



## Literature Review

# Tempe Kedelai (*Rhizopus oligosporus*) sebagai Alternatif Anti Inflamasi

Athiyya Husna<sup>1</sup>, Emriadi<sup>1</sup>, Bambang Ristiono<sup>1</sup>

**Korespondensi:** Athiyya Husna; [athiyya.hsna@gmail.com](mailto:athiyya.hsna@gmail.com); Telp: 081374531270

### Abstract

**Background:** Inflammation is a protective mechanism of the immune system due to tissue damage caused by infectious and non infectious agents. The most widely used synthetic drugs in treating the inflammation is NSAIDs (Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs) but long-term use of NSAIDs can cause undesirable side effects. Tempeh (*R. oligosporus*) is one of the processed soy products that is made through the fermentation process by *Rhizopus sp.* Tempeh has many benefits for health, one of which is anti-inflammatory. According to some research results, tempeh is recognized as having an anti-inflammatory role. The mechanism of tempeh as an anti-inflammatory, namely by maintain a balance between reactive oxygen species (ROS) and antioxidants in the body, increasing the production of anti-inflammatory cytokines (IL-10), suppressing the activation of NF- $\kappa$ B. This process can suppress the expression of iNOS and COX-2 and inhibit several inflammatory mediators, such as TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and NO. **Objective:** The purpose of this study was to investigate anti-inflammatory activity of soybean tempeh (*R. oligosporus*) and find out the potential of active compounds in soybean tempeh that play role as anti-inflammatory. **Method:** The study was conducted by collecting and examining of various literatures on potential of soybean tempeh (*R. oligosporus*) in suppressing inflammatory response. **Conclusion:** The active compounds found in soybean tempeh (*R. oligosporus*) is able to suppress the inflammatory response.

**Keywords:** Anti-Inflammatory, Inflammatory Mediator, Soybean Tempeh (*R. oligosporus*)

**Affiliasi penulis :** <sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Andalas

## PENDAHULUAN

Inflamasi merupakan mekanisme proteksi atau respon biologis dari sistem kekebalan tubuh akibat adanya suatu kerusakan pada jaringan yang dapat disebabkan oleh agen infeksius maupun *non* infeksius. Mekanisme proteksi ini berguna untuk melawan, menghancurkan atau menghilangkan penyebab peradangan dan memperbaiki jaringan<sup>16</sup>. Inflamasi akut memiliki 5 tanda klasik, yaitu kemerahan, pembengkakan, panas, nyeri, dan kehilangan fungsi<sup>1</sup>.

Berdasarkan tingkat proteksi tubuh dan durasi respon, inflamasi dibagi menjadi 2 macam, yaitu inflamasi akut dan inflamasi kronis. Inflamasi akut memiliki *onset* yang cepat, durasi pendek dan dapat bertahan dalam beberapa jam sampai beberapa hari serta menimbulkan reaksi tubuh yang cepat diikuti dengan proses penyembuhan. Eksudasi cairan dan protein plasma (*oedema*) serta emigrasi leukosit terutama neutrofil pada fokus inflamasi merupakan karakteristik utama dari inflamasi akut<sup>85</sup>. Inflamasi kronis adalah inflamasi yang terjadi dalam waktu yang lama mulai dari beberapa bulan sampai beberapa tahun dan terdapat kerusakan jaringan yang luas akibat agen inflamasi akut yang bertahan, penyakit autoimun, maupun paparan zat berbahaya secara terus menerus<sup>54</sup>. Inflamasi kronis ditandai dengan



peningkatan jumlah limfosit dan makrofag diikuti dengan angiogenesis serta pembentukan jaringan parut<sup>33</sup>.

Inflamasi dapat terjadi pada bagian tubuh manapun, termasuk rongga mulut. Inflamasi pada rongga mulut sering terjadi pada gingiva atau jaringan periodontal yang dapat disebabkan oleh infeksi bakteri maupun trauma. Inflamasi pada gingiva atau jaringan periodontal dapat diawali dengan kondisi kebersihan rongga mulut yang tidak terjaga sehingga bakteri sangat mudah berkembang biak di dalam rongga mulut. Bakteri yang terus berkembang menghasilkan produk berupa endotoksin, sitokin dan protein toksin yang berpenetrasi ke dalam epitel sulkus gingiva sehingga dapat mengaktifasi mediator-mediator inflamasi<sup>30</sup>. Inflamasi pada rongga mulut juga dapat disebabkan oleh trauma baik secara fisik, kimia maupun termal. Penyebab fisik dapat berupa kesalahan saat menyikat gigi, kecelakaan kerja dan kesalahan operator saat melakukan tindakan. Penyebab kimia dapat berupa penggunaan topikal dari aspirin, kokain, maupun bahan *bleaching*. Penyebab termal dapat dipicu oleh konsumsi makanan atau minuman yang terlalu panas<sup>67</sup>.

Reaksi inflamasi dapat diatasi dengan penggunaan obat-obatan sintesis, salah satunya Obat Anti Inflamasi *Non Steroid* (OAINS). OAINS juga efektif sebagai analgetik dan antipiretik. Mekanisme kerja dari obat ini adalah menghambat kerja enzim siklooksigenase yang berperan dalam konversi asam arakhidonat menjadi prostaglandin dan tromboksan<sup>58</sup>. Setiap obat-obatan sintesis memiliki efek samping penggunaan, beberapa efek samping dari penggunaan OAINS adalah tukak lambung, gangguan ginjal, gangguan kardiovaskuler, perdarahan gastrointestinal, reaksi hipersensitivitas, dan edema<sup>38</sup>.

Pemanfaatan bahan alam sebagai obat tradisional telah lama dikenal oleh masyarakat Indonesia<sup>56</sup>. Pengobatan tradisional dengan menggunakan bahan alami memiliki beberapa keuntungan, yaitu tidak membutuhkan biaya yang besar, kemudahan memperoleh produk dan mempunyai efek samping yang minimal tetapi dapat memperoleh manfaat yang sangat baik bagi kesehatan<sup>74</sup>. Salah satu bahan alami yang memiliki banyak manfaat bagi kesehatan adalah kedelai<sup>76</sup>.

Kedelai sudah mulai dibudidayakan sejak tahun 2500 SM dan merupakan tanaman asli Daratan Cina. Pada abad ke-16, kedelai sudah mulai dikenal di Indonesia akibat perdagangan antar negara. Penyebaran dan pembudidayaan kedelai berawal dari Pulau Jawa dan kemudian berkembang ke Bali, Nusa Tenggara Timur dan pulau-pulau lainnya<sup>71</sup>. Produk-produk kedelai telah dikonsumsi selama bertahun-tahun dan terbukti aman bagi kesehatan<sup>3</sup>. Sekitar 83,7% biji kedelai di Indonesia diolah menjadi bahan pangan, terutama tempe dan tahu dengan tingkat konsumsi 14,13 kg/kapita/tahun<sup>80</sup>.

Kedelai (*Glycine max*) mengandung banyak protein dan senyawa isoflavon. Senyawa isoflavon dalam bidang kesehatan berfungsi sebagai anti inflamasi, anti-tumor/anti kanker, antivirus, anti alergi, mencegah osteoporosis, menurunkan resiko penyakit jantung dengan membantu menurunkan kadar kolesterol dalam darah, dan dapat menutupi atau memblokir efek potensial yang merugikan akibat produksi estrogen yang berlebihan dalam tubuh<sup>45</sup>. Setiap varietas atau genotipe kedelai memiliki kandungan isoflavon yang berbeda beda. Kandungan ini dipengaruhi oleh lingkungan dan kondisi lingkungan tumbuh tanaman, budidaya, dan penanganan pasca panen. Perbedaan kandungan isoflavon dalam bentuk biji awal dan dalam bentuk makanan dipengaruhi oleh proses pengolahannya, seperti perendaman, pemanasan dan fermentasi<sup>80</sup>. Proses pemanasan dengan suhu 121°C selama 30 menit



dapat mengubah isoflavon malonilglikosida menjadi isoflavon glikosida sehingga proses pemanasan tidak menurunkan kandungan isoflavon tetapi mengubah struktur kimia isoflavon<sup>4</sup>.

Tempe merupakan salah satu produk olahan kedelai yang dibuat melalui proses fermentasi menggunakan jamur *Rhizopus sp*, antara lain *R. oligosporus*, *R. stolonifer* dan *R. oryzae*. *Rhizopus oligosporus* merupakan jamur tempe yang paling sering ditemukan di Indonesia<sup>20</sup>. Kandungan isoflavon pada tempe kedelai jauh lebih tinggi dibandingkan biji kedelai karena adanya proses fermentasi. Pada tahap awal pembuatan tempe kedelai, biji kedelai dilakukan pemanasan sehingga memudahkan enzim  $\alpha$ -glukosidase untuk tumbuh dan mengubah isoflavon glikosida menjadi isoflavon aglikon. Isoflavon aglikon adalah isoflavon yang paling dominan pada tempe kedelai dan lebih mudah diresorpsi dibandingkan bentuk glikosida<sup>80</sup>.

Aktivitas anti inflamasi dari isoflavon pada kacang kedelai yang digabungkan dengan temulawak dan jahe mempunyai fungsi anti inflamasi yang tidak jauh berbeda dengan obat komersil<sup>80</sup>. Ekstrak etanol tempe diketahui memiliki sifat antibakteri terhadap bakteri gram positif *Bacillus subtilis* dan *Staphylococcus aureus*. Daya hambat bakteri paling besar diperoleh pada konsentrasi 500 mg/mL<sup>48</sup>. Ekstrak tempe juga dapat membantu proses penyembuhan luka<sup>19</sup>.

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah dalam skripsi ini ialah apakah tempe kedelai (*R. oligosporus*) dapat digunakan sebagai bahan alternatif dalam menekan reaksi inflamasi. Adapun tujuan dari penulisan skripsi ini, yaitu untuk mengetahui aktivitas anti inflamasi dari tempe kedelai (*R. oligosporus*) dan potensi senyawa aktif pada tempe kedelai yang berperan sebagai anti inflamasi berdasarkan data ilmiah yang dikumpulkan.

## Inflamasi

Inflamasi merupakan respon protektif yang kompleks dari jaringan terhadap suatu gangguan atau *injury* yang dapat disebabkan oleh agen-agen perusak, seperti patogen, sel-sel tubuh yang rusak dan iritan<sup>77</sup>. Respon inflamasi ditandai dengan adanya perubahan pada aliran darah lokal yang diikuti dengan pelepasan mediator-mediator inflamasi, seperti prostaglandin, leukotrien, histamin, serotonin, dan bradikinin. Mediator inflamasi akan menimbulkan reaksi peradangan pada jaringan berupa rasa panas, kemerahan, pembengkakan, rasa nyeri, dan gangguan fungsi<sup>32</sup>.

Inflamasi dapat terjadi karena adanya hasil metabolisme dari asam arakhidonat<sup>64</sup>. Rangsangan mekanik, kimiawi maupun fisik akan mengaktifasi fosfolipase sel sehingga fosfolipid melepaskan asam arakhidonat. Asam arakhidonat kemudian dimetabolisme oleh siklooksigenase (COX) dan lipooksigenase (LOX). Siklooksigenase akan menghasilkan prostaglandin dan tromboksan sedangkan lipooksigenase menghasilkan leukotrien. Hasil metabolisme inilah yang akan menyebabkan respon inflamasi pada sel atau jaringan terkait<sup>51</sup>.

Inflamasi sangat berkaitan dengan beberapa penyakit, seperti *atherosclerosis*, *rheumatoid arthritis*, demensia, osteoporosis, penyakit kardiovaskular, dan penuaan<sup>17</sup>. Inflamasi berkontribusi pada *Alzheimer Disease* (AD) sebagai salah satu tanda patologis yang dapat memperburuk keadaan penyakit tersebut<sup>15</sup>. Inflamasi juga merupakan salah satu tanda patologis dari *alcoholic fatty liver disease* dan *nonalcoholic fatty liver disease*<sup>11</sup>. Penyebab utama dari inflamasi adalah stres oksidatif. Pada respon



inflamasi terjadi pelepasan mediator, seperti sitokin proinflamasi, termasuk interleukin IL-1, interferon (IFN)- $\gamma$ , *tumor necrosis factor* (TNF), IL-6, IL-12, IL-18 dan granulosit-makrofag yang merupakan faktor perangsang koloni. Respon inflamasi dapat ditentang ataupun dihambat oleh sitokin anti inflamasi, seperti IL-4, IL-10, IL-13, IFN- $\alpha$  dan perubahan faktor pertumbuhan. Faktor transkripsi dan faktor nuklear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) juga memiliki peranan penting dalam respon inflamasi melalui pengaturan ekspresi berbagai gen yang mengkode sitokin proinflamasi, molekul adhesi, kemokin, faktor pertumbuhan dan enzim yang terinduksi, seperti *cyclooxygenase-2* (COX-2) dan *induced nitric oxide synthase* (iNOS). iNOS dan COX-2 dapat merangsang produksi sejumlah besar mediator proinflamasi, seperti *nitric oxide* (NO), prostaglandin dan masih banyak lagi<sup>9</sup>.

### Inflamasi Akut

Inflamasi akut merupakan garis pertahanan pertama setelah adanya gangguan atau cedera yang terjadi segera dimulai sejak terjadinya trauma sampai hari ke-5 pasca trauma<sup>59</sup>. Inflamasi akut dapat disebabkan oleh factor internal maupun eksternal. Nekrosis dan reaksi imun merupakan faktor internal terjadinya inflamasi akut. Faktor eksternal dapat berupa agen infeksius, trauma fisik maupun kimia serta benda asing<sup>77</sup>. Respon inflamasi akut ditandai oleh beberapa perubahan mikrosirkulasi, seperti emigrasi neutrofil dari pembuluh darah ke area cedera dan adanya eksudasi cairan dan protein plasma (*oedema*)<sup>2</sup>. Respon tersebut dirancang untuk menghilangkan atau membersihkan tubuh dari agen-agen perusak dan mengatur serta memulai proses penyembuhan jaringan<sup>37</sup>.

Inflamasi akut menyebabkan perubahan vaskuler yang diikuti dengan respon seluler pada jaringan di dalam tubuh. Perubahan vaskular diawali dengan pelebaran pembuluh darah yang menyebabkan peningkatan aliran darah ke lokasi peradangan<sup>57</sup>. Tahap selanjutnya yaitu peningkatan permeabilitas pembuluh darah yang membantu rekrutmen dari neutrofil dan sel plasma<sup>6</sup>. Tahap ini juga dapat menyebabkan peningkatan jumlah cairan dan protein yang memiliki berat molekul tinggi masuk ke jaringan interstitial sehingga membentuk edema pada jaringan interstitial<sup>55</sup>. Respon seluler merupakan berbagai kejadian pada sel akibat suatu agen perusak. Emigrasi aktif sel-sel inflamasi dari pembuluh darah ke area cedera merupakan tanda dari inflamasi akut<sup>25</sup>. Emigrasi neutrofil (PMN) akan mendominasi pada 24 jam setelah terjadinya cedera. Sel-sel fagosit dari sistem makrofag dan sel-sel imunologis seperti limfosit dan sel plasma akan memasuki area cedera setelah 24-48 jam tetapi neutrofil tetap mendominasi selama beberapa hari<sup>85</sup>.

### Inflamasi Kronis

Inflamasi kronis merupakan respon jangka panjang terhadap agen perusak. Inflamasi kronis dapat terjadi akibat kegagalan penyembuhan dari inflamasi akut sehingga antigen menetap di dalam tubuh<sup>25</sup>. Peradangan yang berkepanjangan terdiri dari peradangan aktif, kerusakan serta penyembuhan jaringan yang terjadi secara simultan. Respon inflamasi kronis dapat bertahan dalam waktu yang lama, yaitu dalam hitungan bulan hingga tahun. Secara morfologi, inflamasi kronis bukan didefinisikan sebagai kelanjutan dari inflamasi akut, tetapi ditandai dengan adanya limfosit, makrofag dan sel plasma pada jaringan<sup>73</sup>.



Respon inflamasi kronis diawali oleh respon vaskular yang melibatkan keberadaan molekul-molekul adhesi pada permukaan sel endotel yang secara spesifik dapat menyebabkan adhesi limfosit dan sel mononuklear (monosit) yang selanjutnya akan melakukan transmigrasi ke kompartemen ekstraselular<sup>8</sup>. Sel limfosit, monosit dan sel endotel akan melalui proses aktivasi dimana limfosit dan monosit akan membantu ekspresi molekul adhesi yang interaktif dengan molekul adhesi vaskular, seperti VCAM-1 dan molekul lainnya yang akan mempromosikan adhesi dan perpindahan sel-sel tersebut ke dalam kompartemen ekstraselular<sup>73</sup>.

Sel endotel nantinya akan mengekspresikan berbagai molekul adhesi sehingga dapat menentukan jenis leukosit darah (seperti, PMN, monosit dan limfosit) yang bermigrasi. Proses masuknya monosit ke dalam kompartemen ekstraselular memungkinkan sel-sel tersebut berdiferensiasi menjadi makrofag dalam waktu beberapa hari karena pada umumnya makrofag tidak ada dalam darah perifer<sup>68</sup>. Makrofag dan limfosit yang ada pada kompartemen ekstraselular akan mensekresikan faktor (seperti TGF- $\beta$ ) yang dapat mengaktivasi fibroblas, memproduksi kolagen yang saling berhubungan dan tidak jarang menghasilkan jaringan parut atau bekas luka yang luas<sup>73</sup>.

Inflamasi merupakan suatu respon proteksi atau pertahanan dari tubuh terhadap adanya kerusakan jaringan<sup>28</sup>. Pada keadaan akut, inflamasi menandakan adanya suatu gangguan dalam tubuh dan membantu proses penyembuhan dengan cara menghilangkan agen perusak. Inflamasi dapat menjadi bahaya apabila tidak terjadi proses penyembuhan terhadap suatu penyakit sehingga berlanjut pada keadaan inflamasi kronis. Pada keadaan ini dibutuhkan agen anti inflamasi yang dapat menghambat proses inflamasi agar tidak berlanjut secara terus menerus dan memperparah keadaan suatu penyakit<sup>42</sup>.

### **Obat Anti Inflamasi**

Obat anti inflamasi merupakan golongan obat yang mempunyai aktivitas menekan ataupun mengurangi inflamasi karena mengandung zat antioksidan sintetis berupa Butil Hidroksi Anisol (BHA), Butil Hidroksi Toluena (BHT), Propil Galat (PG), dan Tert-Butil Hidroksi Quinon (TBHQ). Zat antioksidan sintetis dapat memberikan efek karsinogenik dan bersifat toksik pada penggunaan jangka panjang<sup>61</sup>. Obat anti inflamasi dapat mengurangi peradangan melalui beberapa mekanisme, yaitu menghambat pembentukan mediator-mediator inflamasi seperti prostaglandin, menghambat migrasi dari sel-sel leukosit ke daerah inflamasi dan menghambat pelepasan prostaglandin dari sel pembentuknya<sup>7</sup>. Obat anti inflamasi dibagi menjadi 2 golongan, yaitu obat anti inflamasi golongan steroid dan obat anti inflamasi golongan non steroid<sup>35</sup>.

Obat Anti Inflamasi Steroid (OAS) merupakan obat yang sangat kuat dan bersifat immunosupresif<sup>35</sup>. Obat ini bekerja dengan menghambat enzim fosfolipase A2 sehingga tidak ada pembentukan asam arakhidonat dan produk metabolitnya, seperti prostaglandin, tromboksan, leukotrien dan lain-lain. Obat golongan ini harus digunakan secara hati-hati dengan resep yang diberikan oleh dokter dan tidak boleh dihentikan secara tiba-tiba karena dapat menyebabkan efek samping yang berbahaya<sup>70</sup>.

Obat Anti Inflamasi *Non* Steroid (OAINS) adalah obat yang banyak digunakan untuk mengurangi peradangan dengan perkiraan penggunaan lebih dari 30 juta per hari<sup>10</sup>. OAINS juga mempunyai sifat



analgetik dan antipiretik sehingga dapat digunakan sebagai pilihan pertama dalam mengobati rasa nyeri, cedera jaringan lunak, osteoarthritis, asam urat serta gangguan inflamasi atau peradangan lainnya<sup>47</sup>. Penggunaan OAINS memiliki efek samping yang dapat terjadi pada berbagai organ tubuh penting, seperti saluran cerna, jantung dan ginjal<sup>75</sup>. Obat ini bekerja menghambat produksi prostaglandin (PGE2) yang dapat digunakan untuk perawatan nyeri akut dan kronik<sup>43</sup>. OAINS juga dapat menghambat produksi prostasiklin (PGI2) yang merupakan mediator inflamasi penyebab terjadinya vasokonstriksi<sup>24</sup>.

### Tempe Kedelai

Tempe merupakan salah satu makanan tradisional Indonesia dengan bahan dasar kedelai yang difermentasi oleh jamur *Rhizopus sp*<sup>79</sup>. Nilai gizi suatu makanan dapat ditingkatkan melalui proses fermentasi, yaitu dengan meningkatkan vitamin, asam amino esensial, atau kandungan asam lemak, memfasilitasi detoksifikasi, dan menghilangkan faktor antinutrisional<sup>49</sup>.

Varietas lokal tempe kedelai mengandung sumber gizi penting terutama protein yang terdiri dari 8 jenis asam amino esensial, arginin dan metionin. Tempe juga mengandung vitamin B12 dan antioksidan penting seperti vitamin B2, vitamin E, isoflavon, beta karoten, SOD, dan asam lemak tak jenuh jamak (PUFA) serta mineral (Fe, Cu, Zn, Se, dan Cr)<sup>5</sup>. Kandungan protein dalam tempe 90% lebih tinggi serat dibandingkan tahu. *Rhizopus sp* pada tempe dapat menghasilkan berbagai enzim amilase, lipase dan protease yang masing-masing pada waktu tertentu memiliki peran dalam menghidrolisis makronutrien menjadi senyawa yang lebih sederhana dan larut dalam air<sup>60</sup>.

Arginin merupakan salah satu asam amino esensial yang berperan dalam sintesis protein. Arginin juga dapat meningkatkan kekebalan tubuh, meningkatkan fungsi endotel dan mengurangi stres oksidatif<sup>65</sup>. Vitamin B12 memiliki fungsi yang penting bagi sistem saraf pusat karena terlibat dalam sistem metabolisme metionin-homosistein. Vitamin B12 membantu mengubah homosistein menjadi sistein atau metionin. Homosistein yang tinggi dalam darah dapat meningkatkan resiko terjadinya penyakit pembuluh darah, gangguan kognitif, depresi, *alzheimer disease*, atrofi otak dan beberapa penyakit neuropsikiatri<sup>40</sup>. Protein kedelai yang ada pada makanan mampu mengurangi kolesterol total (TC) dan LDL-C (*Low Density Lipoprotein Cholesterol*) dalam plasma darah sehingga dapat mengurangi resiko terjadinya penyakit kardiovaskular<sup>49</sup>.

Tempe kedelai memiliki kandungan isoflavon yang tinggi<sup>79</sup>. Isoflavon merupakan senyawa dari golongan flavonoid. Flavonoid adalah senyawa metabolit sekunder yang banyak terdapat pada tumbuhan, salah satunya *Leguminoceae*. Flavonoid termasuk senyawa fenolik yang mempunyai manfaat sebagai antioksidan, antimikroba dan anti inflamasi<sup>81</sup>. Isoflavon aglikon merupakan isoflavon yang paling dominan pada tempe kedelai dan menunjukkan aktivitas antioksidan yang lebih besar dibanding isoflavon glikosida sehingga peningkatan jumlah isoflavon aglikon sangat berperan dalam fungsi antioksidan pada tempe kedelai<sup>13</sup>. Peningkatan jumlah isoflavon aglikon, asam amino bebas dan peptida setelah proses fermentasi aerob dan anaerob digambarkan melalui aktivitas antioksidan dari tempe kedelai. Kandungan isoflavon aglikon pada tempe kedelai menjadikan tempe kedelai sebagai suplemen sehat dalam mengurangi stres oksidatif<sup>26</sup>. Setiap manusia memiliki kebutuhan terhadap isoflavon yang berbeda-beda



berdasarkan berat badan, yaitu sekitar 0,44 mg/kg berat badan per hari<sup>80</sup>.

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa tempe kedelai mengandung banyak nutrisi dan manfaat yang mengesankan bagi kesehatan, seperti menurunkan resiko penyakit jantung dan *stroke*, osteoporosis, kanker dan gangguan pencernaan, menurunkan obesitas serta meredakan beberapa gejala *menopause* pada wanita<sup>21</sup>. Kandungan isoflavon pada tempe kedelai juga dapat meningkatkan kesuburan dengan kemampuannya meningkatkan hormon testosteron dan sel sperma<sup>80</sup>. Isoflavon pada tempe kedelai memiliki potensi lipolitik yang tinggi sehingga dapat mengurangi resiko terjadinya penyakit diabetes yang disebabkan oleh sindrom metabolik dengan cara meningkatkan regulasi kesehatan metabolisme dan berat badan. Isoflavon memiliki struktur yang mirip dengan 17 $\beta$ -estradiol yang terbukti mampu mengikat reseptor estrogen sehingga dapat membantu peningkatan daya ingat pada wanita *postmenopause* dan dapat mencegah *Alzheimer Disease (AD)*<sup>84</sup>.

Prawiroharsono (1996) menyatakan bahwa pada proses fermentasi, tempe kedelai dapat menghasilkan senyawa glikoprotein yang berfungsi sebagai anti bakteri<sup>52</sup>. Jamur pada proses fermentasi juga memiliki kemampuan untuk menghasilkan senyawa fenol yang berfungsi menghambat atau menghentikan perkembangan bakteri patogen, seperti *Helicobacter pylori*<sup>60</sup>.

### Mekanisme Anti Inflamasi pada Tempe Kedelai

Aktivitas anti inflamasi pada tempe kedelai diperoleh dari kandungan isoflavon dan senyawa fenol<sup>53</sup>. Isoflavon menunjukkan aktivitas anti inflamasi melalui beberapa cara, yaitu dengan menghambat produksi senyawa proinflamasi (sitokin dan kemokin), menghambat aktivitas enzim proinflamasi (siklooksigenase, lipooksigenase dan fosfolipase) dan aktivitas antioksidan<sup>81</sup>. Aktivitas antioksidan dari isoflavon dan senyawa fenol menjadi mekanisme utama dalam menghambat reaksi inflamasi. Aktivitas antioksidan dapat membantu menurunkan stres oksidatif akibat ketidakseimbangan ROS (*Reactive Oxygen Species*) dan antioksidan di dalam tubuh<sup>39</sup>. Keberadaan ROS merupakan tanda awal dari perkembangan suatu penyakit, termasuk inflamasi<sup>29</sup>.

Isoflavon telah terbukti mampu menekan sintesis adhesi molekul, faktor kemotaksis dan metabolisme asam arakhidonat yang diinduksi oleh *induced nitric oxide synthase (iNOS)* dan *cyclooxygenase (COX)-2*<sup>60</sup>. Isoflavon utama yang terkandung dalam tempe kedelai adalah genistein, daidzein, glistein, dan faktor-2. Keempat jenis isoflavon tersebut berperan dalam menghambat aktivitas enzim proinflamasi sehingga tidak dapat menghasilkan senyawa-senyawa proinflamasi karena kemampuannya sebagai zat antioksidan<sup>81</sup>.

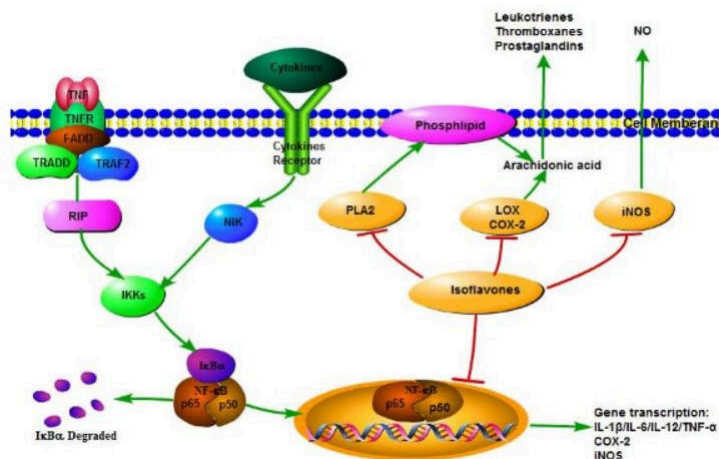
Isoflavon genistein memiliki aktivitas anti inflamasi pada studi *in vivo arthritis* pada tikus yang diinduksi kolagen. Studi ini menunjukkan penurunan jumlah granulosit, limfosit dan monosit. Isoflavon genistein mampu menghambat sinoviosit yang secara signifikan menekan IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, NF- $\kappa$ B, dan produksi NO kemudian menghambat adhesi dari molekul adhesi dan kemokin sehingga memperlambat atau meningkatkan evolusi patologi. Studi mengungkapkan bahwa diet kaya isoflavon memiliki manfaat dalam menghilangkan gejala *rheumatoid arthritis* yang berkaitan dengan komponen inflamasi<sup>18</sup>. Isoflavon daidzein ditemukan mampu menghambat produksi IL-6 dan IL-8 pada *Toll-like receptor (TLR)-2* dan monosit yang distimulasi oleh TLR-4 dengan dosis tertentu<sup>23</sup>.



*Toll-like receptor* (TLR) merupakan protein yang berperan sebagai reseptor fungsional yang dapat mengaktivasi leukosit sehingga dapat merangsang respon imun bawaan atau respon inflamasi untuk melawan patogen<sup>34</sup>. Keterlibatan TLR mengarah pada aktivasi faktor nuklear-kB (NF-kB) dan faktor pengaturan interferon yang menghasilkan regulasi gen target berupa serangkaian sitokin proinflamasi, kemokin dan gen responsif interferon<sup>72</sup>.

Aktivitas antioksidan pada tempe kedelai mampu memberikan efek anti inflamasi. Pada kasus *alcoholic fatty liver disease*, aktivitas antioksidan diselidiki melalui jumlah FRAP (*Ferric Reduced Antioxidant Power*) dan kadar anion superoksida yang merupakan salah satu jenis ROS. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dengan konsumsi ekstrak tempe 1000 mg/ml mampu meningkatkan jumlah FRAP dan menekan jumlah anion superoksida dengan meningkatkan kerja enzim SOD (*Superoxide Dismutase*). Enzim SOD memiliki fungsi melindungi sel-sel hati dari kerusakan yang disebabkan oleh ROS. Penurunan jumlah ROS dapat mengurangi peradangan pada hati yang disebabkan oleh kerusakan sel dan membantu proses penyembuhan<sup>83</sup>. Pengaturan pola makan yang mengandung isoflavon dapat mencegah peradangan yang berkaitan dengan induksi metalothionein pada usus, induksi mangan *superoksida dismutase* (Mn-SOD) dalam hati tikus yang diinjeksi dengan endotoksin *lipopolysaccharide* (LPS), dan memodulasi aksi sitokin pro inflamasi IL-6 sehingga dapat menekan respon usus terhadap inflamasi<sup>81</sup>.

Inflamasi dapat dipicu oleh faktor internal maupun eksternal. Stimulasi dari faktor tersebut akan mengaktifkan sitoplasma NF-kB yang diregulasi oleh I $\kappa$ B Kinase (IKK). IKK secara umum berfungsi untuk mentransduksi sinyal proinflamasi dan merangsang pertumbuhan dalam proses seluler utama serta memiliki peran dalam patogenesis penyakit pada manusia<sup>27</sup>. NF-kB bebas akan melakukan translokasi ke dalam nukleus dan mengaktifkan transkripsi gen target termasuk sitokin dan kemokin proinflamasi, *induced nitric oxide synthase* (iNOS), dan *cyclooxygenase* (COX)-2<sup>(81)</sup>.



**Gambar 1.** Mekanisme Anti Inflamasi dari Isoflavon<sup>81</sup>

Isoflavon berperan dalam menurunkan produksi kontributor proinflamasi dengan menghambat sistem transkripsi NF-kB. Isoflavon juga mampu memodulasi metabolisme asam arakhidonat (AA) dan produksi NO dengan cara menghambat kadar protein dan aktivitas enzim proinflamasi, seperti *phospholipase* (PLA)-2, lipooxygenase (LOX), *cyclooxygenase* (COX)-2, dan iNOS. Hasil metabolit dari





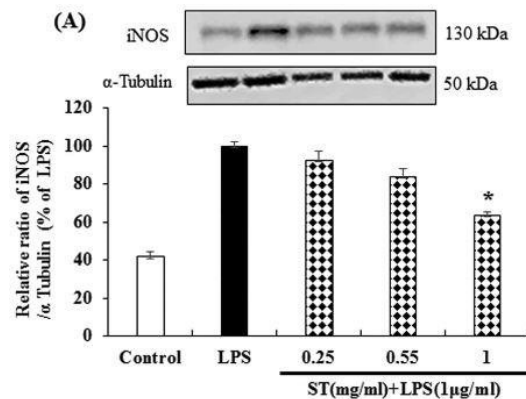
asam arakhidonat adalah prostaglandin (PG), leukotrien dan tromboksan yang merupakan mediator penting dalam terjadinya inflamasi<sup>81</sup>.

## PEMBAHASAN

Tempe merupakan salah satu produk fermentasi yang umumnya berasal dari kedelai dengan menggunakan strain jamur *Rhizopus sp.* *Rhizopus oligosporus* merupakan strain yang paling sering digunakan dalam proses pembuatan tempe<sup>46</sup>. Popularitas tempe kedelai sudah mencapai berbagai belahan dunia karena nilai gizi yang tinggi, penyajian yang mudah untuk konsumsi langsung (*convenience foods*) dan biaya yang rendah<sup>49</sup>. Proses fermentasi dapat meningkatkan kandungan protein dan serat sehingga protein dan serat pada tempe kedelai lebih tinggi jika dibandingkan dengan produk kacang-kacangan lain yang tidak melalui proses fermentasi serta kandungan karbohidrat dan lemak yang rendah<sup>40</sup>. Kandungan *phytochemical*, senyawa bioaktif dan jumlah oligosakarida yang rendah pada tempe kedelai mampu mengurangi gejala perut kembung dan dapat meningkatkan daya cerna pada usus<sup>63</sup>. Pada proses fermentasi terjadi pemecahan kedelai sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas protein dan sifat antioksidan dari tempe kedelai<sup>66</sup>.

Tempe kedelai mengandung sekitar 23-55% protein, 14-23% lemak, 10-30% karbohidrat, isoflavon (genistein, daidzein dan glisitein), asam amino, dan mineral<sup>41</sup>. Genistein dan daidzein merupakan isoflavon yang paling baik karena memiliki sifat anti *disease*, akan tetapi mekanisme dari aktivitas tersebut belum jelas<sup>44</sup>. Tempe kedelai memiliki total isoflavon yang tinggi, terutama jenis genistein dan daidzein jika dibandingkan dengan produk kedelai lain, seperti tahu dan minuman kedelai<sup>46</sup>. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, isoflavon memiliki manfaat yang baik bagi kesehatan<sup>62</sup>. Isoflavon memiliki peran dalam pencegahan kanker, pengendalian gejala *menopause*, diabetes, penyembuhan luka pada penderita diabetes, dan sebagai agen anti inflamasi<sup>78</sup>. Senyawa polifenol dalam tempe kedelai juga memiliki efek antioksidan dan anti inflamasi<sup>12</sup>. Pada skripsi ini, pembahasan akan berfokus pada manfaat tempe kedelai sebagai anti inflamasi. Hwang *et al.* (2018) melakukan penelitian mengenai penurunan ekspresi gen proinflamasi yang berhubungan dengan efek neuroprotektif dari tempe kedelai. Penelitian yang dilakukan berupa studi *in vitro* dengan menggunakan sel mikroglial BV-2 yang diinduksi oleh *lipopolysaccharide* (LPS). Sampel diberikan ekstrak tempe dengan konsentrasi 0.25, 0.55 dan 1 mg/ml. Peneliti menggunakan analisis *western blot* untuk mendeteksi keberadaan iNOS yang merupakan salah satu mediator proinflamasi. Analisis *western blot* diperiksa dengan menggunakan antibodi spesifik iNOS.

Ekstrak tempe menunjukkan aksi antioksidan dengan menekan produksi ROS dan menghambat inflamasi dengan menekan aktivitas dari iNOS sehingga dapat mengurangi produksi NO. Isoflavon pada tempe dapat menurunkan produksi gen proinflamasi dengan cara menghambat transkripsi dari NF-kB dan memodulasi produksi NO dengan menghambat ekspresi iNOS dan COX-2. Berdasarkan hasil analisis *western blot* yang dilakukan oleh Hwang *et al.* didapatkan bahwa ekspresi gen proinflamasi tertinggi yaitu pada kelompok yang diinduksi LPS dan menurun dengan pemberian ekstrak tempe. Hasil penelitian menunjukkan bahwa produk tempe memiliki efek perlindungan pada penyakit neurodegeneratif yang disebabkan oleh peradangan saraf.



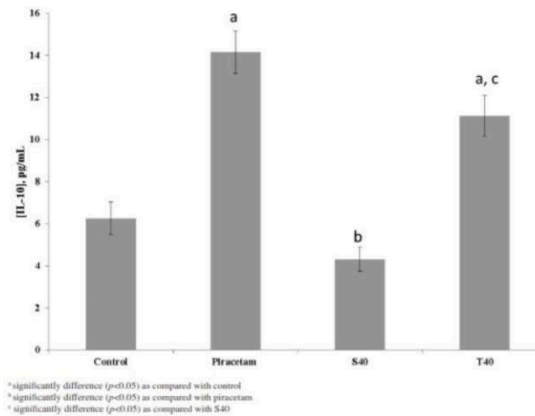
**Gambar 2** Analisis Western Blot untuk mendeteksi Inos<sup>37</sup>

Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa produk fermentasi kedelai lebih unggul dibandingkan kedelai dalam memodulasi pembentukan RS (*Reactive Species*) dan sistem NF- $\kappa$ B karena adanya senyawa aktif, yaitu isoflavon. Proses fermentasi mampu mengubah isoflavon glikon menjadi isoflavon aglikon karena adanya  $\beta$ -glukosidase yang disekresi oleh mikroorganisme<sup>14</sup>. Isoflavon aglikon lebih mudah diserap oleh tubuh karena molekulnya yang lebih sederhana<sup>22</sup>. Hal serupa terlihat pada tempe, proses fermentasi kedelai yang dilakukan selama 24 jam menyebabkan kandungan isoflavon aglikon pada tempe berlipat ganda<sup>17</sup>.

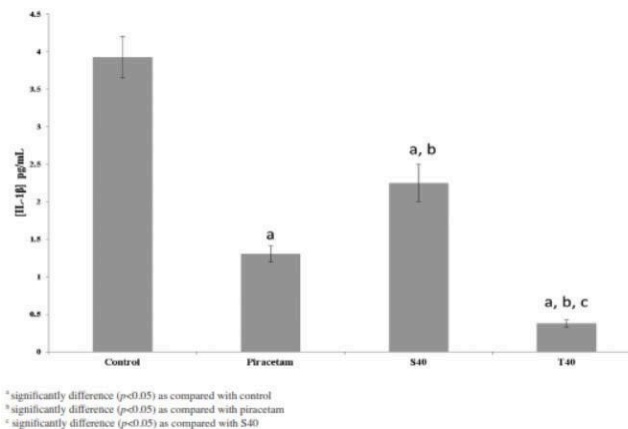
Penelitian tentang aktivitas anti inflamasi dari ekstrak kedelai dan tempe kedelai juga dilakukan oleh Hamad *et al.* (2016) yang dikaitkan dengan peningkatan daya ingat. Penelitian yang dilakukan berupa eksperimental laboratoris. Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus galur Sprague-Dawley jantan yang dibagi menjadi 16 kelompok dan setiap kelompok terdiri atas 6 tikus. Kelompok kontrol diberikan piracetam (400 mg/kg) sedangkan kelompok lainnya diberikan ekstrak kedelai dan tempe (10, 20 dan 40 mg/kg) secara oral selama 15 hari.

Pengujian dilakukan terhadap aktivitas kolinergik otak (asetilkolin dan asetilkolinase) dan sitokin neuroinflamasi yang berkaitan interleukin-1 $\beta$  dan interleukin-10. Pengukuran terhadap penurunan aktivitas inflamasi pada penelitian ini dapat dilihat melalui jumlah IL-1 $\beta$  dan IL-10. Peneliti menggunakan *Procarta Immunoassays Kit* yang didesain untuk dua protein spesifik, yaitu IL-1 $\beta$  dan IL-10. IL-1 $\beta$  merupakan sitokin proinflamasi yang dapat menginduksi terjadinya inflamasi sedangkan IL-10 merupakan sitokin anti inflamasi yang mampu menghambat produksi dari IL-1 $\beta$ , TNF dan mediator proinflamasi lainnya.

Aktivitas asetilkolinesterase yang rendah berkaitan dengan penurunan jumlah IL-1 $\beta$  yang diberikan oleh kedua ekstrak, yaitu kedelai dan tempe. Penurunan jumlah IL-1 $\beta$  menunjukkan bahwa kedua ekstrak memiliki sifat anti inflamasi pada otak. IL-10 merupakan sitokin anti inflamasi yang penting dalam menangani cedera otak karena IL-10 dapat membantu membersihkan sisa-sisa plak A $\beta$  (Amiloid Beta) dan kekacauan *neurofibrillary* yang dapat memicu terjadinya inflamasi kronis.



**Gambar 3** Efek dari ekstrak kedelai (40 mg/ml) dan ekstrak tempe (40 mg/ml) yang dikonsumsi secara oral selama 15 hari terhadap level IL-10 pada otak<sup>31</sup>.



**Gambar 4** Efek dari ekstrak kedelai (40 mg/ml) dan ekstrak tempe (40 mg/ml) yang dikonsumsi secara oral selama 15 hari terhadap level IL-1β pada otak<sup>31</sup>.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kedua ekstrak dapat menekan aktivitas inflamasi dan membantu peningkatan daya ingat. Konsumsi ekstrak tempe 40 mg/kg mampu meningkatkan produksi IL-10. Peningkatan IL-10 mampu menekan produksi dari IL-1β sehingga jumlah IL-1β menurun secara signifikan apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal ini menandakan bahwa terdapat penurunan aktivitas inflamasi. Ekstrak tempe 40 mg/kg menghasilkan penurunan aktivitas inflamasi yang lebih besar dibanding ekstrak kedelai 40 mg/kg sehingga ekstrak tempe 40 mg/kg bermanfaat dalam pengelolaan dan pencegahan demensia dan *Alzheimer Disease* (AD).

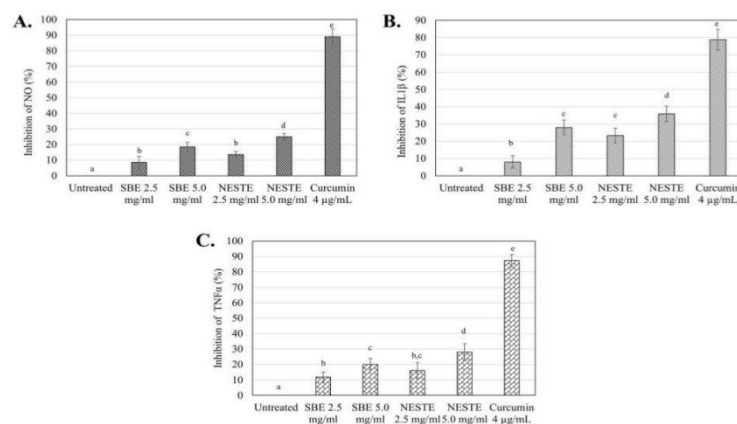
Yusof *et al* (2019) melakukan penelitian tentang aktivitas anti inflamasi dari ekstrak kedelai (SBE) dan ekstrak tempe kedelai (NESTE). Penelitian yang dilakukan berupa studi *in vitro* dengan menggunakan sel RAW 264.7 yang diinduksi oleh LPS. Sampel diberikan ekstrak kedelai (SBE) dan ekstrak tempe (NESTE) 2.5 mg/ml dan 5 mg/ml.

Peneliti membandingkan kemampuan SBE dan NESTE secara *in vitro* dalam menghambat sekresi IL-1β, TNF-α dan NO pada sel RAW 264.7. Sel RAW 264.7 merupakan sel yang menyerupai makrofag pada tikus yang digunakan untuk mempelajari respon seluler terhadap mikroba dan produknya. Metode ini pada umumnya digunakan untuk mempelajari atau menyelidiki aktivitas anti inflamasi secara *in vitro*<sup>69</sup>.



Pengukuran daya hambat secara *in vitro* dilakukan dengan menggunakan *ELISA kit* setelah diinkubasi selama 24 jam. Hasil studi anti inflamasi secara *in vitro* menunjukkan bahwa 5 mg/ml NESTE mampu menghambat  $25.50 \pm 2.20\%$ ,  $35.88 \pm 3.20\%$ ,  $28.50 \pm 3.50\%$  dari produksi NO, IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  pada sel RAW 264.7 yang diinduksi oleh LPS. NESTE memiliki persentase daya hambat yang lebih besar dibandingkan dengan 5 mg/ml SBE ( $18.50 \pm 2.0\%$ ,  $27.80 \pm 3.40\%$ ,  $20.00 \pm 2.30\%$ ) tetapi daya hambat NESTE masih lebih rendah dibandingkan dengan kontrol positif, yaitu kurkumin 4 $\mu$ g/ml.

Pada proses inflamasi, sel makrofag memiliki peran penting dalam pelepasan spesies oksigen reaktif (ROS), spesies nitrogen reaktif dan sitokin yang distimulasi oleh imunostimulator, seperti LPS dan INF- $\gamma$ . Respon dari faktor inflamasi yang tidak terkontrol berkontribusi dalam terjadinya inflamasi kronis sehingga dapat menyebabkan disfungsi sel dan kerusakan jaringan. Tingkat bioaktivitas dari NESTE terbukti mampu menekan ekspresi berlebih dari faktor inflamasi dan tidak memiliki efek toksisitas terhadap sel RAW 264.7. Inflamasi juga berkaitan dengan keberadaan NO dan sitokin pro inflamasi, seperti IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$ . Pengamatan pada sel-sel RAW 264.7 menunjukkan penurunan jumlah NO dan sitokin proinflamasi, seperti IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  yang signifikan pada kelompok yang diberikan ekstrak tempe (NESTE).



**Gambar 5** Efek SBE dan NESTE terhadap persentase daya hambat (a) Nitric Oxide (b) IL-1 $\beta$  (c) TNF- $\alpha$  pada sel RAW 264.7 yang diaktivasi oleh LPS<sup>82</sup>.

Inflamasi dapat dipicu oleh stres oksidatif dan dapat terjadi pada berbagai organ tubuh. Keadaan ini dapat menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi, seperti IL-1, IL-6, dan TNF. Faktor transkripsi dan faktor nuklear (NF- $\kappa$ B) juga berperan dalam mengatur ekspresi gen yang dapat mengkode sitokin proinflamasi dan enzim yang terinduksi, seperti iNOS dan COX-2. Enzim iNOS dan COX-2 dapat menghasilkan mediator proinflamasi seperti NO dan prostaglandin.

Berdasarkan 3 penelitian yang telah diuraikan, tempe kedelai menunjukkan aktivitas anti inflamasi melalui sifat antioksidan yang diperoleh dari isoflavan. Sifat antioksidan ini bekerja mengikat radikal bebas (ROS) sehingga dapat mengurangi stres oksidatif, menghambat kerja enzim proinflamasi dan pelepasan mediator proinflamasi. Tempe kedelai juga mampu meningkatkan produksi sitokin anti inflamasi yang dapat menekan produksi sitokin proinflamasi. Penelitian I membuktikan bahwa tempe kedelai mampu menghambat inflamasi pada saraf dengan menekan ekspresi gen proinflamasi, yaitu iNOS. Penelitian II menunjukkan bahwa tempe kedelai memiliki aktivitas anti inflamasi pada otak dengan menghambat produksi IL-1 $\beta$  dan meningkatkan produksi IL-10. Penelitian III membuktikan bahwa tempe kedelai juga



mampu menghambat pelepasan mediator proinflamasi, seperti IL1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  dan NO pada sel RAW 264.7 yang diinduksi oleh LPS.

## SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah diuraikan pada pembahasan, tempe kedelai (*R. oligosporus*) memiliki aktivitas anti inflamasi baik secara *in vivo* maupun *in vitro*. Penelitian mengenai aktivitas anti inflamasi secara *in vivo* dari tempe kedelai berkaitan dengan beberapa penyakit, seperti *rheumatoid arthritis*, *demensia*, *alcoholic fatty liver disease* dan penyakit lainnya sehingga dapat mengurangi gejala dari penyakit tersebut. Tempe kedelai (*R. oligosporus*) juga terbukti memiliki aktivitas anti inflamasi secara *in vitro* pada sel RAW 264.7 dan sel mikroglial BV-2 yang diaktivasi oleh LPS.

Tempe kedelai (*R. oligosporus*) memiliki bahan aktif, yaitu isoflavon. Isoflavon berperan sebagai agen anti inflamasi dengan cara mempertahankan keseimbangan ROS dan antioksidan di dalam tubuh, menekan aktivitas NF- $\kappa$ B dan kerja enzim proinflamasi serta meningkatkan produksi sitokin anti inflamasi. Mekanisme tersebut mampu menurunkan produksi sitokin proinflamasi dan mediator proinflamasi lainnya, seperti NO, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ . Dosis ekstrak tempe kedelai yang diberikan akan memengaruhi aktivitas anti inflamasi. Aktivitas anti inflamasi meningkat seiring dengan peningkatan dosis ekstrak tempe kedelai.

## KEPUSTAKAAN

1. Abusharib, A. B. *General Pathology Made Easy*. 2<sup>nd</sup> ed. Saudi Arabia: Najran University; 2017.
2. Abdulkhaleq, L.A., Assi, M. A., Abdullah, R., Zamri-Saad, M., Taufiq-Yap, Y. H., & Hezmee, M. N. M. The Crucial Roles of Inflammatory Mediators in Inflammation: A Review. *Veterinary World*. 2018; 11(5): 627-635.
3. Adie, M. M., & Krisnawati, A. Biologi Tanaman Kedelai. Dalam *Kedelai: Teknik Produksi dan Pengembangan*. Sumarno, Suryamto, A. Widjono, Hermanto, dan H. Kasim. Malang: Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian. 2007.
4. Aguiar, C. L. Effects of Processing Techniques on Isoflavones Profil: A Review. In *Isoflavones: Biosynthesis, Occurrence and Health Effects*. Melanie, J. T. USA: Nova Publisher. 2010.
5. Agung, V. I. A. A. Tempeh Juice As a Potential Health Support Culinary Tourism. *Journal of Business on Hospitality and Tourism*. (2016); 2(1): 363-366.
6. Ahmed, A. U. An Overview of Inflammation: Mechanism and Consequences. *Front Biol*. 2011; 6(4): 274-281.
7. Al-kaf, A. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory*. Rijeka: Intech. 2018.
8. Antonelli, M., & Kushner, I. It's Time to Redefine Inflammation. *The FASEB Journal*. 2017; 31: 1787-1791.
9. Ashley, N. T., Weil, Z. M., & Nelson, R. J. Inflammation: Mechanism, Costs and Natural Variation. *Annual Review Evol. Syst*. 2012; 12(43): 385-406.
10. Bjarnason, I., et al., A. Mechanism of Damage to the Gastrointestinal Tract From Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2017; 155(4):1271-1273.
11. Brauersreuther, V., et al., Role of Cytokines and Chemokines in Non Alcoholic Fatty Liver



- Disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2012; 18(8): 727-735.
12. Cai, S., et al., Evaluation of  $\gamma$ -aminobutyric Acid, Phytate and Antioxidant Activity of Tempeh-like Fermented Oats (*Avena Sativa L.*) Prepared with Different Filamentous Fungi. *J Food Sci Technol*. 2012; 51: 2544-2551.
  13. Cao, Z. H., Green-Johnson, J. M., Buckley, N. D., & Lin, Q. Y. Bioactivity of Soy-based Fermented Foods: A Review. *Biotechnology Advances*. 2019; 37(1): 223–238.
  14. Chaiyasut, C., Kumar, T., Tipduangta, P., & Rungseewijitprapa, W. Isoflavone Content and Antioxidant Activity of Thai Fermented Soybean and Its Capsule Formulation. *African J Biotechnol*. 2010; 9: 4120–4126.
  15. Chiang, M. C., Nicol, C. J., & Cheng, Y. C. Resveratrol Activation of AMPK-dependent Pathways is Neuroprotective in Human Neural Stem Cell Against Amyloid-beta-induced Inflammation and Oxidative Stress. *Neurochemistry International*. 2018; 115: 1-10.
  16. Chen, L., et al., Inflammatory Responses and Inflammation Associated Diseases in Organs. *Oncotarget*. 2018; 9(6): 7204–7218.
  17. Choi, J., Kwon, Sun-Hwa., Park, Kun-Young., Yu, B. P., Kim, N. D., Jung, J. H., & Chung, H. Y. The Anti-Inflammatory Action of Fermented Soybean Products in Kidney of High-Fat-Fed Rats. *Journal of Medical Food*. 2011;14(3): 232-239.
  18. Danciu, C., Avram, S., Pavel, I. Z., Ghiulai, R., Dehelean, C. A., Ersilia, A., Minda, D., Petrescu, C., Moaca, E. A., & Soica, C. Main Isoflavones Founds in Dietary Sources as Natural Anti-Inflammatory Agents. *Current Drug Targets*. 2018; 19(7): 841-853.
  19. Danciu, C, Soica, C., Csanyi, E., Ambrus, R., Feflea, S., & Peev, C. Change in The Anti Inflammatory Activity of Soy Isoflavonoid Genistein versus Genistein Incorporated in Two Types Cyclodextrine Derivates. *Chemistry Central Journal*. 2012; 6(1): 1.
  20. Dewi, R. Stia & Aziz, S. Isolasi *Rhizopus oligosporus* pada Beberapa Inokulum Tempe di Kabupaten Banyumas. *Molekul*. 2011; 6(2): 93-104.
  21. Dinar, F. Manfaat Tempe Terhadap Kesehatan Tubuh. *Jurnal Pengabdian Kepada Masyarakat*. 2013; 19(71): 1–10.
  22. Fawwaz, M., Natalisnawati, A., & Baits, M. Kadar Isoflavon Aglikon pada Ekstrak Susu Kedelai dan Tempe. *Jurnal Teknologi dan Manajemen Agroindustri*. 2017; 6(3): 152-158.
  23. Feng, G., Sun, B., & Li, Tian-zuo. Daidzein attenuates Lipopolysaccharide-induced Acute Lung Injury via Toll-Like Receptor 4/ NF-kappaB Pathway. *International Immunopharmacology*. 2015; 26(2015): 392-400.
  24. Fokunang, C. N., Tembe, E., Frederick, K., & Ngadjui, B. Overview of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs ( Nsaids ) in Resource Limited Countries. *MOJ Toxicology*. 2018; 4(1): 5–13.
  25. Freire, M. O.,& Van Dyke, T. E. Natural Resolution of Inflammation. *National Institutes of Health*. 2013; 63(1): 149-164.
  26. Fukuda, M., Kobayashi, M., & Honda, Y. Functional Components and Health Benefits of Fermented Soymilk. In *Soft Chemistry and Food Fermentation*. 2017.
  27. Gamble, C., McIntosh, K., Scott, R., Ho, K. H., Plevin, R., & Paul, A. Inhibitory Kappa B Kinase as



- Targets for Pharmacological Regulation. *British Journal of Pharmacology*. 2012; 165: 802-819.
28. Geering, B., Stoeckel, C., Conus, S., & Simon, H. U. Living and Dying for Inflammation: Neutrophils, Eosinophils, Basophils. *Trends Immunols*. 2013; 34(8): 398-409.
  29. Ghasemzadeh, A. & Ghasemzadeh, N. Flavonoids and Phenolic Acids : Role and Biochemical Activity In Plants and Human. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2011; 5(31): 6697-6703.
  30. Gurenlian, B. J. R. Inflammation: The Relationship Between Oral Health and Systemic Disease. Colgate. 2016.
  31. Hamad, A., Mani, V., Ramasamy, K., Lim, S. M., & Abdul Majeed, A. B. Memory Enhancement in Rats by Soybean and *Tempeh* Extracts is Associated with Improved Cholinergic and Reduced Neuroinflammatory Activities. *Sains Malaysiana*. 2016; 45(9): 1299-1310.
  32. Hamzah, N., Najib, A., Thahir, N., & Misqawati, I. Studi Farmakofor Reseptor COX-2 Sebagai Anti inflamasi. *Jurnal Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan UINAM*. 2015; 2(3): 99–107.
  33. Hasturk, H., Kantarci, A., & Van Dyke, T. E. Oral Inflammatory Diseases and Systemic Inflammation: Role of The Macrophage. *Frontiers in Immunology*. 2012; 3(118): 1–17.
  34. Hikmah, Nuzulul., & Dewanti, I. D. A. R. Peran *Toll-like eceptors* (TLR) pada *Innate Immunity*. *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Jember*. 2011; 8(1): 21-26.
  35. Hussana, A. & Suparmi. Potensi Ekstrak Selaput Biji Kesumba (*Bixa orellana* L.) sebagai Obat Anti Inflamasi. *Jurnal Unissula*. 2012; 4(2): 134-141.
  36. Hwang, Sung-Min., Chung, G., Kim, Y. H., & Park, Chul-Kyu. The Role of Maresins in Inflammatory Pain: Function of Macrophages in Wound Regeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(5849): 1-16.
  37. Hwang, J., et al., Neuroprotective Effects of Tempeh against Lipopolysaccharide-induced damage in BV-2 Microglial Cell. *International Journal on Nutrition, Diet, and Nervous System*. 2018; 22(12): 840-849.
  38. Imananta, F.P., Sulistyarningsih. Penggunaan NSAIDs (Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs) Menginduksi Peningkatan Tekanan Darah pada Pasien Arthritis. *Jurnal Farmaka*. 2018; 16(1): 72-79.
  39. Izuegbuna, O., Otunola, G., & Bradley, G. Chemical Composition, Antioxidant, Anti-Inflammatory, Cytotoxic Activities of *Opuntia stricta cladodes*. *PLOS ONE*. 2019; 14(1): 1-27.
  40. Jagasia, D & Ferrando, V. Z. Tempeh: a Tempting Potential Vitamin B12 Treat. *Thesis*. Sweden: Department of Food, Nutrition and Dietetics UPPSALA University. 2015.
  41. Jayachandran, M & Xu, B. An Insight into The Health Benefits of Fermented Soy Products. *Food Chemistry*. 2018; 271: 362-371.
  42. Kasikara, C., Doran, A. C., Cai, B., & Tabas, I. The Role of Non-Resolving Inflammation in Atherosclerosis. *The Journal of Clinical Investigation*. 2018; 128(7): 2713-2723.
  43. Kasturi, J., Palla, P. R., Bakshi, V., & Boggula, N. Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019; 9(1-s): 442-448.
  44. Kaur, M & Badhan, R.K. Phytoestrogens modulate breast cancer resistance protein expression and function at the blood-cerebrospinal 6 M. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*.



- 2015; 18: 132– 154.
45. Krisnawati, A. Soybean as Source of Functional Food. *Iptek Tanaman Pangan*. 2017; 12(1): 57–65.
  46. Kuligowski, M., Pawlowska, K., Kuligowska, I. J., & Nowak, J. Isoflavone Composition, Polyphenols Content and Antioxidative Activity of Soybean Seeds During Tempeh Fermentation. *CyTA-Journal of Food*. 2016; 15(1): 27-33.
  47. Kumar, S., Kumar, A., Gupta, V., & Yashavardhan, M. H. Pharmacological Control of Inflammation in Wound Healing. *Journal of Tissue Viability*. 2019; 28(4): 1–5.
  48. Mambang, D. E. P., & Suryanto, D. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Tempe Terhadap Bakteri *Bacillus subtilis* dan *Staphylococcus aureus* [ Antibacterial Activity of Tempe Extracts on Bacillus subtilis and Staphylococcus aureus ]. *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan IPB*. 2014; 25(1): 115-118.
  49. Mani, V., & Ming, L. C. Tempeh and Other Fermented Soybean Products Rich in Isoflavones. In *Fermented Foods in Health and Disease Prevention*. Frias, J., Martinez-Villaluenga, C., Penas, Elena. United Kingdom: Elsevier. 2017.
  50. Masilamani, M., Wei, J., & Sampson, H. A. Regulation of Immune Response by Soybean Isoflavones. *Immunol Res*. 2012.
  51. Maskrey, B. H., Megson, I. L., Whitfield, P. D., & Rossi, A. G. Mechanisms of Resolution of Inflammation: A Focus on Cardiovascular Disease Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. *American Heart Association (AHA) Journal*. 2011; 31(5): 1001–1006.
  52. Mawaddah, N., Fakhurrizi, & Rosmaidar. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Tempe Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Unsyiah*. 2018; 2(3): 230-241.
  53. Mohammed, M. S., et al., Secondary Metabolites As Anti-Inflammatory Agents. *The Journal of Phytopharmacology*. 2014; 3(4): 275-285.
  54. Mohan, H. *Textbook of Pathology*. 6<sup>th</sup> ed. India: Jaypee Brothers Medical Publisher. (2010).
  55. Nidavani, R. B., AM, Mahalakshmi., & Shalawadi, M. Vascular Permeability and Evans Blue Dye: A Physiological and Pharmacological Approach. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences*. 2014; 4(11): 106-113.
  56. Nurrani, Iis. Pemanfaatan Tradisional Tumbuhan Alam Berkhasiat Obat Oleh Masyarakat di Sekitar Cagar Alam Tangale. *Info BPK Manando*. 2013; 3(1): 1-22.
  57. Palmblad, J. The Acute Inflammatory Reaction: New Concepts for Old Cells. *Journal of Internal Medicine*. 2010; 268: 1-4.
  58. Peres, M. F. S., Ribeiro, F. V., Ruiz, K. G. S., Nociti-Jr, F. H., Sallum, E. A., & Casati, M. Z. Steroidal and Non-steroidal Cyclooxygenase-2 Inhibitor Anti-Inflammatory Drugs As Pre-emptive Medication in Patients Undergoing Periodontal Surgery. *Brazilian Dental Journal*. 2012; 23(6): 621–628.
  59. Primadina, N., Basori, A., & Perdanakusuma, D.S. Proses Penyembuhan Luka Ditinjau dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler. *Qanun Medika*. 2019; 3(1): 31-42.
  60. Raza, S., Mubeen, H., Anwar, M., & Tahir, A. Evaluation of Physicochemical and Nutritional Content in Soybean Fermented Food Tempeh by *Rhizopus oligosporus*. *Journal of Advance in*





*Biology and Biotechnology*. 2018; 17(1): 1-9.

61. Rosahdi, T. D., Kusmiyati, M., & Wijayanti, F.R. Uji Aktivitas Antioksidan Buah Rambutan Rapih dengan Metode DPPH. *Journal UINSGD*. 2013; 7(1): 1-15.
62. Sirotkin A. V & Harrath A.H. Phytoestrogens and their effects. *Eur J Pharmacol*. 2014; 741: 230–236.
63. Soka, S., Suwanto, A., Sajuthi, D., & Rusmana, I. Impact of Tempeh Supplementation on Gut Microbiota Composition in Sprague-Dawley Rats. *Research Journal of Microbiology*. 2014; 9(4): 189–198.
64. Sonwebber, T., Pizzini, A., Nairz, M., Weiss, G., & Tancevski, I. Arachidonic Acid Metabolites in Cardiovascular and Metabolic Disease. *International Journal of Molecular Science*. 2018; 19(3285): 1-26.
65. Speer, H., D’Cunha, N. M., Davies, M. J., McKune, A. J., & Naumovski, N. The Physiological Effects of Amino Acids Arginine and Citrulline. *MDPI Beverages*. 2020; 6(11): 1-11.
66. Starzyńska-Janiszewska, A., Stodolak, B., & Mickowska, B. Effect of controlled lactic acid fermentation on selected bioactive and nutritional parameters of tempeh obtained from unhulled common bean (*Phaseolus vulgaris*) seeds. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2014; 94(2): 359–366.
67. Subbaiah, R., Thomas, B., V.P. Maitheyi. Self-Inflicted Traumatic Injuries of The Gingiva - A Case Series. *Journal International Oral Health*. 2010; 2(2): 44-50.
68. Suzuki, Katsuhiko. Chronic Inflammation as an Immunological Abnormality and Effectiveness of Exercise. *Journal of Biomolecules*. 2019; 9(223): 1-11.
69. Szliszka E., Skaba D., Czuba ZP., & Krol W. Inhibition of Inflammatory Mediators by Neobavaisoflavone in Activated RAW264.7 Macrophages. *Molecules*. 2011; 16(5):3701–3712.
70. Trikoso, N. Penggunaan Kortikosteroid dan Obat Anti Inflamasi Non Steroid. (April). 2016.
71. Uribe-Henao, A. F., Arboleda-Monsalve, L. G., Velasquez-Perez, A., Zapata-Medina, D. G., & Sarabia, F. Tempe. *Geotechnical Special Publication*. Mar 2018; (GSP 297): 12–22.
72. Vural, A., Shi, C. S., & Kehrl, J. H. Toll-like Receptors Serve as Activators for Autophagy in Macrophages Helping to Facilitate Innate Immunity. *Autophagy: Cancer, Other Pathologies, Inflammation, Immunity, and Aging*. *Autophagy*. 2015; 6: 179-189.
73. Ward, Peter A. Acute and Chronic Inflammation. In *Fundamental of Inflammation*. London: Cambridge University Press. 2018.
74. Warta Ekspor. Obat Herbal Tradisional. Jakarta: Ditjen PEN/MJL/005/11 September. 2014.
75. Wilmana P. Freddy., Gan, Sulistia. Analgesik-Antipiretik Analgesik Anti-Inflamasi Nonsteroid dan Obat Gangguan Sendi Lainnya. Dalam *Farmakologi dan Terapi Cetakan Ulang dengan Tambahan*. Gunawan Gan, Sulistia. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2012.
76. Winarsi, H., Purwanto, A., & Dwiyantri, H. Kandungan Protein dan Isoflavon pada Kedelai dan Kecambah Kedelai. *Biota*. 2010; 15(2): 181-187.
77. Xu, W. & Larbi, A. Immunity and Inflammation: From Jekyll to Hyde. In *Experimental Gerontology*. Singapore: Elsevier. 2017.



## ANDALAS DENTAL JOURNAL

Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Andalas  
 Jalan Perintis Kemerdekaan No. 77 Padang, Sumatera Barat  
 Web: [adj.fkg.unand.ac.id](http://adj.fkg.unand.ac.id) Email: [adj@dent.unand.ac.id](mailto:adj@dent.unand.ac.id)

78. Yuliani, S. H., Gani, M. R., Istyastono, E. P., & Riswanto, F. D. O. Optimization of Genistein and Daidzein Extraction From a Tempeh-Fermented Product of Soybean. *Journal of Pharmacy and Pharmacognosy Research*. 2018; 6(4): 231-241.
79. Yuliani, S. H., Sandrapitaloka, A. S., Restiana, F. R., Tosan Aji, P. D., Gani. M. R., Octa Riswanto, F. D. Effects of Paticle Size, Extraction Time and Solvent of Daidzein Yield Extracted From Tempeh. *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*. 2019; 16(1): 44-49.
80. Yulifianti, R., Muzaiyanah, S., & Utomo, J. S. Kedelai sebagai Bahan Pangan Kaya Isoflavon. *Buletin Palawija*. 2018; 16(2): 84.
81. Yu, J., Bi, X., Yu, B., & Chen, D. Isoflavones: Anti-inflammatory Benefit and Possible Caveats. *Nutrients Journal*. 2016; 8(6): 1–16.
82. Yusof et al. Anti-Inflammatory, Analgesic and Acute Toxicity Effects of Fermented Soybean. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2019; 19:373.
83. Yusof et al. Hepatoprotective Effect of Fermented Soybean (Nutrient Enriched Soybean Tempeh) against Alcoholi-Induced Liver Damage in Mice. *Hindawi: Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013; (274274): 1-8.
84. Zaheer, K. & Akhtar, M. H. An Updated Review of Dietary Isoflavones: Nutrition, Processing, Bioavailability and Impact on Human Health. *Critical Review in Food Science and Nutrition*. 2017; 0(0): 1-14.
85. Zetoune, FS., Serhan, CN., Ward, PA. Inflammatory Disorder. In *The Comprehensive Pharmacology Reference*. US: Elsevier. 2014.