

PENGARUH PEMBERIAN SARI EDAMAME (*Glycine max (L.) Merrill*) TERHADAP KADAR ASAM URAT TIKUS WISTAR JANTAN DIABETES

Zahra Aulia Mardiana, Martha Ardiaria, Fitriyono Ayustaningwarno, Ayu Rahadiyanti*

Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. Sudarto SH, Tembalang, Semarang, Jawa Tengah 50275, Indonesia
*Korespondensi : E-mail: ayurahadiyanti@live.undip.co.id

ABSTRACT

Background: Several studies have shown an increased risk of hyperuricemia in patients with type 2 diabetes mellitus. The factor of hyperuricemia is reduced uric acid excretion and increased uric acid production. Uric acid production is affected by antioxidant and purine intake. Edamame contains high isoflavones and very low purines potentially reducing risk of hyperuricemia.

Objective: The aim of this study was to find out the effect of edamame milk on uric acid levels in diabetic Wistar rats.

Methods: This study was an experimental study with pre-post test control design. The samples are twenty four male Wistar rats were divided into 4 groups of 6 each [K(-); K(+); P1; P2]. The K(+), P1, and P2 groups were induced Streptozotocin 45 mg/kg BW and Nicotinamide 110 mg/kgBW. The P1 and P2 groups were administered edamame milk at dosage 1.8 mL/day and 3.6 mL/day for 28 days. Blood samples were taken through the retro-orbital plexus. Uric acid levels were tested using the FS TBHBA method. The differences in uric acid levels in the pre-post intervention had analyzed using paired t-test. The differences between groups had analyzed using the Kruskal-Wallis test with a Mann-Whitney follow-up test.

Results: There was a significant difference of uric acid level ($p < 0.05$) after administration of edamame milk for 28 days. The P1 and P2 groups showed significantly decreased uric acid levels to 4.62 ± 0.28 mg/dL and 5.43 ± 0.15 mg/dL. The P1 and P2 groups showed significant different in uric acid levels against the K (-) and K (+) groups.

Conclusion: Edamame milk intervention at dosage 1.8 mL/day and 3.6 mL/day effectively reduced uric acid levels in diabetic Wistar rats.

Keywords: Uric acid; Type 2 diabetes mellitus; Isoflavones; Edamame milk

ABSTRAK

Latar Belakang: Beberapa penelitian menunjukkan terdapat peningkatan risiko hiperurisemia pada pasien diabetes melitus tipe 2. Faktor yang mempengaruhi hiperurisemia yaitu penurunan ekskresi asam urat dan peningkatan produksi asam urat. Asupan antioksidan dan purin merupakan faktor yang mempengaruhi produksi asam urat. Edamame berpotensi menurunkan risiko hiperurisemia karena mengandung isoflavon tinggi dan purin yang sangat rendah

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian sari edamame terhadap kadar asam urat tikus wistar diabetes.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian true experimental dengan pre-post test control design. Sampel penelitian ini adalah 24 ekor tikus wistar jantan yang dibagi dalam 4 kelompok dan masing-masing terdiri atas 6 ekor tikus [K (-); K (+); P1; P2]. Kelompok K (+), P1, dan P2 diinduksi Streptozotocin 45 mg/kgBB dan Nicotinamide 110 mg/kgBB. Kelompok P1 dan P2 diberikan intervensi sari edamame dengan dosis 1,8 ml/hari dan 3,6 ml/hari selama 28 hari. Pengambilan sampel darah melalui plexus retroorbitalis. Pemeriksaan kadar asam urat menggunakan metode FS TBHBA. Perbedaan kadar asam urat pre-post intervensi dianalisis menggunakan uji paired t test. Perbedaan antar kelompok dianalisis menggunakan uji Kruskal-Wallis dengan uji lanjut Mann-Whitney.

Hasil: Pemberian sari edamame selama 28 hari menunjukkan perbedaan kadar asam urat yang signifikan ($p < 0,05$). Kelompok P1 dan P2 mengalami penurunan kadar asam urat signifikan sebesar $4,62 \pm 0,28$ mg/dl dan $5,43 \pm 0,15$ mg/dl. Kelompok P1 dan P2 memiliki perbedaan kadar asam urat yang signifikan dibandingkan kelompok K(-) dan K(+).

Simpulan: Pemberian sari edamame dosis 1,8 ml/hari dan 3,6 ml/hari secara efektif menurunkan kadar asam urat tikus wistar diabetes.

Kata Kunci : Asam urat, Diabetes melitus tipe 2, Isoflavon, Sari edamame

PENDAHULUAN

Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) adalah suatu penyakit gangguan metabolik yang disebabkan oleh resistensi insulin yang menyebabkan pasien mengalami peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia).¹ Data Riskesdas 2018 menunjukkan prevalensi penderita diabetes melitus tipe 2 di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter pada usia ≥ 15 tahun sebesar 2% sedangkan prevalensi penyakit sendi di Indonesia pada tahun 2018 sebesar 7,3%.² Suatu penelitian di China pada 20.207 sampel pasien diabetes menunjukkan bahwa sebanyak 20,5% pasien mengalami hiperurisemia.³

Hiperurisemia pada pasien DM tipe 2 berkaitan dengan kondisi hiperinsulinemia sehingga reabsorpsi asam urat di tubulus proksimat ginjal meningkat.^{4,5} Resistensi insulin, hipoksia, dan kematian sel akan memicu perubahan xantin pada fase reoksidasi sehingga menghasilkan asam urat dan peroksida.^{4,6,7} Peningkatan kadar asam urat disebabkan oleh produksi asam urat yang berlebih atau penurunan ekskresi asam urat oleh ginjal.⁸ Asupan zat gizi merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi produksi asam urat. Asupan tinggi purin dan fruktosa akan meningkatkan sintesis asam urat oleh tubuh sedangkan asupan antioksidan akan mengurangi hiperurisemia dan gout.⁷ Pemberian diet rendah purin (< 150 mg/hari) pada pasien hiperurisemia selama 6 minggu secara efektif menurunkan rerata kadar sama urat sebesar 1,73 mg/dl.⁹

Edamame atau kedelai sayur (*Glycine max (L) Merrill*) merupakan salah satu jenis kedelai putih dan dikenal sebagai *healthy food*.¹⁰ Edamame memiliki efek antihiperglisemik yang dapat memperbaiki sensitivitas insulin dan secara tidak langsung menghambat peningkatan kadar asam urat.⁷ Hal ini dikaitkan kandungan isoflavon edamame yang tinggi yaitu 49 mg/80 gram dan mengandung purin yang sangat rendah yaitu 47,9 mg/100 gram.^{10,11,12} Edamame diketahui memiliki kandungan isoflavon yang lebih tinggi dibandingkan kedelai kuning (24 mg/80 gram).¹³ Isoflavon merupakan jenis antioksidan dari golongan flavonoid yang mampu memperbaiki sensitivitas insulin dan menghambat sintesis asam urat dalam tubuh melalui mekanisme inhibitor xantin oksidase. Isoflavon sebagai inhibitor xantin oksidase diperlukan untuk mengkompensasi radikal bebas yang berlebih, yang secara tidak langsung akan menghambat sintesis asam urat.^{6,14,11}

Sari edamame merupakan produk olahan edamame yang diadopsi dari produk sari kedelai. Pengolahan edamame menjadi sari edamame dapat meningkatkan daya cerna protein dan lebih mudah diterima oleh masyarakat. Hasil studi literatur menunjukkan hasil yang tidak konsisten terkait efek konsumsi produk kedelai terhadap kadar asam urat. Penelitian pada pria sehat di Cina menunjukkan dampak akut konsumsi kedelai, susu kedelai, dan kedelai bubuk terhadap peningkatan asam urat.¹⁵ Penelitian lain di Cina pada wanita *post-menopause* dengan kondisi prehipertensi atau prediabetes yang diberi produk kedelai dan isoflavon setiap hari dalam jangka 6 bulan mampu menurunkan kadar asam urat.¹⁶ Penelitian terkait suplementasi daidzein-salah satu jenis isoflavon, menunjukkan bahwa suplementasi daidzein pada populasi dewasa hiperkolesterolemia di China dengan dosis 40 mg/hari dan 80 mg/hari mampu menurunkan kadar asam urat rerata sebesar 0,39 mg/dl dan 0,49 mg/dl.¹⁷ Penelitian lain baru memaparkan potensi susu edamame sebagai pangan fungsional antihiperkolesterol yang mampu menurunkan total kolesterol dan kadar LDL serta meningkatkan kadar HDL pada tikus wistar jantan putih (*Rattus norvegicus*) yang diberi makanan diet tinggi lemak (MDTL) selama 35 hari intervensi.¹⁸

Penelitian ini dilakukan kepada tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) sebagai subjek penelitian. Tikus wistar yang dipilih adalah tikus wistar jantan disebabkan ketiadaan pengaruh hormon estrogen yang berperan dalam regulasi asam urat.¹⁹ Tikus dikondisikan DM tipe 2 dengan induksi *Streptozotocin-Nicotinamide* (STZ-NA). Mekanisme STZ meningkatkan kadar glukosa darah meliputi peningkatan aktivitas xantin oksidase yang bertanggungjawab dalam sintesis asam urat dalam tubuh sehingga meningkatkan produksi asam urat.²⁰

Berdasarkan paparan tersebut, edamame memiliki potensi dalam menurunkan risiko peningkatan kadar asam urat pada pasien DM tipe 2. Penelitian terkait efek pemberian sari edamame terhadap kadar asam urat tikus DM tipe 2 belum pernah dilakukan sebelumnya. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk meneliti pengaruh sari edamame terhadap kadar asam urat tikus wistar jantan diabetes.

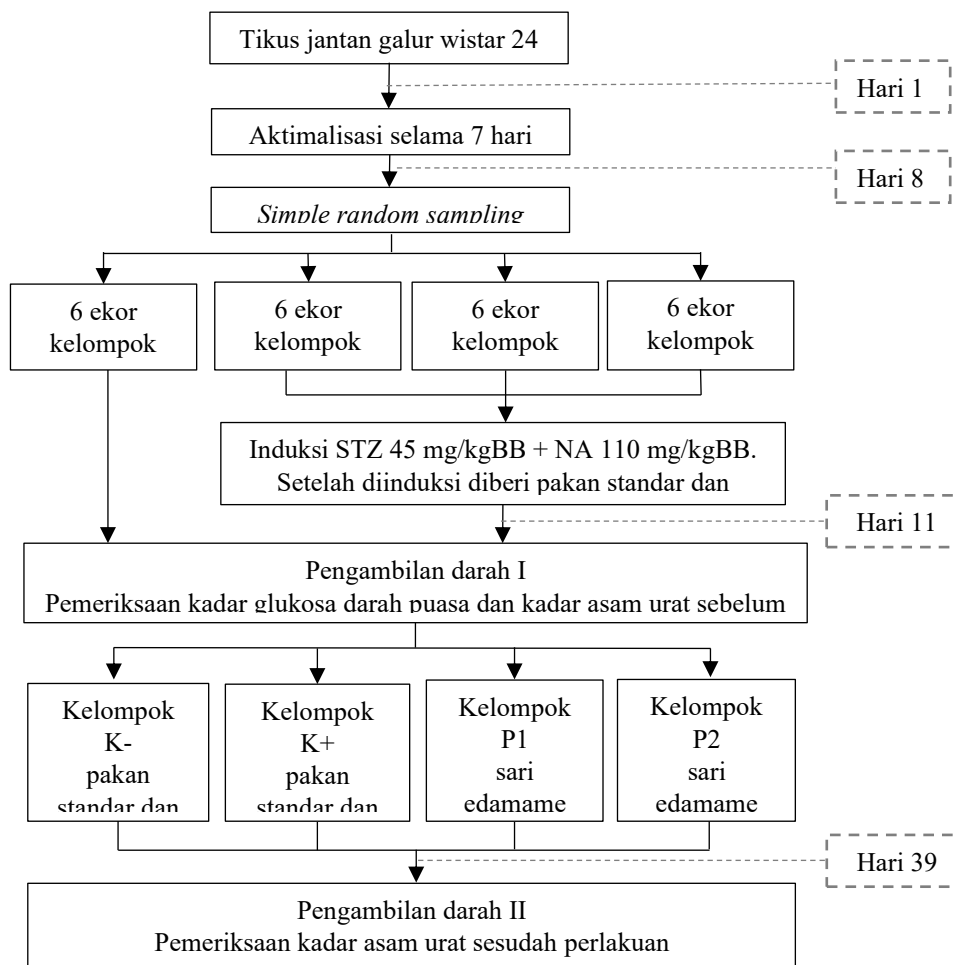
METODE

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian *True Experimental* dengan *Randomized Pre Post Test Group Design*.

Penelitian dilaksanakan pada bulan September-Oktober 2020 di Laboratorium Gizi Universitas Airlangga untuk pengujian kandungan isoflavon serta Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada untuk perlakuan hewan coba. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSI Sultan Agung dengan terbitnya *Ethical Clearance* No. 74/EC/KEPK/2020.

Sampel penelitian ini adalah tikus putih jantan galur Wistar dengan berat 150-200 gram dan berusia 8 minggu. Jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian adalah 24 ekor tikus. Sampel penelitian terbagi secara acak dalam 4 kelompok sampel penelitian yang terdiri atas 6 ekor tikus tiap kelompok yaitu kelompok kontrol normal [(K(-)], kelompok kontrol tikus diabetes [K(+)], kelompok tikus diabetes dengan sari edamame 1,8 mL/hari (P1), dan kelompok tikus diabetes dengan sari edamame 3,6 mL/hari (P2).

Seluruh kelompok sampel diberikan pakan standar *AD II Comfeed* dan air minum aquades. Kelompok tikus K(+), P1, dan P2 diinduksi *Streptozotocin* (STZ) 45 mg/kgBB dan *Nicotinamide* (NA) 110 mg/kgBB secara intraperitoneal. Kelompok tikus P1 dan P2 diberi perlakuan sari edamame dengan perbandingan 1:1 dengan dosis 1,8 ml/200grBB dan 3,6 ml/200grBB. Penentuan dosis berdasarkan konsumsi harian rata-rata yaitu ½ gelas (100 ml) dan 1 gelas (200 ml) lalu dihitung menggunakan konversi Laurence and Bacharach sehingga diperoleh dosis 1,8 ml/200grBB/hari dan 3,6 ml/200grBB/hari.²¹ Seluruh sampel tikus diadaptasikan selama 7 hari lalu dibagi secara acak dalam 4 kelompok. Induksi STZ-NA dilakukan pada hari ke-8 selama 3 hari, dan perlakuan sari edamame dilakukan pada hari ke-11 selama 28 hari. Setiap 1x/minggu dilakukan pengukuran berat badan seluruh sample tikus



Gambar 1. Alur kerja penelitian

Sari edamame diolah menggunakan mesin *soybean milk maker* merk Sayodachi dengan perbandingan edamame dan air yaitu 1:1. Edamame yang digunakan dalam penelitian ini adalah edamame segar merk Deluxe yang berasal dari Mitratani Jember, Jawa Timur. Proses pembuatan dimulai dengan memisahkan biji edamame dari kulit bagian luar lalu mencuci biji edamame serta memisahkan kulit dari biji edamame. Biji edamame ditimbang sebanyak 100 gram dan dimasukkan ke mesin *soybean milk maker*. Air sebanyak 100 ml dimasukkan ke mesin *soybean milk maker* lalu menekan tombol on untuk memulai proses pembuatan sari edamame. Mesin *soybean milk maker* bekerja secara otomatis untuk menghaluskan, menyaring, dan memanaskan sehingga diperoleh sari edamame yang siap untuk dikonsumsi. Sari edamame dipanaskan menggunakan mesin *soybean milk maker* pada suhu 80°C selama 15 menit. Proses pemanasan sehingga mampu membunuh sebagian mikroba dan meminimalkan penurunan kandungan antioksidan seperti isoflavon dalam sari edamame.

Uji kandungan zat gizi sari edamame meliputi uji kandungan isoflavon menggunakan metode *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC). HPLC dilakukan dengan pengkondisian instrumen HPLC meliputi panjang kolom 15 cm, fase gerak campuran methanol dan asam asetat (0,02% dalam air aquabidest), volume injeksi 20 µl, detektor sinar UV pada panjang gelombang 265 nm, suhu oven suhu kamar. Sampel sari edamame diambil sebanyak 0,1 mg dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi dengan penambahan etanol sebanyak 10 ml. Sampel disentrifuge lalu diambil 20 µL menggunakan alat injeksi. Selanjutnya sampel diinjeksikan ke dalam HPLC setelah pengkondisian HPLC selesai. Analisis dilakukan dengan membandingkan waktu retensi daidzein dan genistein standar dengan waktu retensi dari masing-masing sampel.²² Sedangkan, kandungan purin dalam sari edamame diperoleh melalui pendekatan estimasi karena keterbatasan penelitian.

Pengambilan darah pada kelompok tikus dilakukan sebanyak 2x yaitu pada sebelum dan sesudah perlakuan sari edamame. Pengambilan darah pertama yaitu untuk melihat kadar glukosa darah puasa dan kadar asam urat setelah 3 hari induksi STZ-NA. Pengukuran kadar asam urat pada sebelum perlakuan bertujuan untuk melihat kadar asam urat setelah pemberian induksi STZ-NA menggunakan *reagen uric acid* FS TBHBA.

Pengambilan darah kedua yaitu untuk melihat kadar asam urat setelah pemberian sari edamame selama 28 hari. Tikus dipuaskan selama 8-10 jam sebelum dilakukan pengambilan darah. Sampel darah diambil melalui *plexus retroorbitalis* sebanyak $\pm 1\%$ dari berat badan tikus. Sampel darah sebanyak 20 µl dicampur *reagen uric acid* FS TBHBA sebanyak 1000µl lalu dihomogenkan. Sampel darah diinkubasi pada suhu 37°C selama 5 menit kemudian disentrifus dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit. Sampel dibaca absorbansinya menggunakan alat spektrofotometri merk Optima SP300 pada panjang gelombang 546 nm.²³

Analisis data menggunakan program komputer dengan batas kemaknaan $p < 0,05$. Data yang sudah diperoleh lalu dilakukan uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk* karena $n < 50$. Perbedaan kadar asam urat pada sebelum dan sesudah perlakuan dianalisis menggunakan uji *Paired T test* karena data berdistribusi normal. Perbedaan pengaruh antar kelompok perlakuan dianalisis menggunakan uji *Kruskal Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* karena data tidak bersifat homogen.²⁴

HASIL

Kandungan Zat Gizi Sari Edamame

Analisis fitokimia dalam diperoleh dari Laboratorium Gizi Universitas Airlangga. Uji fitokimia dilakukan untuk mengetahui kandungan isoflavon dalam sari edamame dengan perbandingan 1:1. Kandungan isoflavon dalam sari edamame dengan perbandingan 1:1 memiliki kandungan isoflavon sebesar 87,35 µg/ml. Kandungan total purin dalam sari edamame sebesar 35,5 mg/100 ml dan tergolong sangat rendah.¹²

Karakteristik Subjek

Berat badan tikus pada pada Tabel 1 menunjukkan bahwa berat badan tikus pada sebelum perlakuan memenuhi kriteria inklusi penelitian yaitu 150-200 gram. Hasil uji statistik menunjukan berat badan tikus antar kelompok pada sebelum perlakuan tidak memiliki perbedaan dan bersifat homogen. Kelompok K(-), P1, dan P2 setelah perlakuan sari edamame selama 28 hari menunjukkan peningkatan berat badan yang signifikan ($p < 0,000$). Kelompok P2 mengalami kenaikan berat badan tertinggi sebesar 28,8±0,75 gram. Kelompok K(+) mengalami penurunan berat badan yang signifikan ($p < 0,000$) dengan penurunan berat badan sebesar 19,8±2,32 gram.

Tabel 1. Berat Badan Tikus pada Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Kelompok	Berat Badan (gram)		p	Δ BB
	Sebelum perlakuan	Sesudah perlakuan		
K(-)	188,8 ± 3,67 ^a	217,2 ± 3,82 ^b	<0,001	28,3 ± 0,82
K(+)	185,3 ± 3,67 ^a	165,5 ± 3,33 ^c	<0,001	-19,8 ± 2,32
P1	185,5 ± 4,23 ^a	206,2 ± 4,58 ^d	<0,001	20,7 ± 0,82
P2	185,2 ± 2,93 ^a	214 ± 3,03 ^b	<0,001	28,8 ± 0,75

Keterangan:

K(-) = kontrol normal, K(+) = kontrol tikus diabetes, P1 = tikus diabetes dengan sari edamame 1,8 mL/hari, P2 = tikus diabetes dengan sari edamame 3,6 mL/hari. Nilai disajikan dalam bentuk Mean ± SD. Nilai p adalah hasil uji *paired t test* sebelum dan sesudah perlakuan. Huruf *superscript* yang berbeda menunjukkan perbedaan signifikan ($p < 0,05$) berdasarkan uji *one way Anova* dan uji lanjut *Post Hoc LSD*.

Hasil uji *one way Anova* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan rerata berat badan antar kelompok sesudah perlakuan yang signifikan. Hasil uji lanjutan *Post Hoc LSD* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan berat badan signifikan antara kelompok K(-), K(+), dan P1. Kelompok K(-) dan P2 secara statistik menunjukkan tidak ada perbedaan berat badan. Perubahan berat badan (ΔBB) selama perlakuan menunjukkan perbedaan yang signifikan.

Kadar Asam Urat

Kadar asam urat rerata antar kelompok sebelum perlakuan sari edamame pada Tabel 2 menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan. Kelompok K(-) sebelum dan sesudah perlakuan memiliki kadar asam urat yang tergolong normal. Kelompok K(+), P1, dan P2 yang diinduksi STZ-NA menunjukkan adanya perbedaan kadar asam urat yang signifikan dibandingkan kelompok K(-), namun hanya kelompok K(+) yang dapat dikategorikan sebagai hiperurisemia ($\geq 7,5$ mg/dl).²⁵

Tabel 2. Kadar Asam Urat Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Kelompok	Kadar Asam Urat (mg/dL)		p	ΔAU
	Sebelum perlakuan	Sesudah perlakuan		
K(-)	1,58 ± 0,13 ^a	1,68 ± 0,12 ^c	0,002	0,11 ± 0,05
K(+)	7,52 ± 0,23 ^b	7,80 ± 0,12 ^d	0,003	0,28 ± 0,13
P1	7,49 ± 0,22 ^b	2,88 ± 0,30 ^e	<0,001	-4,62 ± 0,28
P2	7,49 ± 0,18 ^b	2,06 ± 0,09 ^e	<0,001	-5,43 ± 0,15

Keterangan:

K(-) = kontrol normal, K(+) = kontrol tikus diabetes, P1 = tikus diabetes dengan sari edamame 1,8 mL/hari, P2 = tikus diabetes dengan sari edamame 3,6 mL/hari. Nilai disajikan dalam bentuk Mean ± SD. Nilai p adalah hasil uji *paired t test* sebelum dan sesudah perlakuan. Huruf *superscript* yang berbeda menunjukkan perbedaan signifikan ($p < 0,05$) berdasarkan uji *Kruskal-Wallis* dan uji lanjut *Mann-Whitney*.

Kadar asam urat rerata antar kelompok sesudah perlakuan sari edamame selama 28 hari menunjukkan perbedaan yang signifikan. Kelompok K(-) dan K(+) mengalami peningkatan kadar asam urat. Hasil uji *paired t test* menunjukkan bahwa terjadi penurunan kadar asam urat yang signifikan pada kelompok P1 dan P2 ($p < 0,000$). Kelompok P2 mengalami penurunan kadar asam urat tertinggi sebesar 5,43 ± 0,15 mg/dl.

Hasil uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar asam urat yang signifikan antar kelompok. Hasil uji lanjutan *Mann-Whitney* menunjukkan terdapat perbedaan kadar asam urat yang signifikan pada kelompok P1 dan P2 sesudah perlakuan dibandingkan kelompok K(-) dan K(+). Perubahan kadar asam

urat (ΔAU) selama perlakuan menunjukkan perbedaan yang signifikan.

PEMBAHASAN

Kandungan Zat Gizi Sari Edamame

Analisis kandungan zat gizi pada sari edamame sudah pernah dilakukan sebelumnya. Penelitian sebelumnya menunjukkan formula sari edamame dengan perbandingan edamame dan air 1:6 memiliki kadar isoflavon 41,94 μg/g.¹⁰ Hasil analisis zat gizi menunjukkan bahwa kandungan isoflavon dalam sari edamame dengan perbandingan 1:1 yaitu 87,35 μg/ml. Kandungan isoflavon dalam sari edamame 1:1 lebih tinggi dibandingkan penelitian sebelumnya karena perbedaan perbandingan air yang digunakan. Edamame diketahui memiliki kandungan purin

yang sangat rendah yaitu 35,5 mg/100 mL.¹² Kandungan purin dalam sari edamame yang sangat rendah berisiko rendah terhadap peningkatan kadar asam urat.²⁶

Kandungan isoflavon, fenol, dan flavonoid dalam sari edamame memiliki mekanisme antioksidan yang serupa yaitu inhibitor xantin oksidase yang saling berkontribusi dalam menurunkan produksi asam urat.²⁷ Senyawa isoflavon merupakan antioksidan golongan flavonoid yang memiliki sifat sensitif terhadap pemanasan. Proses pemanasan dalam pembuatan sari edamame bertujuan untuk menghilangkan sebagian mikroba patogen dan meningkatkan daya simpan sari edamame.¹⁰ Proses pemanasan diketahui dapat mempengaruhi kandungan isoflavon tergantung pada suhu dan waktu yang digunakan dalam proses pengolahan sari edamame.²⁸ Suhu pemanasan sangat mempengaruhi kandungan zat fitokimia dalam sari edamame terutama senyawa isoflavon, fenolik dan flavonoid.^{10,29} Peningkatan suhu pemanasan akan meningkatkan kandungan senyawa fenolik karena terjadi degradasi senyawa polifenol menjadi senyawa fenol. Apabila suhu pemanasan melebihi 100°C akan terjadi degradasi fenol dan isoflavon sehingga menurunkan aktivitas antioksidan.¹⁰ Proses pemanasan berkontribusi meningkatkan kualitas produk melalui inaktivasi inhibitor tripsin sehingga meningkatkan daya cerna protein.²⁸ Sari edamame dalam penelitian ini dipanaskan pada suhu 80°C selama 15 menit sehingga mampu mengurangi sebagian mikroba patogen dan meminimalkan penurunan kandungan fitokimia seperti isoflavon, flavonoid, dan fenol.^{10,28,29}

Berat Badan

Berdasarkan hasil penelitian diperoleh hasil perbedaan berat badan yang signifikan selama perlakuan. Peningkatan berat badan yang signifikan ($p < 0,000$) pada kelompok K(-) dikaitkan dengan kondisi tikus yang tidak mengalami diabetes sehingga metabolisme glukosa berlangsung secara normal. Peningkatan berat badan pada kelompok K(-), P1, dan P2 dapat dipengaruhi oleh ketidakseimbangan energi karena aktivitas tikus yang terbatas dalam kandang.³⁰ Asupan pakan yaitu AD II Comfeed dapat mempengaruhi peningkatan berat badan pada kelompok K(-), P1, dan P2.

Penurunan berat badan yang signifikan ($p < 0,000$) sebesar $19,8 \pm 2,32$ gram pada kelompok K(+) dikaitkan dengan tikus mengalami diabetes karena induksi STZ-NA.²⁰ Hasil tersebut serupa dengan penelitian

sebelumnya yang menunjukkan bahwa berat badan tikus wistar yang diinduksi dengan STZ 45 mg/kgBB dan NA 110 mg/kgBB lebih rendah yaitu 200 g dibandingkan dengan berat badan tikus kontrol yaitu 300 g.³¹ Induksi STZ 45 mg/kgBB secara intraperitoneal mampu merusak sel β pankreas dengan menghasilkan radikal bebas yang sangat reaktif sehingga merusak membran sel, protein dan DNA, serta mengganggu sekresi insulin.³² Penambahan NA berfungsi mencegah kerusakan sel β pankreas lebih lanjut dengan mencegah apoptosis serta memiliki efek protektif pada fase pertama *insulin release*. Tikus yang diinduksi STZ-NA menunjukkan gejala DM tipe 2 ditandai dengan kerusakan sebagian sel β pankreas sehingga insulin masih diproduksi oleh tubuh.³³

Resistensi insulin menyebabkan gangguan *uptake* glukosa ke dalam sel sehingga terjadi hiperglikemia. Resistensi insulin menyebabkan glukosa tidak dapat dimetabolisme menjadi energi sehingga terjadi pemecahan glikogen di hati (glikogenolisis) serta pembentukan energi dari lemak dan protein (glukoneogenesis). Kondisi yang berkelanjutan menyebabkan penurunan jaringan adiposa dan masa otot dalam tubuh sehingga tikus yang diinduksi STZ-NA mengalami penurunan berat badan.³⁴

Pemberian sari edamame selama 28 hari pada kelompok P1 dan P2 menunjukkan peningkatan berat badan yang signifikan ($p < 0,000$). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa peningkatan berat badan tikus sejalan dengan penurunan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi STZ.³⁵ Hal ini menunjukkan bahwa pemberian sari edamame mampu mencegah penurunan berat badan pada tikus yang diinduksi STZ-NA. Sari edamame mengandung protein dan isoflavon yang tinggi sehingga mampu meningkatkan proses metabolisme dalam tubuh.³⁶ Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa pemberian genistein dosis 20 mg/kgBB/hari mampu meningkatkan berat badan tikus yang diinduksi STZ.³⁵ Peningkatan berat badan terjadi tikus yang diberi kedelai sebanyak 400 mg/kg/hari.³⁶

Genistein dan protein kedelai memiliki efek hipoglikemik dengan menginduksi sekresi insulin di sel β pankreas dan meningkatkan metabolisme glukosa perifer. Insulin meningkatkan glikolisis hepatik yang dimediasi oleh peningkatan enzim glukokinase dan penurunan glukoneogenesis. Glukokinase

merupakan enzim yang berperan regulasi simpanan glukosa dan berhubungan dengan penurunan kadar glukosa darah. Insulin menurunkan glukoneogenesis melalui penurunan sekresi *glucose-6-phosphate* yang berperan dalam homeostatis glukosa dan berkaitan dengan defisiensi insulin. Isoflavon terbukti memiliki regulasi terhadap kontrol glikemik dengan mempengaruhi reseptor GLUT4 sehingga insulin dapat memasuki membran sel di otot rangka.³⁷ Isoflavon bentuk aglikon, terutama genistein menunjukkan aktivitas antioksidan paling tinggi.³⁸ Genistein diketahui memiliki efek protektif terhadap kerusakan sel β pankreas serta memperbaiki sekresi insulin dan kadar glukosa darah pada tikus diabetes yang diinduksi STZ.³⁵ Genistein meningkatkan *uptake* glukosa melalui aktivasi *adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK) yang menginduksi translokasi GLUT4. GLUT4 adalah transporter glukosa utama di otot rangka dan jaringan adipose yang berperan penting mempertahankan homeostatis glukosa.³⁹

Peningkatan berat badan kelompok K(-) dan P2 berbeda secara signifikan dibandingkan kelompok P1. Hal ini menunjukan dosis pemberian sari edamame memiliki pengaruh terhadap peningkatan berat badan tikus. Peningkatan dosis sari edamame berkaitan dengan peningkatan metabolisme glukosa sehingga mengurangi glukoneogenesis dan mencegah penurunan berat badan pada tikus yang diinduksi STZ-NA. Hasil ini serupa dengan penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa tikus diabetes yang diberikan genistein 20 mg/kgBB/hari memiliki berat badan lebih tinggi dibandingkan tikus yang diberikan genistein 10 mg/kgBB/hari karena memiliki tingkat perbaikan kadar glukosa darah dan insulin yang lebih tinggi. Hal tersebut ditandai oleh perbaikan histologis sel β pankreas meliputi peningkatan jumlah dan diameter pulau Langerhans pankreas, peningkatan jumlah sel β pankreas, serta peningkatan sensitivitas insulin. Peningkatan jumlah mitokondria dalam sitoplasma sel β pankreas mencerminkan perbaikan dalam metabolisme glukosa untuk menghasilkan energi.³⁵ Peningkatan berat badan pada tertinggi terjadi pada kelompok P2, sedikit lebih tinggi dibandingkan kelompok K(-). Hasil penelitian ini menunjukkan pemberian sari edamame dosis 3,6 mL/hari mampu memperbaiki metabolisme tubuh paling baik dan diikuti peningkatan berat badan yang setara pada kelompok tikus yang sehat.

Pengaruh Sari Edamame terhadap Kadar Asam Urat

Kadar asam urat pada sebelum dan sesudah penelitian memiliki perbedaan yang signifikan. Kelompok K(-) sebelum perlakuan dan sesudah perlakuan memiliki kadar asam urat yang tergolong normal (1,2-5,0 mg/dL).⁴⁰ Kadar asam urat sebelum perlakuan pada kelompok K(+), P1, dan P2 yang diinduksi STZ-NA menunjukkan peningkatan kadar asam urat yang signifikan, tetapi hanya kelompok K(+) yang dapat dikategorikan sebagai hiperurisemia ($\geq 7,5$ mg/dl).²⁵ Peningkatan kadar asam urat tersebut disebabkan oleh induksi STZ. Mekanisme STZ meningkatkan kadar glukosa darah diikuti peningkatan aktivitas xantin oksidase (XO) yang bertanggung jawab dalam sintesis asam urat dalam tubuh sehingga meningkatkan risiko hiperurisemia.²⁰ Tikus yang diinduksi STZ menunjukkan peningkatan aktivitas xantin oksidase.⁴¹ STZ memasuki sel β pankreas melalui transporter GLUT2 lalu menghasilkan radikal bebas yang sangat reaktif dan menyebabkan alkilasi DNA. Sintesis ATP oleh mitokondria dibatasi oleh pembentukan radikal bebas, peningkatan aktivitas xantin oksidase, dan penghambatan siklus krebs.²⁰ Penelitian ini menunjukan bahwa induksi STZ-NA mampu meningkatkan kadar asam urat tikus hingga mengalami hiperurisemia.

Peningkatan kadar asam urat dalam penelitian ini sejalan dengan peningkatan kadar glukosa darah puasa. Kelompok K(+), P1, dan P2 yang diinduksi STZ 45 mg/kgBB dan NA 110 mg/kgBB selama 3 hari menunjukkan peningkatan kadar asam urat >7 mg/dL. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian induksi STZ 45 mg/kgBB dan NA 110 mg/kgBB selama 7 hari meningkatkan kadar glukosa darah puasa secara signifikan hingga >300 mg/dL.³² Hasil ini serupa dengan penelitian oleh Siregar yang menunjukkan adanya korelasi positif yang signifikan antara kadar asam urat dan kadar glukosa darah puasa pasien DM tipe 2.⁴ Meta analisis studi kohort mengemukakan bahwa kadar asam urat berasosiasi positif dengan gangguan kadar glukosa darah puasa dan DM tipe 2.⁴² Resistensi insulin diketahui berkorelasi positif dengan kadar asam urat melalui 2 hubungan yaitu resistensi insulin menurunkan ekskresi asam urat melalui urin; sedangkan produksi asam urat meningkat dan atau hiperurisemia memperburuk resistensi insulin dengan membatasi bioavailabilitas *nitric oxide*

(NO) yang dibutuhkan dalam *insulin-dependent-glucosa-uptake*.⁴³

Asam urat merupakan antioksidan alami berperan dalam 60% total aktivitas antioksidan dalam tubuh.⁷ Apabila jumlah asam urat dalam tubuh berlebih, asam urat justru berperan sebagai prooksidan.⁶ Asam urat menunjukan aktivitas pro-inflamasi dengan menginduksi sintesis *reactive oxygen species* (ROS) / *reactive nitrogen species* (RNS) dalam sel. Xantin oksidase merupakan katalisator yang mengkonversi hipoxantin menjadi xantin dan xantin menjadi asam urat dalam metabolisme purin.⁴³ Xantin oksidase menggunakan oksigen sebagai akseptor elektron untuk oksidasi purin dan menyebabkan terbentuknya anion superoksida (O_2^-) dan hidrogen peroksida (H_2O_2). Proses tersebut menunjukan bahwa peningkatan aktivitas xantin oksidase menyebabkan peningkatan produksi asam urat dan sintesis ROS.⁶ Produksi asam urat akan menginduksi sintesis *reactive oxygen species* (ROS) yang menyebabkan bioavailabilitas *nitric oxide* (NO) menurun. Kondisi tersebut dapat mengganggu persinyalan insulin dan memicu disfungsi endotel yang berisiko terhadap komplikasi kardiovaskular seperti hipertensi, aterosklerosis, dan stroke.^{6,43} Kadar asam urat pada kelompok K(+) pada sebelum dan sesudah perlakuan memiliki peningkatan yang signifikan ($p=0,002$). Hal ini menunjukkan bahwa semakin lama durasi induksi STZ akan meningkatkan efek kerusakan dan stress metabolik sehingga memperburuk resistensi insulin serta meningkatkan produksi xantin oksidase.^{41,43}

Pemberian sari edamame selama 28 hari menunjukkan penurunan kadar asam urat yang signifikan ($p<0,001$). Kelompok P2 mengalami penurunan kadar asam urat tertinggi sebesar $5,43\pm 0,15$ mg/dl. Sari edamame mengandung isoflavan, fenol, dan flavonoid sehingga mampu menurunkan kadar asam urat pada kelompok P1 dan P2. Kandungan fitokimia seperti isoflavan, flavonoid, dan fenol berperan sebagai antioksidan.⁶ Isoflavan merupakan antioksidan golongan flavonoid yang paling banyak terkandung dalam produk kedelai.⁴⁴ Efek antioksidan isoflavan bekerja melalui mekanisme inhibitor xantin oksidase. Peningkatan aktivitas xantin oksidase menyebabkan peningkatan produksi asam urat dan ROS serta memicu stress oksidatif.⁶ Penurunan aktivitas xantin oksidase berhubungan dengan penurunan stress oksidatif dan memperbaiki fungsi endothelial pada pasien sindrom metabolik.⁴³ Fenol dan flavonoid diketahui memiliki mekanisme inhibitor xantin

oksidase.²⁷ Kandungan saponin dalam sari edamame ikut berperan mengurangi aktivitas xantin oksidase.⁴⁵ Mekanisme antioksidan tersebut mirip dengan Allopurinol yaitu obat penurun kadar asam urat yang paling umum digunakan.⁶ Hal ini sejalan dengan penelitian Qin et al yang menunjukkan pemberian suplementasi daidzein (salah satu jenis isoflavan) mampu menurunkan kadar asam urat.¹⁷ Kandungan fitokimia dalam sari edamame seperti isoflavan, fenol, flavonoid, dan saponin memiliki peran menurunkan aktivitas xantin oksidase sehingga saling berkontribusi dalam penurunan kadar asam urat pada tikus yang diinduksi DM tipe 2.

Pemberian sari edamame 1,8 ml/hari dan 3,6 ml/hari selama 28 hari mampu menurunkan kadar asam urat tikus yang diinduksi STZ-NA. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa pemberian susu kedelai pada ibu-ibu menopause sebanyak 250 ml/hari selama 3 bulan mampu menurunkan kadar asam urat yang signifikan sebesar 0,46 mg/dl.⁴⁶ Penelitian lain menunjukkan bahwa pemberian kacang kedelai sebanyak 2,25 g/200gBB tikus selama 8 hari mampu menurunkan kadar asam urat paling signifikan dibandingkan dosis 4,5 g/200gBB tikus dan 9 g/200gBB. Hal tersebut dikaitkan dengan pengaruh kandungan purin yang lebih kuat dibandingkan efek antioksidan isoflavan.⁴⁷ Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa pemberian dosis berganda mampu meningkatkan efektivitas penurunan kadar asam urat. Hal ini diketahui bahwa kelompok P2 memiliki penurunan kadar asam urat tertinggi. Kondisi ini berhubungan dengan kandungan purin dalam sari edamame yang sangat rendah sehingga peningkatan dosis sari edamame berisiko rendah meningkatkan kadar asam urat pada tikus yang diinduksi STZ-NA.¹² Pemberian sari edamame selama 28 hari pada kelompok P1 dan P2 tidak menunjukkan perbedaan kadar asam urat yang signifikan secara statistik, tetapi secara klinis hasil ini menunjukkan perbedaan yang signifikan. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat pemberian sari edamame dengan dosis 1,8 mL/hari dan 3,6 mL/hari secara efektif menurunkan kadar asam urat tikus yang diinduksi DM tipe 2.

SIMPULAN

Pemberian sari edamame dosis 1,8 mL/hari dan 3,6 mL/hari selama 28 hari secara efektif menurunkan kadar asam urat tikus yang diinduksi diabetes melitus tipe 2. Penelitian

selanjutnya diperlukan penelitian serupa terkait pengujian kandungan zat gizi dan fitokimia sari edamame dan variasi dosis dan waktu penelitian yang lebih beragam. Penelitian pembandingan diperlukan untuk melihat efektivitas sari edamame dan Allopurinol dalam menurunkan kadar asam urat. Selain itu, diperlukan pengembangan inovasi produk sari edamame serta uji organoleptik sehingga produk tersebut dapat diterima oleh masyarakat.

UCAPAN TERIMAKASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada, Laboratorium Gizi Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga, serta pihak-pihak yang berkontribusi atas kelancaran penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Li W, Ruan W, Peng Y, Wang D. Soy and the risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 137: 190–199. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.01.010>
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset kesehatan dasar 2018. 2018; 1–200.
3. Guo M, Niu JY, Li SR, Ye S, Fang H, Zhao Y, et al. Gender differences in the association between hyperuricemia and diabetic kidney disease in community elderly patients. *J Diabetes Complicat* 2015; 29: 1042–1049. <https://doi.org/10.3390/jjms22115808>
4. Siregar ML, Nurkhalis. Korelasi antara kadar gula darah dengan kadar asam urat pasien diabetes mellitus tipe 2. *Idea Nurs J* 2017; VI: 27–33. <https://doi.org/10.52199/inj.v6i3.6788>
5. Pujiastuti DR, Karwur FF. Hubungan antara hiperurisemia dengan hiperglikemia pada laki-laki suku jawa. *J Ilmu Gizi J Nutr Sci* 2017; 8: 160–168. <https://doi.org/10.26553/jikm.2017.8.3.160-168>
6. Maruhashi T, Hisatome I, Kihara Y, Higashi Y. Hyperuricemia and endothelial function: From molecular background to clinical perspectives. *Atherosclerosis* 2018; 278: 226–231. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.007>
7. Ekpenyong CE, Daniel N. Roles of diets and dietary factors in the pathogenesis, management and prevention of abnormal serum uric acid levels. *PharmaNutrition* 2015; 3: 29–45. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2014.12.001>
8. Lee RD. Gout: Epidemiology and etiology. In: Nelms MN, Sucher K, Lacey K, Roth SL (eds) *Nutrition therapy and pathophysiology*. California: Cengage Learning, 2015, p. 793.
9. Kusumayanti GAD, Ni ;, Dewantari M. The influence of low purine diet and physical activity on changing of uric acid levels in hyperuricemia. *Int J Health Sci (Qassim)* 2017; 1: 1–9.
10. Nur R, Lioe HN, Palupi NS, Nuratama B. Optimasi formula sari edamame dengan proses pasteurisasi berdasarkan karakteristik kimia dan sensori. *Mutu Pangan* 2018; 5: 88–99.
11. Ningsih TE, Siswanto S, Winarsa R. Aktivitas antioksidan kedelai edamame hasil fermentasi kultur campuran oleh *Rhizopus oligosporus* dan *Bacillus subtilis*. *Berk Sainstek* 2018; 6: 17. <https://doi.org/10.19184/bst.v6i1.7556>
12. Kaneko K, Aoyagi Y, Fukuuchi T, Inazawa K, Yamaoka N. Total purine and purine base content of common foodstuffs for facilitating nutritional therapy for gout and hyperuricemia. *Biol Pharm Bull* 2014; 37: 709–721. <https://doi.org/10.1248/bpb.b13-00967>
13. Soyfoods Association of North America. Whole Soybean. Soyfoods Association of North America. 2006.
14. Sari DS, Probosari E. Hubungan asupan protein nabati dengan kadar asam urat di Puskesmas Banjarnegara, Kabupaten Banjarnegara. *J Nutr Coll* 2015; 4: 416–422. <https://doi.org/10.14710/jnc.v4i4.10119>
15. Zhang M, Lin L, Liu H. Acute effect of soy and soy products on serum uric acid concentration among healthy Chinese men. *Asia Pac J Clin Nutr* 2018; 27: 1239–1242. [https://doi.org/10.6133/apjcn.201811.27\(6\).0010](https://doi.org/10.6133/apjcn.201811.27(6).0010)
16. Liu ZM, Ho CS, Chen YM, Woo J. Can soy intake affect serum uric acid level? Pooled analysis from two 6-month randomized controlled trials among Chinese postmenopausal women with prediabetes or

- prehypertension. *Eur J Nutr* 2014; 54: 51–58. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0684-1>
17. Qin Y, Shu F, Zeng Y, Meng X, Wang B, Diao L, et al. Daidzein supplementation decreases serum triglyceride and uric acid concentrations in hypercholesterolemic adults with the effect on triglycerides being greater in those with the GA compared with the GG genotype of ESR - b Rsa I 1 – 3. *J Nutr* 2014; 144: 49–54. <https://doi.org/10.3945/jn.113.182725>
 18. Fitriyana NI. Potensi pangan fungsional berbasis edamame sebagai pangan antihiperkolesterol. *J Rekapangan* 2017; 11: 10–19.
 19. Monteiro NES, Queirós LD, Lopes DB, Pedro AO, Macedo GA. Impact of microbiota on the use and effects of isoflavones in the relief of climacteric symptoms in menopausal women – A review. *J Funct Foods* 2018; 41: 100–111. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.12.043>
 20. Saputra N, Suartha N, Dharmayudha A. Agen diabetagonik streptozotocin untuk membuat tikus putih jantan diabetes mellitus. *Bul Vet Udayana* 2018; 10: 116–121. <https://doi.org/10.24843/bulvet.2018.v10.i02.p02>
 21. Bacharach, Laurence. Evaluation of drug activities pharmacometrics. In: Ngatidjan (ed) *Laboratorium dalam Toksikologi*. Yogyakarta: Pusat Antar Universitas Bioteknologi Universitas Gajah Mada, 1990.
 22. Istiani Y, Handajani SRI, Pangastuti A. Karakterisasi senyawa bioaktif isoflavon dan uji aktivitas antioksidan dari ekstrak etanol tempe berbahan baku koro pedang (*Canavalia ensiformis*). *Biofarmasi* 2015; 13: 50–58.
 23. Martiningsih M, Otnel D. Gambaran kadar asam urat darah metode basah (Uricase-PAP) pada sampel serum dan plasma. *J Teknol Lab* 2016; 5: 20–26.
 24. Dahlan M. *Statistik untuk kedokteran dan kesehatan*. Edisi 5. Jakarta: Salemba Medika, 2011.
 25. Mitruka B, Rawnsley H. *Clinical biochemical and hematological reference values in normal experimental animals and normal human*. 2nd Ed. California: Masson Pu, 1981.
 26. Wu B, Roseland JM, Haytowitz DB, Pehrsson PR, Ershow AG. Availability and quality of published data on the purine content of foods, alcoholic beverages, and dietary supplements. *J Food Compos Anal* 2019; 84: 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2019.103281>
 27. Wibawa H, Fitriani H, Samara R, Meidi I. Influence of giving breadfruit (*Artocarpus altilis* (Park) Fosberg.) leaves extract to decrease uric acid levels in wistar rats hyperuricemic. In: *Proceedings of International Conference on Applied Science and Health*, pp. 160–165.
 28. Rodríguez-roque MJ, Ancos B De, Sánchez-vega R. In vitro bioaccessibility of isoflavones from a soymilk-based beverage as affected by thermal and non-thermal processing. *Innov Food Sci Emerg Technol* 2020; 66: 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2020.102504>
 29. Baú TR, Ida EI. Soymilk processing with higher isoflavone aglycone content. *Food Chem* 2015; 183: 161–168. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.03.026>
 30. Djunaidi CS, Affandi DR, Praseptiangga D. Efek hipoglikemik tepung komposit (ubi jalar ungu, jagung kuning, dan kacang tunggak) pada tikus diabetes induksi streptozotocin. *J Gizi Klin Indones* 2014; 10: 119–126. <https://doi.org/10.22146/ijcn.18859>
 31. Wen W, Lin Y, Ti Z. Antidiabetic, antihyperlipidemic, antioxidant, anti-inflammatory activities of ethanolic seed extract of *Annona reticulata* L. in streptozotocin induced diabetic rats. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 1–15. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00716>
 32. Saravanan KS, Madhavan V. Antidiabetic activity of *Bauhinia vahli* Wt. and Arn. (Caesalpinaceae) root – a botanical source for the ayurveda drug murva. *Asian J Pharm Clin Res* 2019; 12: 359–362. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i5.31373>
 33. Birgani GA, Ahangarpour A, Khorsandi L, Moghaddam HF. Anti-diabetic effect of betulinic acid on streptozotocin-nicotinamide induced diabetic male mouse model. *Brazilian J Pharm Sci* 2018; 54: 1–7. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902018000217171>
 34. Wang-fischer Y, Garyantes T. Improving the reliability and utility of streptozotocin-induced rat diabetic model. *J Diabetes Res* 2018; 1–14. <https://doi.org/10.1155/2018/8054073>

35. El-kordy EA, Mohammed A. Effect of genistein , a natural soy isoflavone , on pancreatic beta cells of streptozotocin-induced diabetic rats: Histological and immunohistochemical study. *J Microsc Ultrastruct* 2015; 3: 108–119. <https://doi.org/10.1016/j.jmau.2015.03.005>
36. Aziz O. Effect of soybean seeds alone or in combination with insulin or glibenclamide on serum lipid profiles in alloxan-induced diabetic rats. *Iraqi J Vet Sci* 2009; 23: 17–23. <https://doi.org/10.33899/ijvs.2009.5682>
37. Chen X, Wang L, Wu Y, Song S, Min H, Yang Y, et al. Effect of puerarin in promoting fatty acid oxidation by increasing mitochondrial oxidative capacity and biogenesis in skeletal muscle in diabetic rats. *Nutr Diabetes* 2018; 8: 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41387-017-0009-6>
38. Fawwaz M, Natalisnawati A, Baits M. Determination of isoflavon aglicone in extract of soymilk and tempeh. *Ind J Teknol dan Manaj Agroindustri* 2017; 6: 152–158. <https://doi.org/10.21776/ub.industria.2017.006.03.6>
39. Duru KC, Kovaleva EG, Danilova IG, van der Bijl P, Belousova A V. The potential beneficial role of isoflavones in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Res* 2018; 59: 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2018.06.005>
40. Guyton A, Hall J. *Buku ajar fisiologi kedokteran*. Edisi 13. Jakarta: EGC, 2019.
41. Goharinia M, Zareei A, Rahimi M, Mirkhani H. Can allopurinol improve retinopathy in diabetic rats? Oxidative stress or uric acid; Which one is the culprit? *Res Pharm Sci* 2017; 12: 401–408. <https://doi.org/10.4103/1735-5362.213985>
42. Jia Z, Zhang X, Kang S, Wu Y. Serum uric acid levels and incidence of impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 101: 88–96. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.03.026>
43. Battelli MG, Bortolotti M, Polito L, Bolognesi A. The role of xanthine oxidoreductase and uric acid in metabolic syndrome. *BBA - Mol Basis Dis* 2018; 1864: 2557–2565. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.05.003>
44. Kim E, Lee O, Kwang J, Kim S, Lee J, Kim S, et al. Isoflavones and anthocyanins analysis in soybean (*Glycine max* (L.) Merrill) from three different planting locations in Korea. *F Crop Res* 2014; 156: 76–83. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76985-4>
45. Rakanita Y, L H, Tandj J, Mulyani S. Efektivitas antihiperurisemia ekstrak etanol daun seledri (EEDS) pada tikus yang diinduksi kalium oksonat. *J Trop Pharm Chem* 2017; 4: 1–6. <https://doi.org/10.25026/jtpc.v4i1.124>
46. Fahlevi RP, Asfur R. Pengaruh pemberian susu kedelai (*Glycine max*. L. Merr) terhadap kadar asam urat pada ibu-ibu menopause di Pengajian Aisyiyah. *J Ilm Kohesi* 2020; 4: 121–127.
47. Gustiansyah R. Efek susu kacang kedelai (*Glycine max* (L.) Merr.) terhadap kadar asam urat darah tikus putih jantan yang diinduksi kalium oksonat. Universitas Indonesia, Skripsi. 2012.