

Prosiding Seminar Nasional Penelitian, Pendidikan dan Penerapan MIPA,
Fakultas MIPA, Universitas Negeri Yogyakarta, 16 Mei 2009

POTENSI SENYAWA ISOFLAVON DAN DERIVATNYA DARI KEDELAI (*GLYCINE MAX. L*) SERTA MANFAATNYA UNTUK KESEHATAN

Sri Atun

Dosen Jurusan Pendidikan Kimia, FMIPA, Universitas Negeri Yogyakarta

ABSTRAK

Isoflavon tergolong kelompok senyawa flavonoid, yang banyak ditemukan dalam buah-buahan, sayur-sayuran, dan biji-bijian. Kedelai merupakan bahan pangan yang menempati urutan pertama mengandung senyawa isoflavon dan derivatnya. Isoflavon dan derivatnya merupakan senyawa yang diketahui berfungsi sebagai antioksidan, antitumor, antiosteroklerosis. Hasil penelitian menunjukkan kedelai yang terfermentasi jamur *Rhizopus oligosporus*, seperti tempe menunjukkan kandungan isoflavon dan derivatnya yang lebih tinggi dari pada dalam biji kedelai. Kandungan isoflavon yang lebih tinggi tersebut diakibatkan oleh reaksi metabolisme secara an aerob jamur *Rhizopus oligosporus* yang dapat mengubah senyawa flavonoid menjadi isoflavonoid. Dalam makalah ini akan dibahas potensi senyawa isoflavon dan derivatnya dari kedelai, serta manfaatnya untuk kesehatan.

Kata Kunci : isoflavon; kedelai; *Glycin Max L*; *Rhizopus oligosporus*

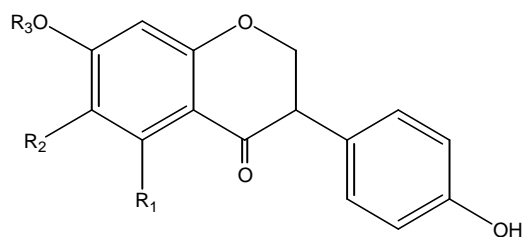
PENDAHULUAN

Kedelai sebagai bahan makanan mempunyai nilai gizi cukup tinggi. Di antara jenis kacang-kacangan, kedelai merupakan sumber protein, lemak, vitamin, mineral dan serat yang paling baik. Dalam lemak kedelai terkandung beberapa fosfolipida penting, yaitu lesitin, sepalin dan lipositol. Kedelai sudah diyakini banyak orang untuk penyembuhan penyakit, seperti diabetes, ginjal, anemia, rematik, diare, hepatitis, dan hipertensi. Kandungan zat dalam kedelai diyakini cukup berkhasiat untuk menyembuhkan berbagai penyakit tersebut. Isoflavon tergolong kelompok senyawa flavonoid, yang banyak ditemukan dalam buah-buahan, sayur-sayuran, dan biji-bijian. Beberapa bahan pangan yang telah dianalisis, diketahui kedelai menempati urutan pertama, mengandung senyawa isoflavon dan derivatnya. Isoflavon dan derivatnya merupakan senyawa yang diketahui berfungsi sebagai antioksidan, antitumor, antiosteroklerosis (Dixon RA, Steele CL, 1999; Yuan D, 2008). Kandungan isoflavon pada kedelai berkisar 2-4 mg/g kedelai. Senyawa isoflavon ini pada umumnya berupa senyawa kompleks atau konjugasi dengan senyawa gula melalui ikatan glukosida. Jenis senyawa isoflavon ini terutama adalah genistin, daidzin, dan glisitin. Bentuk senyawa demikian ini mempunyai aktivitas fisiologis kecil. Selama proses pengolahan, baik melalui proses fermentasi maupun proses non-fermentasi, senyawa isoflavon dapat mengalami transformasi, terutama melalui proses hidrolisa sehingga dapat diperoleh senyawa isoflavon bebas yang disebut aglikon yang lebih tinggi aktivitasnya. Senyawa aglikon tersebut adalah genistein, glisitein, dan daidzein.

Hasil penelitian menunjukkan kedelai yang terfermentasi jamur *Rhizopus oligosporus*, seperti tempe menunjukkan kandungan isoflavon dan derivatnya yang lebih tinggi dari pada dalam biji kedelai (Ralston L, 2005). Kandungan isoflavon yang lebih tinggi tersebut diakibatkan oleh reaksi metabolisme secara an aerob jamur *Rhizopus oligosporus* yang dapat mengubah senyawa flavonoid menjadi isoflavonoid.

Beberapa Senyawa isoflavon dalam kedelai

Kedelai sebagai bahan makanan mempunyai nilai gizi cukup tinggi. Di antara jenis kacang-kacangan, kedelai merupakan sumber protein, lemak, vitamin, mineral dan serat yang paling baik. Dalam lemak kedelai terkandung beberapa *fosfolipida* penting, yaitu *lesitin*, *sepalin* dan *lipositol*. Kedelai sudah diyakini banyak orang untuk penyembuhan penyakit, seperti diabetes, ginjal, anemia, rematik, diare, hepatitis, dan hipertensi. Kandungan zat dalam kedelai diyakini cukup berkhasiat untuk menyembuhkan berbagai penyakit tersebut. Dengan berbagai manfaat dan khasiatnya itu, sangat disayangkan sampai saat ini negara kita masih belum dapat memenuhi sendiri kebutuhan akan kedelai. Kedelai yang di buat tempe mempunyai kandungan genestein, suatu anti oksidan flavonoid paling tinggi di banding produk olahan lainnya seperti tahu. Antioksidan flavonoid berfungsi sebagai anti tumor atau anti kanker. Isoflavon tergolong kelompok flavonoid, senyawa polifenolik yang banyak ditemukan dalam buah-buahan, sayur-sayuran, dan biji-bijian. Yang termasuk isoflavon di antaranya adalah genistin, daidzin, genistein, dan daidzein, dengan struktur seperti pada gambar 1 (Yuan D, 2008).

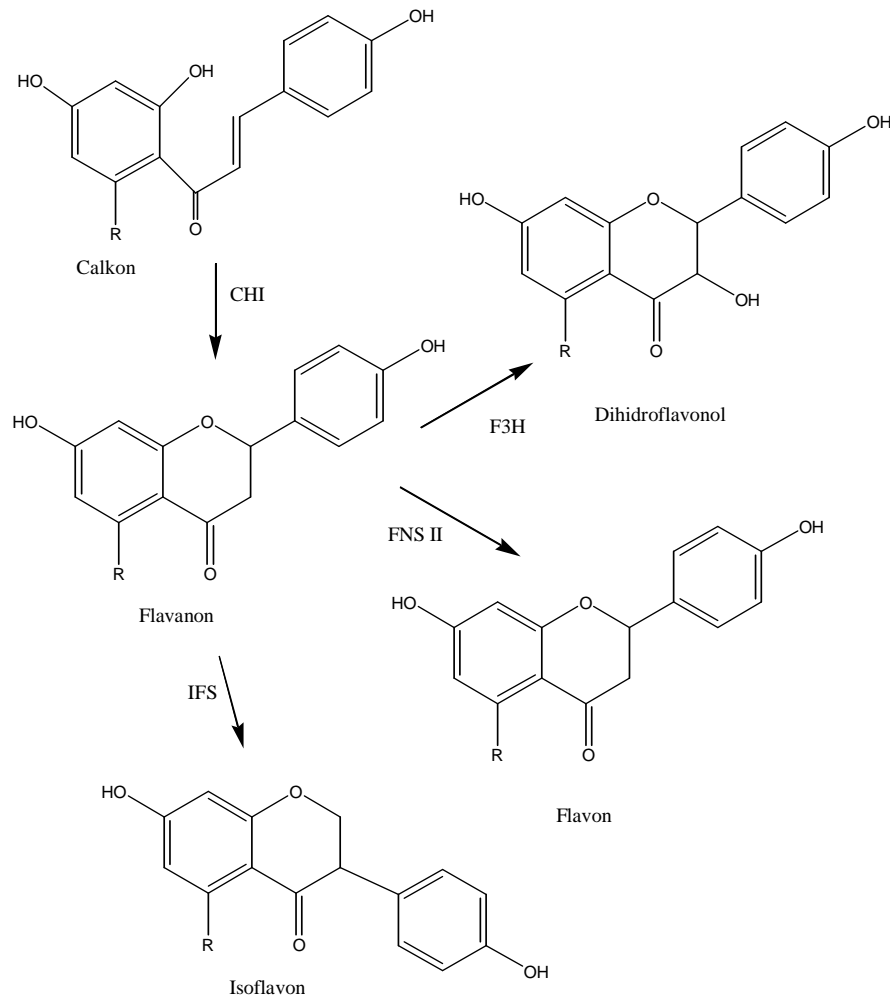


Senyawa	R ₁	R ₂	R ₃
Daedzein (DAE)	H	H	H
Glisetin (GLE)	H	OCH ₃	H
Genestein (GEE)	OH	H	H
Daedsin (DAI)	H	H	7-O-β-D-glukosida
Glisetin (GLI)	H	OCH ₃	7-O-β-D-glukosida
Genestin (GEI)	OH	H	7-O-β-D-glukosida
Ac-DAI	H	H	6''-O-Acetil-7-O-β-D-glukosida
Ac-GLI	H	OCH ₃	6''-O-Acetil-7-O-β-D-glukosida
Ac-GEI	OH	H	6''-O-Acetil-7-O-β-D-glukosida
Mal-DAI	H	H	6''-O-malonil-7-O-β-D-glukosida
Mal-GLI	H	OCH ₃	6''-O-malonil-7-O-β-D-glukosida
Mal-GEI	OH	H	6''-O-malonil-7-O-β-D-glukosida

Gambar 1. Beberapa senyawa isoflavon dan derivatnya dari kedelai

Pengaruh fermentasi terhadap kandungan senyawa isoflavon dalam kedelai

Dari penelitian tersebut dapat diketahui bahwa isoflavon merupakan zat aktif dari kedelai yang memiliki berbagai aktivitas biologi yang berguna. Oleh karena itu para ahli berupaya untuk meningkatkan kandungan isoflavon dari kedelai melalui teknik fermentasi. Penelitian yang dilakukan oleh Ralston (2005) menunjukkan bahwa enzim-enzim yang dihasilkan oleh bakteri *Rhizopus oligosporus* yang terdapat dalam ragi tempe dapat mengubah senyawa flavanon menjadi isoflavon selama proses fermentasi, melalui reaksi yang terdapat pada Gambar 2.



Gambar 2. Reaksi metabolisme pembentukan isoflavon dalam kedelai

Proses fermentasi juga dapat menghidrolisis senyawa-senyawa flavon glikosida menjadi aglikonnya, yang menunjukkan aktivitas antioksidan yang lebih tinggi. Senyawa isoflavon merupakan salah satu komponen yang juga mengalami metabolisme. Senyawa isoflavon ini pada kedelai berbentuk senyawa konjugat dengan senyawa gula melalui ikatan -O- glikosidik. Selama proses fermentasi, ikatan -O- glikosidik terhidrolisa, sehingga dibebaskan senyawa gula dan isoflavon aglikon yang bebas. Senyawa isoflavon aglikon ini dapat mengalami transformasi lebih lanjut membentuk senyawa transforman baru. Hasil transformasi lebih lanjut dari senyawa aglikon ini justru menghasilkan senyawa-senyawa yang mempunyai aktivitas biologi lebih tinggi. Hal ini ditunjukkan oleh Murata (1985) yang membuktikan bahwa Faktor-II (6,7,4' tri-hidroksi isoflavon) mempunyai aktivitas antioksidan dan antihemolisis lebih baik dari daidzein dan genistein. Selain itu, Jha (1985) menemukan bahwa senyawa isoflavon lebih aktif 10 kali dari senyawa karboksikroman. Dalam penelitian tersebut digunakan kedelai dari Cina dan Amerika, serta belum diteliti pengaruh waktu fermentasi yang optimal untuk menghasilkan kandungan senyawa isoflavon dan derivatnya yang tinggi.

Potensi Pemanfaatan Senyawa Isoflavon untuk Kesehatan

Pemanfaatan senyawa flavonoida diperkenalkan pertama kali oleh Gyorgy untuk penyembuhan perdarahan kapiler sub-kutan, selanjutnya senyawa ini banyak diteliti untuk berbagai terapi. Dikemukakan pula oleh Mc. Clure (1986) bahwa senyawa flavonoid yang diekstrak dan *Capsicum anuumum* serta *Citrus limon* juga dapat menyembuhkan pendarahan kapiler sub-kutan. Mekanisme aktivitas senyawa ini dapat dipandang sebagai fungsi "alat komunikasi" (*molecular messenger*) dalam proses interaksi antar sel, yang selanjutnya dapat berpengaruh terhadap proses metabolisme sel atau makhluk hidup yang bersangkutan. Dalam hal ini, pengaruh tersebut dapat bersifat negatif (menghambat) maupun bersifat positif (menstimulasi). Jenis senyawa isoflavon di alam sangat bervariasi. Di antaranya telah berhasil diidentifikasi struktur kimianya dan bahkan telah diketahui fungsi fisiologisnya dan telah dapat dimanfaatkan untuk obat-obatan. Berbagai potensi senyawa isoflavon untuk keperluan kesehatan antara lain:

Anti-inflammasi

Beberapa senyawa isoflavon sudah diproduksi sebagai obat anti-inflammasi. Loggia dkk., (1986) mengekstraksi apiginin dan luteolin dari tanaman *Chamomilla recutita* yang terkenal mempunyai potensi anti-inflammasi dan banyak digunakan baik sebagai obat tradisional maupun obat resmi yang telah diformulasikan oleh industri farmasi. Kedua senyawa tersebut mempunyai aktivitas anti-inflammasi serupa dengan indomethacin, yaitu jenis obat anti-inflammasi yang telah banyak dipasarkan. Di samping senyawa flavonoida alami, terdapat pula senyawa flavonoid sintesis atau semi-sintesis yang berpotensi sebagai obat anti-inflammasi, yaitu O- β - hidroksietil rutin dan derivat quercetin. Mekanisme anti-inflammasi menurut Loggia, dkk., (1986), terjadi melalui efek penghambatan pada jalur metabolisme asam arakhidonat, pembentukan prostaglandin, pelepasan histamin, atau aktivitas "*radical scavenging*" suatu molekul. Melalui mekanisme tersebut, sel lebih terlindung dari pengaruh negatif, sehingga dapat meningkatkan viabilitas sel.

Anti-tumor/Anti-kanker

Kanker atau tumor merupakan salah satu jenis penyakit degeneratif yang sampai saat ini belum diketahui secara pasti penyebabnya maupun obat yang secara spesifik mampu menyembuhkannya. Penyakit degeneratif umumnya terjadi akibat kerusakan sel, jaringan lemak, protein, sistem kekebalan, dan DNA yang disebabkan oleh berbagai faktor baik terjadi secara alami, terkena radiasi, atau oleh zat-zat kimia yang bersifat karsinogenik. Salah satu teori yang dianggap cukup signifikan adalah teori reaksi radikal bebas. Menurut teori ini penyebab penyakit degeneratif adalah akibat timbulnya radikal hidroksil dalam mekanisme biokimia yang terjadi di dalam tubuh. Oleh karena sifatnya yang sangat reaktif dan gerakannya yang tidak beraturan, maka apabila terjadi di dalam tubuh makhluk hidup akan menimbulkan kerusakan di berbagai bagian sel (Muhilal, 1991; Auroma, 1994).

Senyawa flavonoida dan isoflavonoida banyak disebut-sebut berpotensi sebagai antitumor/antikanker. Proses pembentukan penyakit kanker dapat dibagi dalam 2 (dua) fase, yaitu fase inisiasi dan fase promosi. Senyawa flavonoida terbukti menghambat aktivitas senyawa promotor terbentuknya tumor, sehingga disebut sebagai antitumor. Dari sejumlah senyawa flavonoida dan isoflavonoida, yang banyak disebut-sebut berpotensi sebagai antitumor/antikanker adalah genestein yang merupakan isoflavon aglikon. Potensi tersebut antara lain menghambat perkembangan sel kanker payudara (Lamastiniere dkk., 1997) dan sel kanker hati (Hendrich, dkk., 1997). Penghambatan sel kanker oleh senyawa flavon/isoflavon ini terjadi khususnya pada fase promosi (Fujiki dkk., 1986). Genestein yang merupakan salah satu komponen isoflavon tersebut juga terdapat pada kedelai dan tempe.

Penghambatan sel kanker oleh genestein ini diterangkan oleh Peterson dkk., (1997) melalui mekanisma sebagai berikut:

- Penghambatan pembelahan/proliferasi sel (baik sel normal, sel yang terinduksi oleh faktor pertumbuhan sitokin, maupun sel kanker payudara yang terinduksi dengan nonil-fenol atau bi-fenol A) yang diakibatkan oleh penghambatan pembentukan membran sel, khususnya penghambatan pembentukan protein yang mengandung tirosin.
- Penghambatan aktivitas enzim DNA isomerase II
- Penghambatan regulasi siklus sel
- Sifat antioksidan dan anti-angiogenik yang disebabkan oleh sifat reaktif terhadap senyawa radikal bebas
- Sifat mutagenik pada gen endoglin (gen transforman faktor pertumbuhan betha atau TGF β). Mekanisme ini dapat berlangsung apabila konsentrasi genestein lebih besar dari 5 μ M.

Gambaran umum menunjukkan bahwa yang isoflavon berfungsi sebagai antikanker adalah suatu realita bahwa di negara-negara ASEAN dan Jepang di mana konsumsi kedelai relatif tinggi dibandingkan dengan negara lain, misalnya Amerika dan Australia, penyakit kanker payudara, kanker prostat, dan uterus lebih rendah.

Anti-virus

Senyawa isoflavon sebagai anti-virus mula-mula ditemukan pada senyawa quercetin yang berefek "propilaktik" apabila diberikan pada tikus putih yang terinfeksi intraserebral dengan berbagai jenis virus (Selway, 1986). Pengaruh antivirus apabila dikaitkan dengan strukturnya maka terlihat adanya korelasi di mana sifat antivirus terutama ditunjukkan oleh senyawa aglikon. Sebaliknya, senyawa isoflavon dalam bentuk ikatan o-glikosida tidak mempunyai efek antivirus (eg: rutin dan naringin). Mekanisme penghambatan senyawa isoflavon pada virus diduga terjadi melalui penghambatan sintesa asam nukleat (DNA atau RNA) dan pada translasi virion atau pembelahan dari poliprotein. Percobaan secara klinis menunjukkan bahwa senyawa isoflavon tersebut berpotensi untuk penyembuhan pada penyakit demam yang disebabkan oleh rhinovirus, yaitu dengan cara pemberian intravena dan juga terhadap penyakit hepatitis-B. Sementara itu, berbagai percobaan lain untuk pengobatan penyakit liver masih terus berlangsung.

Anti-allergi

Senyawa flavonoida khellin (*dimethoxy-methyl-furano-chromone*) yang terdapat pada tanaman *Ammi visnaga*, telah berhasil diformulasikan menjadi obat (FPL-670: disodium kromoglikat), antara lain untuk penyakit asma, rinitis, konjunktivitis, dan gastro-intestinal (Gabor, 1986). Aktivitas anti-allergi bekerja melalui mekanisme sebagai berikut:

- Penghambatan pembebasan histamin dari sel-sel "mast", yaitu sel yang mengandung granula histamin, serotonin, dan heparin.
- Penghambatan pada enzim oksidative nukleosid-3', 5' siklik monofosfat fosfodiesterase, fosfatase alkalik, dan penyerapan Ca.
- Berinteraksi dengan pembentukan fosfoprotein.

Senyawa-senyawa flavonoid lainnya yang digunakan sebagai anti-allergi antara lain adalah terbukronil, proksikromil, dan senyawa kromon.

Pengaruh pada Sistem Sirkulasi dan Penyakit Jantung Koroner

Berbagai pengaruh positif isoflavon terhadap sistem peredaran darah dan penyakit jantung banyak ditunjukkan oleh para peneliti pada aspek yang berlainan. Hasil penelitian Chen dkk., (1986) menyatakan bahwa isoflavon dan poli-metoksiflavone yang diekstrak dari tanaman Leguminosa *Milletha riticalata* dan *Baishinia champiomi* yang terikat pada protein, mempunyai sifat menghambat agregasi platelet (keping-keping sel darah), dan menghambat

pengerutan otot jantung (*cardio trophyc*) sehingga dapat memperlancar sistem sirkulasi darah.

Murata dan Ikehata (1968) mengatakan bahwa efek antihemolisis (pecahnya sel-sel darah merah) dari ekstrak tempe naik berbanding lurus dengan waktu inkubasi. Hasil ekstraksi tersebut, setelah dikristalisasi dan diidentifikasi, ternyata mempunyai struktur 6, 7, 4'-trihidroksi isoflavon (Faktor-II) dengan daya antihemolisis setaraf dengan vitamin E dalam percobaannya pada darah yang tanpa atau telah diinduksi lebih dulu dengan asam dialurat. Di samping aktivitas tersebut, senyawa isoflavon mempunyai aktivitas vasodilator yang telah dijual dalam bentuk obat, yaitu *Crataegut* (Schwabe) dan *Cratylene* (Madaus) yang diekstrak dari tanaman *Citaegus oxycantha*. Obat lain yang berpotensi pula untuk melancarkan sirkulasi darah yaitu Tebonin (Schwabe) yang diekstrak dari tanaman *Ginko biloba* (Achmad, 1990).

Studi di Universitas Yale menunjukkan bahwa pasien penderita (*Osler-Weber-Rendu* atau OWR) dengan diet kedelai hampir dapat menghentikan perdarahan hidung. OWR adalah penyakit keturunan dimana pasien menderita perdarahan hidung pada periode tertentu karena mutasi genetik yang menyebabkan kerusakan protein yang berfungsi sebagai signal terhadap hormon TGF- β (*transforming growth factor-beta*). Penghentian perdarahan ini dapat diterangkan melalui fungsi isoflavon sebagai *interface* dengan TGF- β . Khususnya isoflavon pada tempe yang aktif sebagai antioksidan, yaitu 6,7,4' tri hidroksi isoflavan, terbukti berpotensi sebagai anti-konstriksi pembuluh darah (konsentrasi 5 $\mu\text{g/ml}$) dan juga berpotensi menghambat pembentukan LDL (*low density lipoprotein*). Dengan demikian, isoflavon dapat mengurangi terjadinya *arteriosclerosis* pada pembuluh darah (Jha, 1985; Jha, 1997). Pengaruh isoflavon terhadap penurunan tekanan darah dan risiko CVD (*cardio vascular disease*) banyak dihubungkan dengan sifat hipolipidemik dan hipokholesteremik senyawa isoflavon.

Estrogen dan Osteoporosis

Estrogen merupakan hormon yang diproduksi terutama oleh ovarium dan sebagian oleh ginjal pada bagian korteks adrenal. Dalam tubuh kita berfungsi antara lain untuk pertumbuhan secara normal, serta untuk memelihara kesehatan tubuh pada orang dewasa, baik pada wanita maupun pada pria. Khusus pada wanita, hormon ini peranannya lebih luas, tidak saja berfungsi sebagai sistem reproduksi, tetapi juga berfungsi untuk tulang, jantung, dan mungkin juga otak (Barnes dan Kein, 1998).

Pada wanita menjelang menopause, produksi estrogen menurun sehingga dapat menimbulkan berbagai gangguan. Untuk itu, perlu dipikirkan bagaimana mensubstitusi hormon agar fungsi hormonalnya masih dapat dipertahankan. Dalam keadaan demikian, penggunaan estrogen yang dikombinasikan dengan progesteron sinttetik (hormon RT) dapat mencegah proses osteoporosis. Di sisi lain, dikatakan bahwa estrogen juga dapat mencegah risiko kanker. Dalam melakukan kerjanya, estrogen membutuhkan estrogen reseptor (ERs) yang dapat "on/off" di bawah kendali gen pada kromosom yang disebut α -ER. Beberapa target organ seperti pertumbuhan dada, tulang, dan empedu bersifat responsif terhadap α -ER ini. Isoflavon, khususnya genistein, dapat terikat dengan α -ER. Walaupun ikatannya lemah, tetapi dengan β -ER mempunyai ikatan sama dengan estrogen.

Senyawa isoflavon terbukti juga mempunyai efek hormonal, khususnya efek estrogenik. Efek estrogenik ini terkait dengan struktur isoflavon yang dapat ditransformasikan menjadi equol, dimana equol ini mempunyai struktur fenolik yang mirip dengan hormon estrogen. Mengingat hormon estrogen berpengaruh pula terhadap metabolisme tulang, terutama proses klasifikasi, maka adanya isoflavon yang bersifat estrogenik dapat berpengaruh terhadap

berlangsungnya proses klasifikasi. Dengan kata lain, isoflavon dapat melindungi proses osteoporosis pada tulang sehingga tulang tetap padat dan masif.

Anti-kolesterol

Efek isoflavon terhadap penurunan kolesterol telah terbukti tidak saja pada binatang percobaan seperti tikus dan kelinci, tetapi juga pada manusia. Efek yang lebih luas terbukti pula pada perlakuan terhadap tepung kedelai, di mana tidak saja kolesterol yang turun, tetapi juga trigliserida VLDL (*very low density lipoprotein*) dan LDL (*low density lipoprotein*). Di sisi lain, tepung kedelai dapat meningkatkan HDL (*high density lipoprotein*) (Amirthaveni dan Vijayalaksha, 2000). Menurut Zilliken (1987), Faktor-II (6,7,4' tri-hidroksi isoflavon) merupakan senyawa isoflavon yang paling besar pengaruhnya. Mekanisme lain penurunan kolesterol oleh isoflavon diterangkan melalui pengaruh terhadap peningkatan katabolisme sel lemak untuk pembentukan energi, yang berakibat pada penurunan kandungan kolesterol.

PENUTUP

Senyawa isoflavon pada kedelai dan produk-produk turunannya, memiliki potensi yang dapat dikembangkan di bidang kesehatan, oleh karena itu pengembangan produk dalam bentuk makanan fungsional untuk kesehatan dipandang sebagai upaya terobosan yang mempunyai arti strategis, baik ditinjau dari segi sosial, ekonomi maupun industri. Salah satu penelitian untuk mengembangkan potensi lokal kedelai hitam (*Glycin soja*) varietas *malika* dari daerah Bantul Yogyakarta sebagai antikanker sangat menarik untuk dilakukan. Penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan material produk yang lebih bermanfaat, sehingga dapat meningkatkan kualitas dan kuantitas produksinya dan mengurangi ketergantungan terhadap kedelai import.

DAFTAR PUSTAKA

- Achmad, S.A. Flavonoid dan Phyto Medica: Kegunaan dan Prospek. *Phyto Medica*, Vol I, No, 2, 1990.
- Anonim dalam <http://spiritofadhie.wordpress.com/2007/07/11/kedelai-sumber-pangan-bergizi-tinggi>).
- Amirthaveni, S. dan Vijayalakshmi, P. 2000. *Role of soyflour supplementation on lipid profile among cardiovascular patients*. Prosiding "TSPUC-III" October 15-20, 2000, Tsukuba, Japan, p: 185-186.
- Barz, W., Heskamp, Klus, K., Rehms, H. dan Steinkamp, R. *Recent Aspect of Protein, Phytate and Isoflavone Metabolism by Microorganisms Isolated from Tempe-Fermentation*. Tempo Workshop, Jakarta, 15 February 1993.
- Chen, L. 1986. *Plant Flavonoids in Biology and Medicine: Biochemical, Pharmaceutical and Structure-Activity Relationships*. Alan R. Liss, Inc. p:
- Dixon RA, Steele CL , 1999, Flavonoids and Isoflavone : a gold mine for metablic engineering. Trends Plant Sci, 4, 394 -400
- Fujiki H., Horiuci T., Yamashita K., Haki H., Suganuma M., Nishino H., Iwashima A., Hirata, Y., dan Sugimura T. 1986. *Inhibition of Tumor Promotion by Flavonoids*. *Plant Flavonoids in Biology and Medicine: Biochemical, Pharmaceutical and Structure Activity Relationships*. Alan R. Liss, Tnc. p: 429-440.

- Gabor, M. 1986. *Anti-inflammatory and Anti-allergic Properties of Flavonoids. Plant Flavonoids in Biology and Medicine: Biochemical, Pharmaceutical and Structure-Activity Relationships*. Alan R. Liss, Inc. p: 471-480.
- Galati G, O'Brien PJ., (2004), Potential toxicity of flavonoids and other dietary phenolics: significance for their chemopreventive and anticancer properties, *Free Radic. Biol. Med.*, 37(3), 287-303
- Graham, T.L. dan Graham, M.Y. (1991), *Glyceollin Elicitor Induce Major but Distinctly Different Shifts in Isoflavonoid Metabolism in Proximal and Distal Soybean Cell Populations*. *Molecular Plant-Microbe Interactions* Vol.4, No. 1,
- Hendrich, S. Lu, Z., Wang, HJ Hopmans, E. dan Murphy, P. 1996. *Soy Isoflavone Extract Suppresses Fumonisin B1-Promoted Rat Hepatocarcinogenesis*. Second International Symposium on the Role of Soybean in Preventing and Treating Chronic Diseases, September 15-18, 1996, Brussel, Belgique.
- Jha, H.C. 1985. *Novel isoflavonoids and its derivatives, new antioxidant derived from fermented soybean (tempe)*. Asian Symposium Non-salted Soybean Fermentation, Tsukuba, Japan, July 14-16,1985.
- Lamastimere, C.A Murrill, B.W. dan Brown, N.M. 1996. *Genistein Suppresses Chemically-Induced Mammary Cancer*. Second International Symposium on the Role of Soybean in Preventing and Treating Chronic Diseases, September 15-18, 1996, Brussel, Belgique.
- Lim H, Park H, Kim HP, (2004), Inhibition of contact dermatitis in animal model and suppression of proinflammatory gene expression by topically applied flavonoid, wogonin, *Arch. Pharm. Res*, 27(4), 442-8.
- Lin-Hao L., Li-Jun Wu, Bei Zhou, Zhen-Wu, Shin-ichi T, S. Onodera, F. Uchiumi, T. Ikejima, (2004), Silymarin prevents UV radiation induced A375-S2 cell apoptosis, *Biol. Pharm. Bull.* 67 27 (7), 1031-1036
- Loggia, R.D., Tubaro, A., Dri, P., Zilli, C. dan Del Negro, P. 1986. *The role of flavonoids in the antiinflammatory activity of Chamolia recutita*. *Plant Flavonoids in Biology and Medicine: Biochemical, Pharmaceutical and Structure-Activity Relationships*. Alan R. Liss, Inc. p: 481-484.
- Me Clure, 1986. *Physiology of Flavonoids in Plants. Plant Flavonoids in Biology and Medicine: Biochemical, Pharmaceutical and Structure-Activity Relationships*. Alan R. Liss, Inc. p: 77-85.
- Moyers SB, Kumar NB, (2004), Green tea polyphenols and cancer chemoprevention : multiple mechanisms and endpoints for phase II trial, *Nutr. Rev.*, 62(5), 204-11.
- Murakami, H., Asakawa, T., Terao, J. dan Matsushita, S. (1984). Antioxydative stability of Tempch and Liberation of Isoflavones by fermentation. *Agric. Biot. Chem.*, 48 (12), 2971-2975.

- Murata, K. 1985. *Formation of antioxidants and nutrient in tempe*, Asian Symposium on Non-salted soybean fermentation, Tsukuba, Japan, July 14-16, 1985.
- Peterson, T.G Kim, H. dan Bames, S. 1997. *Mechanisms of Action of The Soy Isoflavone Genistein at the Cellular Level*. Second International Symposium on the Role of Soybean in Preventing and Treating Chronic Diseases, September 15-18, 1996, Brussel, Belgique.
- Ralston L, 2005, Partial reconstruction of flavonoid and isoflavonoid biosynthesis in Yeast using soybean type I and II chalcone isomerase, Plant physiology, vol. 137, p 1375-1388
- Selway, J.W.T. 1986. *Antiviral Activity of Flavones and Flavons*. *Plant Flavonoids in Biology and Medicine: Biochemical, Pharmaceutical and Structure-Activity Relationships*. Alan R. Liss, Inc. p: 521-536.
- Yuan D, Yingni PAN, Yan Chen, Toshio Uno, Shahui Zhang, Yoshihiro Kano, 2008, An improved method for basic hydrolysis of isoflavone malonylglucosides and quality evaluation of Chinese soy materials, *Chem. Pharm. Bull.*, 56(1), 1-6.
- Zilliken, F.I 1987. *Production of Novel Isoflavans*. Material Meeting, BMBF, Bonn, Germany.