

Pengaruh yoghurt dan soyghurt kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap kadar glukosa darah, insulin serum, dan malondialdehyde tikus pra sindrom metabolik

Ninik Rustanti*, Vifin Zakihtin Nafsih, Rosita Nur Avisha, Dewi Marfu'ah Kurniawati, Rachma Purwanti, Choirun Nissa, Hartanti Sandi Wijayanti, Diana Nur Affah

ABSTRACT

Background: Pre metabolic syndrome is characterized by two of five risk factors: central obesity, dyslipidemia, hypertension, and increased fasting blood glucose. Cinnamon yogurt and soygurt contain antioxidants and fiber which can improve insulin sensitivity and blood glucose homeostasis and prevent cell damage in pre-metabolic syndrome conditions

Objective: This study aimed to determine the effect of cinnamon yogurt and soygurt on fasting blood glucose (FBG), serum insulin, and malondialdehyde (MDA) levels in pre-metabolic syndrome rats.

Method: This study was an experimental study with a pre and post-test control group design. The subjects were 15 male Sprague Dawley rats which were divided into 5 normal control mice (K) and 10 pre metabolic syndrome mice with a diet high in fat and fructose for group P1 (yogurt) and P2 (soygurt) each of 5 mice. The yogurt and soygurt were given as much as 3.4 ml / g BW for 28 days. FBG levels were measured by the GOD-PAP method, while serum insulin and MDA levels were by the ELISA method. Different tests before and after treatment using Paired t-test or Wilcoxon. The difference tests between groups using the One-Way ANOVA test or Kruskal Wallis.

Results: There were no differences in FBG and MDA levels between groups after intervention ($p > 0.05$). The highest percentage reduction in FBG in the P2 (-11.59%), then P1 (-4.06%). The decrease in MDA levels in group P1 = 19.17%, and P2 = 15.44% lower than K = 24.43%. After the intervention, the insulin level in group P2 (0.46 ng / ml) was significantly higher than P1 (0.318 ng/ml), but both were not different from K (0.384 ng / ml).

Conclusion: There was no significant effect on the administration of cinnamon yogurt and soygurt to FBG, serum insulin, and MDA levels.

Keywords: yogurt; cinnamon; GDP; serum insulin; plasma MDA

ABSTRAK

Latar Belakang : Pra sindrom metabolik merupakan awal terjadinya sindrom metabolik yang ditandai dengan munculnya dua dari lima faktor risiko: obesitas sentral, dislipidemia, hipertensi, dan meningkatnya glukosa darah puasa. Yoghurt dan soyghurt kayu manis mengandung antioksidan dan serat yang dapat memperbaiki sensitivitas insulin dan homeostasis glukosa darah serta mempercepat degradasi senyawa radikal bebas untuk mencegah kerusakan sel pada kondisi pra sindrom metabolik.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh yoghurt dan soyghurt kayu manis terhadap kadar gula darah puas (GDP), insulin serum, dan kadar malondialdehyde (MDA) pada tikus pra sindrom metabolik.

Metode : Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan pre and post test control group design. Subjek merupakan 15 tikus Sprague Dawley jantan yang dibagi menjadi 5 tikus normal sebagai kontrol (K) dan 10 tikus pra sindrom metabolik dengan diet tinggi lemak dan fruktosa untuk kelompok P1 (yoghurt) dan P2 (soyghurt) masing-masing 5 tikus. Intervensi yoghurt dan soyghurt diberikan sebanyak 3,4 ml/gBB selama 28 hari. Pengukuran kadar GDP dilakukan dengan metode GOD-PAP, sedangkan insulin serum dan kadar MDA dengan metode ELISA. Uji beda sebelum dan setelah perlakuan menggunakan Paired t-test atau Wilcoxon. Uji perbedaan antar kelompok menggunakan uji One-Way ANOVA atau Kruskal Wallis.

Hasil : Tidak terdapat perbedaan kadar GDP dan kadar MDA antar kelompok setelah intervensi ($p > 0,05$). Persentase penurunan kadar GDP tertinggi pada kelompok P2(-11,59%), kemudian P1 (-4,06%). Penurunan kadar MDA pada kelompok P1 = 19,17%, dan P2 =15,44% lebih rendah dibanding K = 24,43%. Selain itu setelah intervensi, Kadar insulin kelompok P2 (0,46 ng/ml) lebih tinggi secara signifikan dibanding P1(0,318 ng/ml), tetapi keduanya tidak berbeda dengan K (0,384 ng/ml).

Simpulan : Tidak terdapat pengaruh yang signifikan pada pemberian yoghurt dan soyghurt kayu manis terhadap kadar GDP, insulin serum, dan kadar MDA.

Kata Kunci : yoghurt; kayu manis; GDP; insulin serum; MDA plasma

PENDAHULUAN

Sindrom metabolik mempunyai ciri utama yaitu

memiliki tiga atau lebih dari faktor risiko metabolik yaitu obesitas, resistensi insulin, dislipidemia, dan hipertensi.

Peningkatan prevalensi sindrom metabolik diawali

dengan banyaknya jumlah individu yang memiliki dua faktor risiko dari sindrom metabolik yang disebut pra sindrom metabolik. Kondisi hiperkolesterolemia, kadar LDL tinggi, dan hiperglikemia yang terjadi pada penderita pra sindrom metabolik mengindikasikan adanya akumulasi radikal bebas dalam tubuh.⁽¹⁾

Sindrom metabolik seringkali diawali dengan obesitas dan resistensi insulin. Asam lemak bebas yang berlebihan pada obesitas menyebabkan resistensi insulin. Resistensi insulin adalah berkurangnya sensitivitas insulin di dalam otot, jaringan adiposa, dan sel hati sehingga menurunnya kemampuan insulin untuk meningkatkan penyerapan glukosa serta menghambat glukoneogenesis dan lipolisis. Kondisi tersebut menyebabkan terjadinya peningkatan kadar insulin (hiperinsulinemia) sebagai kompensasi tubuh untuk mempertahankan glukosa darah tetap normal.^(1,2)

Resistensi insulin juga akan menyebabkan terjadinya stress oksidatif.⁽³⁾ Hal ini terjadi karena meningkatnya *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berdampak pada terganggunya keseimbangan reaksi reduksi oksidasi (redoks) sehingga antioksidan di dalam tubuh menurun.⁽⁴⁾ Hasil penelitian dan uji klinis membuktikan bahwa ROS meningkat pada DM tipe 1 maupun tipe 2.⁽⁵⁾ Stress oksidatif di dalam tubuh perlu diatasi dengan antioksidan yang berasal dari dalam tubuh (endogen) maupun dari luar tubuh (eksogen) yaitu asupan.^(6,7)

Pangan fungsional tinggi antioksidan mulai dikembangkan untuk mengatasi masalah sindrom metabolik, yang berfungsi menetralkan dan mempercepat degradasi senyawa radikal bebas untuk mencegah kerusakan komponen makromolekul sel. Salah satu sumber bahan pangan tinggi antioksidan adalah kayu manis (*Cinnamomum burmannii*). Kayu manis mengandung beberapa flavonoid utama yang merupakan antioksidan yaitu *cinnamic aldehyde*, *cinnamyl acetat* dan *eucalyptol*.⁽⁸⁾ Kayu manis juga mempunyai kandungan senyawa kimia lain berupa fenol, terpenoid, saponin, polifenol, sinamaldehyd, flavonoid yang merupakan sumber antioksidan.^(9,10) Penelitian menunjukkan bahwa sinamaldehyd dapat menurunkan kadar glukosa pada tikus diabetes dan senyawa polifenol dapat mencegah resistensi insulin.⁽¹¹⁾

Selain kayu manis, yoghurt juga dapat menurunkan ROS dan memperbaiki DM. Yoghurt merupakan produk pangan yang berasal dari susu sapi yang difermentasi menggunakan bakteri *Lactobacillus bulgaricus* dan *Streptococcus thermophilus*. Bakteri ini mampu memfermentasi laktosa menjadi asam laktat yang berpengaruh positif terhadap DM tipe 2.⁽¹²⁾ serta mempunyai efek antioksidan yang dapat menurunkan akumulasi ROS pada penderita DM tipe.^(13,14)

Penambahan inulin pada pembuatan yoghurt memberikan efek prebiotik. Berdasarkan hasil penelitian, inulin dengan nilai 1,5% memiliki efek yang positif pada

probiotik.⁽¹⁵⁾ Selain bahan antioksidan juga diperlukan bahan yang mengandung tinggi serat dalam yoghurt dan soyghurt seperti karagenan. Diet tinggi serat dapat berpengaruh terhadap pengaturan berat badan, homeostasis glukosa, sensitivitas insulin dan menurunkan profil lipid dalam darah.

Inovasi yoghurt yang kini mulai dikembangkan adalah soyghurt, yaitu yoghurt dengan bahan dasar susu kedelai. Soyghurt memiliki keunggulan dibandingkan yoghurt susu sapi karena memiliki kemampuan antioksidan yang lebih tinggi untuk mencegah oksidasi lemak. Kandungan antioksidan pada kedelai adalah isoflavon. Isoflavon memiliki bentuk glikosida seperti genistin, daidzin dan glisitin. Selain sebagai antioksidan, isoflavon juga berpotensi sebagai antiinflamasi, dan mencegah plak aterosklerosis.⁽¹⁰⁾ Produk fermentasi kedelai terdapat isoflavon bebas (aglikon) dalam jumlah yang melimpah. Aglikon merupakan antioksidan yang dapat melindungi sel-sel dari oksidasi atau memotong rantai peroksida.

Selain itu, dilakukan penambahan karagenan untuk pembentukan tekstur pada yoghurt maupun soyghurt. Karagenan biasa digunakan sebagai pembentuk gel, pengental dan bahan penstabil. Selain itu karagenan mempunyai sifat anti kolesterol, anti immunomodulator, anti inflamasi pada usus⁽¹⁶⁾

Malondialdehyde (MDA) merupakan salah satu senyawa yang dapat menggambarkan aktivitas radikal bebas di dalam sel sehingga dijadikan sebagai salah satu parameter terjadinya stres oksidatif. Penelitian mengenai pengaruh pemberian yoghurt dan soyghurt terhadap kadar gula darah puasa (GDP) dan insulin serum belum pernah dilakukan sebelumnya. Berdasarkan uraian tersebut, maka perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh yoghurt dan soyghurt sinbiotik jelly drink ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap kadar GDP, insulin serum, dan kadar MDA pada tikus *Sprague Dawley* pra sindrom metabolik.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian eksperimental dengan *pre-post test control group design*. Penelitian dilakukan di di Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran Undip dan Laboratorium Terpadu Undip. Analisis kadar GDP, trigliserida (TG) dan *high density lipoprotein* (HDL) dilakukan di Balai Laboratorium Kesehatan Semarang, sedangkan analisis hasil berupa kadar insulin serum dilaksanakan di Laboratorium Pusat Pangan dan Gizi Universitas Gajah Mada Yogyakarta.

Subjek yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus *Sprague dawley* dengan kriteria inklusi yaitu tikus jantan dengan berat badan 100-210 gram, kondisi sehat dan tidak cacat, umur 8-12 minggu, bergerak aktif, memiliki 2 kriteria dari sindrom metabolik. Kriteria

eksklusinya yaitu tikus mati saat perlakuan, mengalami perubahan perilaku (tidak mau makan, minum, dan lemas) dan penurunan berat badan hingga 10%.

Subjek diperoleh dari LPPT UNIT IV Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Besar sampel minimal dihitung menurut *World Health Organization* (WHO) yaitu 5 ekor per kelompok perlakuan.⁽¹⁷⁾ Sebanyak 15 tikus yang terdiri dari 5 tikus sehat yang menjadi kelompok kontrol (K) dan 10 tikus dengan pemberian diet tinggi lemak dan fruktose yang nantinya akan menjadi pra sindrom metabolik yang akan diintervensi dengan menggunakan yoghurt (P1) dan soyghurt (P2) masing-masing 5 tikus per kelompok. Pada penelitian ini terdapat 3 kelompok, terdiri dari: 1) kelompok kontrol (K), tikus normal tanpa perlakuan; 2) kelompok perlakuan 1 (P1), tikus pra sindrom metabolik yang diberi intervensi pemberian yoghurt sebanyak 3,4 ml/200gBB/hari; 3) kelompok perlakuan 2 (P2), tikus pra sindrom metabolik yang diberi intervensi pemberian soyghurt sebanyak 3,4 ml/200gBB/hari.

Penelitian pendahuluan berupa pembuatan yoghurt dan soyghurt kayu manis. Penelitian pendahuluan dimulai dari pembuatan ekstrak kayu manis dengan metode ekstraksi infundasi yaitu dengan perebusan pada suhu 90°C selama 15 menit menggunakan pelarut air. Setelah mendapatkan filtrat cair, maka filtrat di masukkan ke dalam alat evaporasi untuk mendapatkan ekstrak yang kental. Selanjutnya, pembuatan yoghurt dibuat dengan campuran susu yang ditambah dengan inulin 2%, stevia 2% serta gula pasir 5% yang dihomogenisasi. Campuran dipasterurisasi dengan suhu 70°C selama 30 detik. Saat suhu turun mencapai 45°C dilakukan penambahan starter sebanyak 10% pada susu serta kayu manis 4%. Kemudian campuran tersebut diinkubasi selama 18-20 jam. Penambahan karagenan juga diperlukan setelah inkubasi yaitu sebanyak 2%. Sementara untuk pembuatan soyghurt, dibuat dengan metode illinois, yaitu kedelai dibersihkan terlebih dahulu kemudian kedelai direndam dalam larutan sodium bikarbonat (NaHCO_3) 0,5% di dalam air sebanyak 240 ml selama 8 jam. Kedelai ditiriskan kemudian dimasukkan ke grinder untuk dihaluskan dan selanjutnya diambil sarinya. Sari kedelai kemudian dipasteurisasi menjadi susu dengan langkah yang sama dalam pembuatan yoghurt susu sapi. Kandungan antioksidan dengan metode *1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl* (DPPH) pada kayu manis 18,45%, yoghurt 11% dan soyghurt 6%. Jumlah BAL (Bakteri Asam Laktat) berdasarkan metode *Total Plate Count* (TPC) pada yoghurt sebanyak $5,4 \times 10^8$ CFU/ml dan soyghurt $3,8 \times 10^7$ CFU/ml.

Pada awal penelitian, tikus diaklimatisasi selama 7 hari. Subjek dipelihara di kandang individual dan diberi pakan standar dan air minum *ad libitum*. Setiap 100 gram pakan standar AD-II mengandung air 12%, abu 7%, protein kasar 15%, lemak kasar 3-7%, karbohidrat

51%, serat kasar 6%, kalsium 0,9-11%, phosphor 0,6-0,9%, antibiotika serta *coccidiostat*. Data asupan berat pakan tikus dicatat setiap hari dan penimbangan berat badan dilakukan 3 hari sekali. Pemberian pakan tinggi lemak berupa minyak babi 2 ml/200g BB tikus/hari dan kuning telur puyuh 1 ml/200g BB tikus/hari, serta ditambah pakan tinggi fruktosa murni sebanyak 1 ml/200g BB/hari yang kemudian dihomogenisasi dan diberikan melalui sonde selama 4 minggu untuk mencapai tikus pra sindrom metabolik pada kelompok P1 dan P2.⁽¹⁸⁾ Selanjutnya tikus dipuaskan 8-10 jam dan dilakukan pengambilan darah tikus sebanyak 2 ml melalui *plexus retroorbitalis* untuk memastikan kondisi pre sindrom metabolik sekaligus pemeriksaan darah sebelum diberikan intervensi. Kadar glukosa darah diukur menggunakan metode GOD-PAP, kadar trigliserida menggunakan metode *glycerol phosphatase oxidase-phenol amino phenazone* (GPOP-PAP), kolesterol HDL dan kolesterol total menggunakan metode *cholesterol oxidase - phenol aminophenazone* (CHOD-PAP). Tikus pada kelompok perlakuan dianggap meemiliki Kriteria pra sindrom metabolik dicapai jika memiliki 2 dari 3 kriteria berupa kadar HDL (<35 mg/dl), GDP (>110 mg/dl), trigliserida (>114 mg/dl).⁽¹⁹⁾

Intervensi yang diberikan pada kelompok P1 dan P2 berupa pemberian yoghurt dan soyghurt. Dosis pemberian yoghurt dan soyghurt didasarkan pada dosis penelitian sebelumnya, yaitu dosis efektif yoghurt dalam menurunkan beberapa kriteria pada pasien sindrom metabolik sebesar 125 ml/hari selama 4 minggu.⁽²⁰⁾ Perhitungan dosis menggunakan perbandingan *allometric scaling* dengan membandingkan dosis pada manusia dan tikus, sehingga didapatkan dosis pemberian 3,4g/200gBB tikus/hari selama 4 minggu. Tikus dipuaskan 8-10 jam dan darah tikus diambil untuk diukur kadar GDP dengan metode GOD-PAP, insulin serum dan kadar MDA dengan metode ELISA pada semua kelompok.

Data yang didapat kemudian diolah dan dianalisis secara statistik. Data tersebut diuji normalitasnya dengan uji *Saphiro wilks* karena jumlah subjek <30. Jika distribusi data normal, maka untuk mengetahui hubungan perbedaan sebelum dan setelah perlakuan menggunakan uji statistik dengan *Paired T-test* dan uji *wilcoxon* jika data tidak berdistribusi normal. Perbedaan pengaruh keempat kelompok dianalisis menggunakan uji statistik parametrik ANOVA dan dilanjutkan uji *Post Hoc* LSD jika data berdistribusi normal. Apabila didapatkan distribusi data yang tidak normal, dilakukan uji statistik non parametrik *Kruskal-Wallis* dan *Mann-Whitney*. Seluruh pelaksanaan penelitian ini telah memperoleh persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro No.87/EC/H/FK-RSDK/XII/2017.

HASIL

Kondisi Tikus Pra Sindrom Metabolik Setelah Pemberian Pakan Tinggi Lemak dan Fruktosa

Pengondisian tikus pra sindrom setelah pemberian pakan tinggi lemak dan fruktosa (Tabel 1) menunjukkan bahwa tikus mengalami hiperglikemia dan hipertrigliserida, dengan kadar rata HDL yang normal.

Berat Badan Tikus

Tabel 2 menunjukkan peningkatan berat badan tikus secara sigfinikan pada semua kelompok kecuali P1 ($p>0,05$) pada masa aklimatisasi, pengondisian pra sindrom dan intervensi. Tidak terdapat perbedaan berat badan yang signifikan antar kelompok pada semua fase baik aklimatisasi, pengondisian pra sindrom metabolik dan intervensi.

Konsumsi Pakan Tikus

Pada fase aklimatisasi konsumsi pakan standar setiap kelompok tidak berbeda nyata ($p>0,05$). Saat pengondisian, kelompok K memiliki konsumsi pakan

standar yang paling banyak secara signifikan dibandingkan kelompok lainnya. Kelompok P1 dan P2 mengalami penurunan konsumsi pakan standar yang signifikan. Pada fase intervensi, konsumsi pakan kelompok kontrol lebih banyak secara signifikan jika dibandingkan kelompok perlakuan. Konsumsi kelompok K cenderung tetap sejak aklimatisasi sampai inervensi, sedangkan pada P2 terjadi peningkatan yang signifikan (Tabel 3).

Kadar Gula Darah Puasa (GDP) Sebelum dan Setelah Pemberian Intervensi Yoghurt dan Soyghurt

Pada Tabel 4 menunjukkan perbedaan yang signifikan pada kadar GDP sebelum intervensi ($p<0,05$), tetapi tidak terdapat perbedaan yang signifikan kadar GDP setelah intervensi pada masing-masing kelompok ($p>0,05$). Penurunan kadar GDP terdapat pada kelompok intervensi P1 (-4,061%) dan P2 (-11,59%) namun tidak signifikan, sedangkan kelompok K mengalami peningkatan (44,49%) secara signifikan.

Tabel 1. Kondisi Tikus Pra Sindrom Metabolik

Kelompok	Rerata ± SD		
	Kadar GDP	Kadar TG	Kadar HDL
K	83,34±16,86 ^b	78,00±18,53	44,00±6,25
P1	131,96±32,32 ^{a*}	115,20±49,44 [*]	38,80±10,94
P2	143,88±38,13 ^{a*}	115,06±25,49 [*]	36,80±9,26
<i>p</i>	0,024 ^{1**}	0,182 ¹	0,452 ¹

*memenuhi kriteria pra sindrom metabolik (hiperglikemia, hipertrigliserida), ¹Uji *One way* Anova, ^{a,b} Notasi yang berbeda menunjukkan perbedaan yang bermakna pada uji lanjut Post Hoc LSD, **signifikan ($p<0,05$)

Tabel 2. Berat Badan Tikus

Kelompok	Rerata ± SD (g)			<i>p1</i>	<i>p2</i>
	Aklimatisasi	Pengondisian	Intervensi		
K	183,57±34,41	223,92±25,34	251,64±15,23	0,001 ²	0,010 ²
P1	163,06±36,24	208,84±19,30	260,86±61,45	0,068 ²	0,070 ²
P2	165,44±31,91	206,80±25,48	230,65±20,02	0,001 ²	0,010 ²
<i>p</i>	0,664 ¹	0,439 ¹	0,369 ¹		

¹ uji *one way* Anova, ² uji *paired t-test*, *p1*=*p value* pengondisian, *p2*= *p value* intervensi,

Tabel 3. Konsumsi Pakan Tikus

Kelompok	Rerata ± SD (g)			<i>p1</i>	<i>p2</i>
	Aklimatisasi	Pengondisian	Intervensi		
K	16,62±2,50	15,94±0,84 ^a	15,61±1,62 ^a	0,486 ²	0,730 ²
P1	15,31±2,38	11,59±0,86 ^b	12,10±0,70 ^b	0,035 ²	0,111 ²
P2	15,39±2,30	11,57±0,91 ^b	13,09±0,73 ^b	0,008 ²	0,009 ²
<i>p</i>	0,262 ¹	0,00 ¹	0,002 ¹		

p1=*p value* pengondisian, *p2*= *p value* intervensi, ¹ uji *one way* Anova, ² uji *paired t-test* ; ^{a,b}) Notasi yang berbeda menunjukkan perbedaan yang bermakna pada uji lanjut Post Hoc LSD

Tabel 4. Kadar GDP Tikus Sebelum dan Setelah Intervensi

Kelompok	Rerata±SD (mg/ml)		ΔRerata±SD (mg/dL)	% Δ Rerata	<i>p value</i>
	Sebelum	Sesudah			
K	83,34±16,86 ^b	120,42±10,88	37,08±1,73 ^b	44,49	0,009 ^{2**}
P1	131,96±34,32 ^a	126,6±8,73	-5,36±4,19 ^a	-4,061	0,789 ²
P2	143,88±38,13 ^a	127,2±16,27	-16,68±4,18 ^a	-11,59	0,423 ²
<i>p</i>	0,023 ^{1**}	0,638 ¹	0,039 ¹		

¹ Uji *One Way* Anova, ² Uji *Paired t-test*, ^{a,b}) notasi berbeda menunjukkan perbedaan yang bermakna pada uji lanjut LSD, ** signifikan ($p<0,05$)

Kadar Insulin Serum Setelah Pemberian Intervensi Yoghurt dan Soyghurt

Kadar insulin setelah intervensi menunjukkan adanya perbedaan yang nyata antar kelompok ($p < 0,05$) pada Tabel 5. Kadar insulin kelompok P2 (0,46 ng/ml) lebih tinggi secara signifikan dibanding P1 (0,318 ng/ml), tetapi keduanya tidak berbeda dengan K (0,384 ng/ml).

Kadar MDA Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Tabel 6 menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara kadar MDA sebelum dan sesudah intervensi pada masing-masing kelompok ($p > 0,05$). Jika

dibandingkan pada kelompok yang diberikan perlakuan, penurunan kadar MDA P1 (19,17%) lebih besar dibandingkan P2 (15,44%).

Tabel 5. Kadar Insulin Setelah Intervensi

Kelompok	Rerata±SD (ng/ml)	p
K	0,384±0,042 ^{ab}	
P1	0,318±0,63 ^b	0,035 ¹
P2	0,460±0,66 ^a	

¹Uji One Way Anova, ^{ab}) notasi berbeda menunjukkan perbedaan yang bermakna pada uji lanjut LSD, ** signifikan ($p < 0,05$)

Tabel 6. Kadar MDA Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Kelompok	N	Rerata±SD (µg/ml)		Penurunan	% Penurunan	p
		Sebelum	Sesudah			
K	4	69,46±16,85	52,49±16,26	17,0	24,43	0,194 ²
P1	5	56,42±19,27	45,82±10,93	10,6	19,17	0,464 ²
P2	5	57,00±4,9	48,20±23,23	8,8	15,44	0,465 ³
p		0,241 ¹	0,833 ¹	0,540 ¹		

¹ Uji one way Anova, ² Uji Paired t-test, ³Uji Wilcoxon

PEMBAHASAN

Pengkondisian tikus pra sindrom setelah pemberian pakan tinggi lemak (kuning telur puyuh dan minyak babi) serta ditambah fruktosa menunjukkan bahwa tikus mengalami 2 dari 3 kriteria sindrom metabolik yaitu hiperglikemia ($GDP > 110$ mg/dl) dan hipertrigliserida ($TG > 114$ mg/dl), dengan kadar rerata HDL yang normal ($HDL > 35$ mg/dl) pada kelompok yang diberikan pakan tinggi lemak dan tinggi fruktosa. Asupan kalori yang berasal dari lemak dan fruktosa akan menyebabkan timbunan lemak yang berlebih pada jaringan adiposa. Asupan lemak yang berlebihan dari makanan akan menyebabkan peningkatan aktivitas lipogenesis dan peningkatan produksi asam lemak bebas sehingga terjadi mobilisasi asam lemak bebas dari jaringan lemak menuju ke hati dan berikatan dengan gliserol membentuk trigliserida. Pembentukan trigliserida yang berlebihan dapat menurunkan sensitivitas insulin dan resistensi insulin hepatic atau intoleransi glukosa. Penurunan sensitivitas insulin mengganggu penggunaan dan penyimpanan karbohidrat sehingga akan meningkatkan kadar gula darah dan merangsang peningkatan sekresi insulin. Pemberian diet tinggi lemak juga dapat menyebabkan kadar LDL dan kolesterol di sirkulasi meningkat sehingga memicu pengeluaran HDL dari hati untuk mengangkut kolesterol di sirkulasi (*reverse cholesterol transport*). HDL ini diesterifikasi menjadi ester kolesterol yang dapat langsung dibawa ke hati untuk langsung diekskresi atau ditukar dengan trigliserida dari VLDL dan kilomikron. Ketika ester kolesterol berlebih, HDL yang kaya akan trigliserida (HDL densitas rendah) dipecah oleh lipase hepatic sehingga menurunkan kadar HDL yang bersirkulasi.^(18,21,22)

Diet tinggi fruktosa menyebabkan stimulasi lipogenesis secara cepat dan akumulasi trigliserida yang berpengaruh terhadap tingginya produksi ROS. Hal tersebut disebabkan karena jalur glikolisis yang pada akhirnya memproduksi glukosa, glikogen, laktat, piruvat dan *glycerol* dan *acyl-glycerol*. Berlebihnya asam lemak bebas atau *Free Fatty Acids* (FFAs) memicu tingginya oksidasi FFA dan asetil ko-enzim A (CoA) pada siklus TCA yang menghasilkan donor elektron NADH dan $FADH_2$ sebagai hasil dari oksidasi glukosa. Hal tersebut memicu aktifnya NADPH oxidase yang menyebabkan berlebihnya produksi ROS, sehingga dapat meningkatkan kadar MDA.⁽²³⁾

Hasil penelitian menunjukkan terdapat peningkatan berat badan secara signifikan untuk semua kelompok pada masa aklimatisasi, pengkondisian pra sindrom metabolik dan intervensi kecuali kelompok P1 yang mengalami peningkatan namun tidak signifikan. Tidak terdapat perbedaan berat badan signifikan antar kelompok pada semua fase baik aklimatisasi, pengkondisian pra sindrom dan intervensi. Peningkatan berat badan disebabkan konsumsi pakan sebelum intervensi dan variasi perlakuan yang berpengaruh terhadap besarnya asupan energi yang kemudian akan diubah sebagai lemak dan berimplikasi terhadap penambahan berat badan hewan coba.⁽²⁴⁾ Peningkatan berat badan yang tidak signifikan pada P1 berkaitan dengan berat badan awal, jumlah rerata pakan yang dikonsumsi dan intervensi yang diberikan.

Asupan pakan standar setiap kelompok pada fase aklimatisasi tidak berbeda nyata. Saat pengkondisian terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok, kelompok K memiliki asupan pakan standar yang paling tinggi dibandingkan kelompok lainnya. Kelompok P1 dan P2 mengalami penurunan yang signifikan. Hal ini

disebabkan karena kelompok P1 dan P2 diberi sonde pakan tinggi lemak dan fruktosa sedangkan kapasitas lambung tikus terbatas yaitu 3,4 ml. ⁽²⁵⁾

Pada fase intervensi, terdapat perbedaan yang signifikan asupan pakan standar antar kelompok. Kelompok kontrol memiliki asupan pakan standar yang lebih tinggi dibandingkan kelompok perlakuan. Kelompok K asupannya cenderung tetap sejak aklimatisasi. Kelompok perlakuan P1 terjadi peningkatan namun tidak signifikan dan P2 terjadi peningkatan yang signifikan. Hal ini disebabkan karena pemberian yoghurt pada P1 dan *soyghurt* pada P2, sehingga kapasitas lambung tikus berkurang untuk mengkonsumsi pakan standar. Peningkatan asupan pada fase intervensi dibandingkan fase pengkondisian pada kelompok P1 dan P2 disebabkan efek diet tinggi lemak pada fase pengkondisian yang menyebabkan penurunan kadar hormon leptin, sehingga nafsu makan meningkat pada fase intervensi. ⁽²⁶⁾ Pada kelompok P1 dan P2 asupan pakan standarnya lebih rendah dibanding pada masa aklimatisasi karena masih dalam tahap adaptasi, sedangkan pada masa intervensi asupan pakan standar P1 dan P2 lebih rendah dibandingkan kelompok lain karena kapasitas lambung terbatas disebabkan pemberian yoghurt untuk P1 dan *soyghurt* untuk P2.

Penurunan GDP pada kelompok perlakuan tidak signifikan dimungkinkan karena kurang lamanya masa intervensi sehingga yogurt dan soygurt belum mampu menurunkan GDP secara signifikan. Buktinya pada perlakuan P1 dan P2 terjadi penurunan GDP walaupun tidak signifikan. Penurunan kadar GDP tertinggi terdapat pada kelompok P2 (-11,59%) dengan perlakuan *soyghurt* dibandingkan kelompok P1. Hal ini disebabkan karena *soyghurt* mengandung isoflavon yang tinggi berasal dari kedelai. Isoflavon merupakan fitoestrogen di dalam kedelai yang dapat berperan sebagai estrogen yang berikatan dengan reseptor estrogen di sel β pankreas dan menyebabkan pelepasan insulin. Isoflavon berupa *genistein* dan *daidzein* menghambat absorpsi glukosa ke dalam lumen usus halus sehingga menurunkan hiperglikemia.

Kandungan polisakarida pada kedelai mampu menekan kadar glukosa dan trigliserida postprandial, serta menurunkan rasio insulin-glukosa postprandial akibat kandungan protein arginin dan glisin yang terlibat dalam sekresi insulin dan glukagon dari pankreas. Polisakarida pada kedelai mampu mengendalikan kadar gula darah yang berlebihan dalam tubuh. Kandungan *Polyunsaturated Fatty Acids* (PUFAs) yang cukup tinggi terutama *alfa linolenic acid* (n-3) dapat menurunkan resistensi insulin dan gangguan toleransi glukosa pada DM tipe 2. *Alfa linolenic acid* (n-3) merupakan ligan untuk *peroxisome proliferator activated receptor* (PPAR), yang meregulasi ekspresi gen yang terlibat dalam homeostasis glukosa dengan meningkatkan

ekspresi gen yang mengkode *Glucose Transporter-4* (GLUT4). ⁽²⁷⁾

Peningkatan kadar GDP pada kelompok K (44,49%) yang signifikan dibandingkan kelompok lain, disebabkan karena beberapa faktor, diantaranya asupan pakan standar kelompok K lebih banyak dibandingkan kelompok lainnya. Pakan standar AD-II mengandung karbohidrat yang cukup tinggi yaitu 51%, dan serat yang rendah yaitu 6% setiap 100 gramnya. Jumlah karbohidrat yang dikonsumsi dari makanan mempengaruhi kadar glukosa darah dan sekresi insulin. Karbohidrat akan dipecah dan diserap dalam bentuk monosakarida, terutama glukosa. Penyerapan glukosa menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah dan sekresi insulin. Hal ini juga sesuai dengan penelitian sebelumnya yang melihat hubungan konsumsi karbohidrat dan serat terhadap kadar glukosa darah. ⁽²⁸⁾

Kadar insulin *post-test* pada penelitian ini, tidak memiliki perbedaan yang bermakna antar kelompok. Pada penelitian ini kadar insulin masing-masing kelompok normal yaitu antara 0,3-1,4 ng/ml. Hormon insulin berkaitan dengan kadar HDL di dalam tubuh karena HDL yang tinggi akan menstimulasi sekresi insulin serta menghambat apoptosis sel- β pankreas. Penelitian ini menunjukkan bahwa kadar HDL pada masing-masing kelompok dalam rentang normal (HDL>35 sehingga sel- β pankreas masih berfungsi dengan baik dalam memproduksi hormon insulin). ⁽²⁹⁾

Kelompok P1 dengan pemberian yoghurt yang mengandung protein susu seperti whey memiliki insulintropik dengan kadar indeks glikemik yang rendah, sedangkan pada kelompok P2 dengan pemberian *soyghurt*, memiliki kandungan protein dan asam amino esensial berupa arginin dan glisin yang mampu menjaga keseimbangan hormon insulin dan menurunkan insulin darah yang diikuti penurunan sintesis kolesterol. ^(27,30) Pemberian kayu manis pada kelompok perlakuan P1 dan P2 memiliki kandungan antioksidan seperti polifenol dapat mempengaruhi fungsi glukosa dan insulin di dalam tubuh dengan cara meningkatkan protein reseptor insulin pada sel, sehingga meningkatkan sensitivitas insulin dan menurunkan kadar glukosa darah mendekati normal. ^(31,32) Yoghurt dan *soyghurt* yang memiliki serat pangan dan kaya antioksidan memberikan pengaruh pada insulin dengan menurunkan resistensinya yaitu menangkap radikal bebas dan mengurangi peradangan sehingga ekspresi GLUT-4 meningkat yang pada akhirnya menurunkan kadar glukosa darah.

Kadar MDA plasma tikus sebelum dan setelah intervensi tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Berdasarkan uji antar kelompok, juga tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar MDA, meskipun terdapat penurunan. Tidak signifikannya perbedaan kadar MDA antar kelompok kemungkinan disebabkan karena berat badan yang juga tidak berbeda signifikan. Penelitian ini menunjukkan bahwa rerata kadar MDA

setelah perlakuan pada kelompok P1 dan P2 lebih rendah dari pada K. Pada fase pengkondisian, kadar MDA pada kelompok K cenderung tinggi. Hal ini disebabkan karena kemungkinan adanya peradangan pada saat pengambilan darah awal sehingga meningkatkan radikal bebas. Saat fase intervensi kondisi tikus tersebut mulai membaik sehingga dapat mengembalikan pertahanan tubuhnya dan masih memiliki pertahanan antioksidan endogen yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok tikus pra sindrom metabolik. Selain itu, pemberian pakan standar juga berperan dalam penurunan kadar trigliserida sehingga berpengaruh terhadap penurunan kadar MDA.

Kelompok perlakuan terjadi penurunan tertinggi pada kelompok P1 yaitu sebesar 19,17%, dan pada kelompok P2 sebesar 15,44%. Adanya penurunan pada kadar MDA dengan yoghurt dan *soyghurt* kayu manis tidak memberikan pengaruh yang signifikan. Kemungkinan yang terjadi adalah karena tidak optimalnya antioksidan dari susu, baik susu sapi maupun kedelai. Hal ini berkaitan dengan proses glikasi antara gugus karbon gula reduksi dengan gugus asam amino bebas pada protein susu dalam reaksi maillard sehingga dapat membentuk berat molekul protein yang lebih besar.⁽³³⁾ Selain itu, juga sejalan dengan penelitian lain yang mengungkapkan bahwa pemberian ekstrak kayu manis dengan etanol belum mampu menurunkan kadar MDA jaringan ginjal pada tikus wistar hiperglikemi.⁽³⁴⁾

Penyebab lebih tingginya perubahan penurunan pada yoghurt dibandingkan dengan *soyghurt* antara lain karena kandungan protein susu sapi, terutama kasein dan whey yang mengandung asam amino esensial serta sumber peptida bioaktif yang sangat vital.⁽³⁵⁾ Kandungan protein susu sapi lebih tinggi dibandingkan dengan susu kedelai. Selain kasein dan whey pada protein susu, juga terdapat kandungan antioksidan dan bakteri asam laktat. Protein whey pada susu merupakan 18-20% dari total protein dalam susu, terdiri dari α -Lactalbumin (α -La) 20%, β -Lactoglobulin (β -Lg) 50%, bovine serum albumin (BSA) 10%, imunoglobulin (Ig) 10% dan lactoferrin (Lf) 2%.⁽³⁶⁾

Komponen whey terlibat dalam peningkatan sistem imun, antioksidan, anti hipertensi, anti tumor, hipolipidemik, anti viral, anti bakteri dan agen pengkelat. Mekanisme utama protein whey adalah mengkonversi asam amino intraseluler sistein menjadi glutation, glutation berperan sebagai antioksidan intraseluler. Selain whey protein, kasein juga merupakan antioksidan yang ada dalam susu. Fraksi kasein utama (α , β and κ) memiliki kandungan fosfat yang berbeda dengan kasein pada susu lain. Fosfat ini dapat memberikan efek antioksidan pada molekul kasein. Kasein juga mampu menghambat peroksidasi Fe oleh asam arakidonat.⁽³⁷⁾

Protein pada susu sapi merupakan sumber peptida bioaktif. Fermentasi susu dengan bakteri asam laktat meningkatkan peptida bioaktif dan asam amino bebas dengan beberapa aktivitas biologis seperti

penghambatan ACE, aktivitas imun, dan antioksidan. Antioksidan dalam susu memiliki kontribusi besar dalam menghambat radikal bebas. BAL yang digunakan dalam pembuatan yoghurt mampu menghidrolisis kasein menjadi molekul protein yang lebih kecil (peptida) dan dapat mengaktifkan fungsi protein.^(38,39)

Pada penelitian ini, *soyghurt* kayu manis memberikan efek penurunan MDA yang lebih rendah dibandingkan dengan yoghurt kayu manis. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa kandungan protein pada susu kedelai lebih rendah dibandingkan dengan susu sapi. Hal tersebut berpengaruh terhadap asam amino yang dihasilkan dari susu. Kedelai juga mengandung antitripsin dan hemaglutinin/lectin yang berpengaruh terhadap kurangnya tingkat penyerapan protein. Suatu penelitian menunjukkan bahwa lectin dapat bergabung dengan reseptor spesifik (*polyose*) pada permukaan sel epitel pada dinding usus halus, menghancurkan struktur mukosa pertahanan (*brush border*) usus halus dan mengganggu fungsi enzim yang ada pada mukosa pertahanan sehingga menurunkan keefektifan penyerapan protein.⁽³⁰⁾ Selain itu, aktivitas antioksidan pada *soyghurt* diketahui lebih rendah dibandingkan yoghurt pada uji pendahuluan dengan metode DPPH yaitu 6% pada *soyghurt* dan 11% yoghurt, sehingga berpengaruh terhadap lebih rendahnya penurunan MDA pada kelompok *soyghurt* dari pada yoghurt.

Selain itu, walaupun kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) juga sebagai salah satu sumber antioksidan tetapi dapat menurun karena proses pengolahan. Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa antioksidan yang menurun terjadi selama pengolahan dan lamanya waktu perebusan.⁽⁸⁾ Namun, pada uji bahan baku, kayu manis ternyata hanya memiliki kandungan antioksidan sebesar 18,54%.

SIMPULAN

Pemberian yoghurt dan *soyghurt* herbal kayu manis dengan dosis 3,4g/200gBB selama 4 minggu tidak memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kadar GDP, insulin serum dan MDA pada tikus *Sprague Dawley* pra sindrom ($p > 0,05$).

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah mendanai penelitian ini melalui hibah Riset Penelitian dan Pengembangan (RPP).

DAFTAR PUSTAKA

1. Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014(943162).
2. Farooq W, Farwa U, Khan FR. The metabolic syndrome and inflammation role of insulin

- resistance and increased adiposity. *Oman Med J*. 2015;30(2):100–3.
3. Kim J TK, Yokoyama N, Zempo H, Kuno S. Association Physical Activity and Metabolic Syndrom in middle-aged Japanese : a cross sectional study. *BMC Public Health*. 2011;11(624):1–8.
 4. Eckel R, Khan S, Ferrannini E, Goldfine G, Nathan D, Schwartz M. Obesity and Type 2 Diabetes : What Can Be Unified and What Needs to be Individualized. *Am Diabetes Assoc*. 2011;34(6):1424–30.
 5. Afrianti R, Mukhtar MH, Baksir A. Uji Aktivitas Antidiabetes Tipe II Ekstrak Etanol Sisa Penyulingan Kulit Batang Kayu Manis dengan Induksi Lemak terhadap Mencit Putih Jantan. *Sci - J Farm dan Kesehat*. 2015;4(2):51–4.
 6. Rajendiran D, Packirisamy S, Gunasekaran K. A review on role of antioxidants in diabetes. *Asian J Pharm Clin Res*. 2018;11(2):48–53.
 7. Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. *Saudi Pharm J [Internet]*. 2016;24(5):547–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.013>
 8. Anderson RA, Benaraba R, Ziegenfuss TN, Hininger I, Roussel A-M. Antioxidant Effects of a Cinnamon Extract in People with Impaired Fasting Glucose That Are Overweight or Obese. *J Am Coll Nutr*. 2009;28(1):16–21.
 9. Qin B, Panickar KS, Anderson RA. Cinnamon: Potential role in the prevention of insulin resistance, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(3):685–93.
 10. Adams MR, Golden DL, Williams JK, Franke AA, Register TC, Kaplan JR. Soy Protein Containing Isoflavones Reduces the Size of Atherosclerotic Plaques without Affecting Coronary Artery Reactivity in Adult Male Monkeys. *J Nutr*. 2018;135(12):2852–6.
 11. Zhu AR, Liu H, Liu C, Wang L. Cinnamaldehyde in diabetes : A review of pharmacology , pharmacokinetics and safety. *Pharmacol Res [Internet]*. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2017.05.019>
 12. Kim J. Dairy food consumption is inversely associated with the risk of the metabolic syndrome in Korean adults. *J Hum Nutr Diet*. 2013;26(SUPPL.1):171–9.
 13. Ejtahed HS, Sc M, D JMP, D AHP, D MNM, Ph D, et al. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. 2012;28:539–43.
 14. Barendolts E, Smith ED, Reutrakul S, Tonucci L, Anothaisintawee T. The Effect of Probiotic Yogurt on Glycemic Control in Type 2 Diabetes or Obesity : A Meta-Analysis of Nine Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2019;11(671):1–18.
 15. Shaghghi M, Pourahmad R, Adeli HRM. Synbiotic yogurt production by using prebiotic compounds and probiotic lactobacilli. *Int Res J Appl Basic Sci*. 2013;5(7):839–46.
 16. Necas J, Bartosikova L. Carrageenan: A review. *Vet Med (Praha)*. 2013;58(4):187–205.
 17. General Guidelines for Metodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine. Geneva : WHO: World Health Organization (WHO); 2001. 1–71 p.
 18. Wong SK, Chin K-Y, Suhaimi2 FH, Fairus A, Ima-Nirwana S. Animal models of metabolic syndrome: a review. *Nutr Metab*. 2016;13(65):1–12.
 19. Wahyudi T, Widyastuti SK, Suarsana IN. Profil Lipoprotein Plasma Tikus dalam Kondisi Hiperglikemia. *Indones Med Veterinus*. 2015;4(2):116–21.
 20. Kaminskas A, Abaravičius JA, Liutkevičius A, Jablonskienė V, Valiūnienė J. Quality of Yoghurt Enriched by Inulin and Its Influence on Human Metabolic Syndrome. *Vet Ir Zootech (Vet Med Zoot)*. 2013;
 21. Dissard R, Klein J, Caubet C, Breuil B, Siwy J, Hoffman J, et al. Long Term Metabolic Syndrome Induced by a High Fat High Fructose Diet Leads to Minimal Renal Injury in C57BL / 6 Mice. 2013;8(10):1–14.
 22. Ye J. MEchanisms of Insulin Resistance in Obesity. *Front Med*. 2014;7(1):14–24.
 23. Yepes-Calderón M, Sotomayor C, Gomes-Neto A, Gans R, Berger S, Rimbach G, et al. Plasma Malondialdehyde and Risk of New-Onset Diabetes after Transplantation in Renal Transplant Recipients: A Prospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2019;8(4):453.
 24. Soesanto E, Ariyadi T. Pengaruh Pemberian Ekstrak Rebung Bambu Apus Terhadap Proporsi Kenaikan Berat Badan Tikus Putih (*Rattus norvegicus* strain wistar) Jantan. In: *Prosiding Seminar Nasional& Internasional*. Semarang: Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat Universitas Muhammadiyah Semarang; 2014. p. 1–6.
 25. Hatton GB, Yadav V, Basit AW, Merchant HA. Animal Farm: Considerations in Animal Gastrointestinal Physiology and Relevance to Drug Delivery in Humans. *J Pharm Sci [Internet]*. 2015;104(9):2747–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jps.24365>
 26. Izadi V, Saraf-bank S, Azadbakht L. Dietary intakes and leptin concentrations Abstract Review Article Introduction Leptin , a 16 kDa protein , is a peptide contained 146 amino-acids that are discovered in 1994 . Leptin is mostly secreted from adipose tissue , and it has a critical role on r. ARYA *Atheroscler*. 2014;10(5):266–72.

27. Liu Z, Chen Y, Ho SC, Ho YP, Woo J. Effects of soy protein and isoflavones on glycemic control and insulin sensitivity: a 6-mo double-blind, randomized, placebo-controlled trial in postmenopausal Chinese women with prediabetes or untreated. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:1394–401.
28. Jung C, Choi KM. Impact of High-Carbohydrate Diet on Metabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes. *Nutrients.* 2017;9(322):1–21.
29. Zheng T, Gao Y, Tian H. Relationship between blood lipid profiles and pancreatic islet β cell function in Chinese men and women with normal glucose tolerance: A cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2012;12(634):1–9.
30. Gu C, Pan H, Sun Z, Qin G. Effect of soybean variety on anti-nutritional factors content, and growth performance and nutrients metabolism in rat. *Int J Mol Sci.* 2010;11(3):1048–56.
31. Sartorius T, Peter A, Schulz N, Drescher A, Bergheim I, Weigert C. Cinnamon Extract Improves Insulin Sensitivity in the Brain and Lowers Liver Fat in Mouse Models of Obesity. *PLoS One.* 2014;9(3):1–12.
32. Li J-E, Futawaka K, Yamamoto H, Kasahara M, Tagami T, Liu T-H, et al. Cinnamaldehyde Contributes to Insulin Sensitivity by Activating PPAR α , PPAR γ , and RXR. *Am J Chin Med.* 2015;43(5):1–14.
33. Diftis, Kiosseoglou. Stability against heat-induced aggregation of emulsions prepared with a dry-heated soy protein isolate-dextran mixture. *J Food Hydrocoll.* 2006;20(6):787–92.
34. Muqsita V, Sakinah EN, Santosa A. Efek Ekstrak Etanol Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap Kadar MDA Ginjal pada Tikus Wistar Hiperglikemi. *e-Jurnal Pustaka Kesehat.* 2015;3(2):235–8.
35. Cozma A, Andrei S, Miere D, Filip L, Loghin F. Proteins Profile in Milk from Three Species of Ruminants. *Not Sci Biol.* 2018;3(1):26.
36. Jovanovic S, Barac M, Macej O, Vucic T, Lacnjevac C. SDS-PAGE analysis of soluble proteins in reconstituted milk exposed to different heat treatments. *Sensors.* 2007;7(3):371–83.
37. Corrochano AR, Buckin V, Kelly PM, Giblin L. Invited review: Whey proteins as antioxidants and promoters of cellular antioxidant pathways. *J Dairy Sci [Internet].* 2018;101(6):4747–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2017-13618>
38. Park YW, Nam MS. Bioactive Peptides in Milk and Dairy Products: A Review Functionalities of Bioactive Peptides. *Korean J Food Sci An.* 2015;35(6):831–40.
39. Mohanty DP, Mohapatra S. Milk derived bioactive peptides and their impact on human health – A review. *Saudi J Biol Sci [Internet].* 2016;23(5):577–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sjbs.2015.06.005>