginger) in Diabetes Mellitus, Diabetic Complications, and Associated Lipid and Other Metabolic Disorders: A Brief Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. pp.1-10.
- Litmanovitch, E. et al. 2015. Short and long term neuro-behavioral alterations in type 1 diabetes mellitus pediatric population. *World J Diabetes*. 6(2), pp.259–270.
- Mardani, H. et al. 2017. The Effect of ginger herbal spray on reducing xerostomia in patients with type II diabetes. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 7(4), pp.308–316.
- Mazidi, M. et al. 2016. The effect of ginger supplementation on serum C-reactive protein, lipid profile and glycaemia: a systematic review and meta-analysis. *food & nutrition*, 1, pp.1–9.
- Muntafiah, A., Yulianti, D., Cahyaningtyas, A. H., Damayanti, I. 2017. Pengaruh Ekstrak Jahe Merah (Zingiber Officinale) Dan Madu Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus Model Diabetes Melitus. Universitas Jendral Soedirman. *Scripta Biologica*, 4(1), 1–3
- Musyarifah, Z., Agus, S. 2018. Proses Fiksasi pada Pemeriksaan Histopatologik. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 7(3):443-453.

- Moghaddam, A.S. et al. 2014. The Effects of Soy Bean Flour Enriched Bread Intake on Anthropometric Indices and Blood Pressure in Type 2 Diabetic Women : A Crossover Randomized Controlled Clinical Trial. *International Journal of Endocrinology*, 1(1), pp.1–6.
- Ningsih Y.I. 2015. the roles of ethnopharmacy in searching for medicinal plants potentially developed as antidiabetic medicines. *PHARMACY*, Vol.12 : 01
- Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M. 2000. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 404:787–790.
- Ozougwu,J.C ; Obimba K.C; Belonwu C.D. and Unakalamba, C.B. 2013. Review: The Pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of physiology and pathophysiology*.Vol 4(4). pp. 46-57.
- Ponnusha, B.S., Subramaniyam, S., Pasupathi, P. , Subramaniyam, B. , Virumandy, R. 2011. Antioxidant and Antimicrobial properties of Glycine Max-A review. *Int J Cur Bio Med Sci*, 1(2): 49 – 62.
- Prahastuti S et al. 2019. Anti Antioxidant potential ethanolic extract of Glycine max. (1.) *Merr. Var. Detam and daidzein. J. Phys.:* Conf. Ser. 1374 012020
- Raju SM, Raju B . 2010. Illustrated medical biochemistry. 2nd edition. *Jaypee Brothers Medical Publisher ltd*, New Delhi, Indi. 645PP
- Reddy GR, Kotlyarevska K, Ransom RF, Menon RK. 2008. The podocyte and diabetes mellitus: is the podocyte the key to the origin of diabetic nephropathy? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 17:32-6

- Reis, J. F., Monteiro, V. V., de Souza Gomes, R., do Carmo, M. M., da Costa, G. V., Ribera, P. C., & Monteiro, M. C. 2016. Action mechanism and cardiovascular effect of anthocyanins: a systematic review of animal and human studies. *Journal of translational medicine*, 14(1), 315.
- Reitman ML et al. 2007. Pharmacogenetics of metformin response: A step in the path toward personalized medicine. *J Clin Invest*;117:1226.
- Robbins SL, dan Cotran RS. 2007. Buku ajar patologi. 7th edition. Vol 1-2. Jakarta: EGC
- Roselino, M.N. et al. 2012. A potential synbiotic product improves the lipid profile of diabetic rats. *Lipid in Health and Disease*. 11(114), pp.1–9.
- Samad, M. Bin et al. 2017. [6]-Gingerol, from *Zingiber officinale*, potentiates GLP-1 mediated glucose-stimulated insulin secretion pathway in pancreatic β -cells and increases RAB8 / RAB10-regulated membrane presentation of GLUT4 transporters in skeletal muscle to improve hyperglyc. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17. pp.1–13.
- Santoso, Teguh. 2018. Potensi Sari Biji Kedelai (*Glycine Max*), Rimpang Jahe (*zingiber officinale*) dan kombinasinya terhadap kadar Malondialdehida serum dan ketebalan dinding aorta pada tikus model diabetes. Fakultas Kedokteran Unisma (*unpublished*)
- Sathyapalan, T. et al. 2017. Effect of soy on bone turn-over markers in men with type 2 diabetes and hypogonadism – a randomised controlled study. *Scientific Reports*. 7(1), pp.1–5. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-15402-9>.
- Sattar, N., Hussain, F., Iqbal, T. and Sheikh, M. 2012. Determination of in vitro

- antidiabetic effects of *Zingiber officinale* Roscoe. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 48(4). pp.601-607.
- Schrijvers BF, De Vriese AS, Flyvbjerg A. 2011. From hyperglycemia to diabetic kidney disease: the role of metabolic, hemodynamic, intracellular factors and growth factors/cytokines. *JKM*. Vol.11 No.1 :80-91 90 *Endocr Rev*. 2004;25:971-1010.
- Shalaby, M.A. & Saifan, H.Y. 2014. Some pharmacological effects of cinnamon and ginger herbs in obese diabetic rats. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*. 3(4), pp.144–149.
- Sondari, D. et al. 2017. Teknologi ekstraksi fluida superkritis dan maserasi pada zingiber officinale roscoe : aktivitas antioksidan dan kandungan fitokimia. *Jurnal Sains Materi Indonesia*, 18(2), pp.74–80.
- Song, S., Dang, M. & Kumar, M. 2019. Anti-inflammatory and renal protective effect of gingerol in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats via inflammatory mechanism. *Inflammopharmacol* 27. 1243–1254.
- Soegondo S, . 2004. Pengobatan dengan Insulin, dalam Noer, S. *Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid 1, Edisi III, Cetakan ke-7, 665-667, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Sulistyoningrum Evy. 2014. Perubahan seluler dan molekuler pada nefropati diabetik. *Mandala of Health*. VOL 7 : 01
- Trujillo, J., Cruz, C., Tovar, A., Vaidya, V., Zambrano, E., Bonventre, J. V., Gamba, G., Torres, N., & Bobadilla, N. A. 2008. Renoprotective mechanisms of soy protein intake in the obese Zucker rat. *American journal of Renal*

- physiology*. 295(5), F1574–F1582.
- Wang X, Zhao X, Feng T, Jin G, Li Z. 2016. Rutin Prevents High Glucose-Induced Renal Glomerular Endothelial Hyperpermeability by Inhibiting the ROS/Rhoa/ROCK Signaling Pathway. *Planta Med*. 82: 1252–1257
- Wei, C. et al. 2017. 6-Paradol and 6-Shogaol , the Pungent Compounds of Ginger , Promote Glucose Utilization in Adipocytes and Myotubes , and 6-Paradol Reduces Blood Glucose in High-Fat Diet-Fed Mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 18(1), pp.1–18.
- WHO.2016. Global Report On Diabetes. France: World Health Organization
- Yanto, A.R., Mahmudati, N. & Susetyorini, E. 2016. Seduhan jahe (zingiber officinale rosce.) dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus model diabetes tipe-2 (niddm) sebagai sumber belajar biologi. *Jurnal Pendidikan Biologi Indonesia*, 1(3), pp.258–264.
- Yi, J. K., Ryoo, Z. Y., Ha, J. J., Oh, D. Y., Kim, M. O., & Kim, S. H. (2019). Beneficial effects of 6-shogaol on hyperglycemia, islet morphology and apoptosis in some tissues of streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetology & metabolic syndrome*, 11, 15.
- Yulia, R., Tanzil, A. & Merrill, L. 2015. An Assay of Antioxidant Activity of Methanolic Extract of Various Types of Soybean. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 01(02), pp.122–131.
- Yulia, R. & Wijaya, I.S. 2016. Senyawa Antioksidan Ekstrak Metanol Glycine max (L .) Merr Varietas Detam 1 Hasil Estraksi Ultrasonik. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 2(1), pp.66–71.

Xiao, C., 2008. Health Effects of Soy Protein and Isoflavones in Humans. *The Journal of Nutrition*, 138(6), pp.1244S-1249S.

Zhu, J. et al., 2018. Effects of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) on Type 2 Diabetes Mellitus and Components of the Metabolic Syndrome : A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicin.*

