

PENGARUH MINUMAN DIPERKAYA CINNULIN TERHADAP MDA DAN SENYAWA INFLAMASI PLASMA PENDERITA DMT2

[Effect of Cinnulin Enriched Drink on Plasma MDA and Inflammation Marker in T2DM Patients]

Nawasari Indah Putri S.^{1,2)*}, Endang Prangdimurti^{1,3)}, dan Fransiska R. Zakaria^{1,3)}

¹⁾ Program Studi Ilmu Pangan, Sekolah Pasca Sarjana, Institut Pertanian Bogor, Bogor

²⁾ Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Tanjungkarang, Lampung

³⁾ Departemen Ilmu dan Teknologi Pangan, Fakultas Teknologi Pertanian, Institut Pertanian Bogor, Bogor

Diterima 25 Maret 2016 / Dietujui 27 Juni 2016

ABSTRACT

Cinnamon has been used as a traditional treatment for thousands of years. Aqueous cinnamon extract namely cinnulin is known to have positive effects on type-2 diabetes mellitus (T2DM). We aimed to study the effect of cinnulin enriched drink rich in polyphenols on plasma malondialdehyde (MDA), interleukin-6 (IL-6) and cyclooxygenase-2 (COX-2) in T2DM patients. 255 mg of cinnulin was mixed with tea extract into a 2.5 gram of instant drink with aluminium foil as the packaging material. A single blind study were performed on 33 respondents with T2DM from Dramaga District. Respondents were divided into three groups, i.e. group given cinnulin enriched drink (1), instant tea drink (2), and none of the products (control) (3). Group 1 and 2 were assigned to drink two sachetsof the products a day for 5 weeks. The MDA content of all groups remain unchanged after treatment although slightly increased (Wilcoxon, $P>0.050$) and no differences between groups was observed ($P>0.050$) suggesting that high phenolic content in the product cause a reverse effect. Both inflammation marker (IL-6 and COX-2) decreased significantly for groups given cinnulin enriched drink and instant tea, whereas there is a significant increase for IL-6 and a significant decrease for COX-2 in control group. These results conclude that cinnulin enriched drink can be used as an antiinflammation drink for T2DM.

Keywords: cinnamon, cinnulin, inflammation, MDA, Type 2 DM

ABSTRAK

Kayu manis sudah digunakan sebagai obat tradisional sejak ribuan tahun yang lalu. Senyawa larut air kayu manis yang dikenal sebagai *cinnulin* diketahui memiliki pengaruh yang positif bagi penderita diabetes melitus tipe-2 (DMT2). Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh minuman yang diperkaya *cinnulin* terhadap perubahan MDA, IL-6, dan COX-2 plasma pada penderita DMT2. 255 mg *cinnulin* dicampur dengan ekstrak teh menjadi minuman instan dengan berat 2,5 g dan dikemas dalam aluminium foil. Penelitian dilakukan dengan metode *single blind study* terhadap 33 responden yang menderita DMT2 dari kecamatan Dramaga. Responden dibagi dalam tiga grup perlakuan yaitu grup minuman *cinnulin* (1), grup teh instan (2), dan grup kontrol tanpa pemberian produk (3). Grup 1 dan 2 diminta untuk mengonsumsi produk minuman yang diberikan sebanyak 2 bungkus per hari selama 5 minggu. Kadar MDA plasma ketiga grup setelah perlakuan tidak mengalami perbaikan (uji Wilcoxon, $P>0,050$) dan antar grup perlakuan pun tidak berbeda nyata ($P>0,050$). Hal ini diduga sebagai akibat tingginya senyawa polifenol pada produk minuman. Kedua senyawa penanda inflamasi (IL-6 dan COX-2) menurun secara nyata pada grup minuman *cinnulin* dan minuman teh instan sedangkan pada grup kontrol justru mengalami peningkatan IL-6 dan penurunan COX-2 secara nyata. Hasil ini menunjukkan bahwa minuman yang diperkaya *cinnulin* dan minuman instan teh dapat digunakan sebagai minuman antiinflamasi bagi penderita DMT2.

Kata kunci: *cinnulin*, DM Tipe 2, inflamasi, kayu manis, MDA

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau

kedua-duanya dan terbagi menjadi diabetes tipe 1, tipe 2, maupun gestasional (Perkeni, 2015). Penderita penyakit ini terus mengalami peningkatan setiap tahun. Menurut International Diabetes Federation (IDF) penderita diabetes melitus dunia usia 20–79 tahun mencapai 415 juta jiwa atau 8,8% dari total populasi dimana sebanyak 75% tinggal di negara

*Penulis Korespondensi:
E-mail: nawasariindah@gmail.com

berkembang. Dari banyaknya kasus diabetes melitus, 87–97% masuk ke dalam kategori diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Indonesia sendiri menempati peringkat ketujuh negara penderita DM tertinggi di dunia dengan jumlah sekitar 10,0 juta jiwa (IDF, 2015).

Kondisi stres oksidatif dapat menyebabkan DMT2 karena memicu resistensi insulin pada jaringan perifer dan merusak sekresi insulin dari sel beta pankreas. Stres oksidatif dapat menyebabkan autooksidasi glukosa, aktivasi jalur metabolisme poliol, jalur heksosamin, pembentukan diasil gliserol, aktivasi protein kinase C, dan pembentukan *Advanced Glycation Endproducts* (AGE) yang selanjutnya dapat memperparah penyakit DMT2 (Lazo-de-la-vega-Monroy dan Fernandez-Mejia, 2013). Kondisi hiperglikemia yang berlanjut juga terlibat dalam proses pembentukan radikal bebas. Stres oksidatif dapat dihambat dengan antioksidan karena konsumsi pangan yang memiliki aktivitas antioksidan dapat menekan risiko penyakit degeneratif seperti DMT2 dan mempengaruhi kondisi stres oksidatif penderita DMT2 (Zatalia dan Sanusi, 2013). Umumnya antioksidan diperoleh dari bahan pangan nabati. Prangdimurti *et al.* (2006) menyatakan bahwa konsumsi pangan kaya akan aktivitas antioksidan membantu menurunkan kadar MDA hati dan meningkatkan aktivitas katalase organ tikus percobaan. Kayu manis dan teh merupakan pangan nabati yang juga memiliki aktivitas antioksidan.

Kayu manis dan teh sudah banyak diteliti dalam kaitannya dengan penanganan penyakit DMT2. Keduanya kaya akan senyawa antioksidan seperti polifenol. Anderson *et al.* (2004) menyatakan bahwa ekstrak larut air kayu manis (*cinnulin*) mengandung senyawa polimer polifenol yang mampu meningkatkan aktivitas insulin. Teh terutama teh hijau memiliki kandungan polifenol golongan katekin hingga mencapai 30-40% dari berat kering, sedangkan teh hitam lebih banyak mengandung polifenol golongan teafavin dan tearubigin karena pembuatannya yang melalui proses fermentasi (Grant dan Dworakowska, 2013).

Kayu manis dapat berperan dalam penanganan penyakit DMT2 melalui beberapa mekanisme, dua diantaranya adalah sebagai antiinflamasi dan antioksidan didalam tubuh. Cao *et al.* (2007, 2008) menyatakan bahwa mekanisme ekstrak polifenol kayu manis sebagai antiinflamasi adalah dengan cara meningkatkan ekspresi gen *tristetraprolin* (protein anti inflamasi) dan menurunkan ekspresi gen senyawa proinflamasi seperti *interleukin-1 β* (IL-1 β), IL-6, *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), dan *siklooksigenase-2* (COX-2). Komponen fenolik kayu manis juga dapat memerangkap *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive carbonyl species* (RCS) (Peng *et al.*, 2008), meningkatkan aktivitas *super oxide dismutase* (SOD) dan *glutathion peroxidase*

(GSH-Px) yang merupakan enzim antioksidan dalam tubuh (Li *et al.*, 2013), dan menurunkan malondialdehid (MDA) yang merupakan produk akhir proses oksidasi (Tangvarasittichai *et al.*, 2015). Polifenol teh hijau terutama epigallocatekin galat (EGCG) dapat menurunkan stres oksidatif dengan cara meningkatkan aktivitas antioksidan seperti GSH-Px dan SOD (Kao *et al.*, 2006) dan menangkap ROS (Park *et al.*, 2014). Ekstrak teh juga menurunkan kadar MDA penderita DMT2 setelah konsumsi selama 9 bulan (Spadiene *et al.*, 2014). Hasil studi kohort menyatakan bahwa konsumsi 3 cangkir teh sehari dapat menurunkan risiko penyakit DMT2 sebesar 42% (van Dierren *et al.*, 2009).

Penelitian ini berfokus pada pemberian pangan kaya antioksidan dalam bentuk minuman instan dibuat dari campuran ekstrak larut air kayu manis dan ekstrak teh *Camelia sinensis* pada penderita DMT2. Menurut Grant dan Dworakowska (2013) teh merupakan minuman kedua terbanyak yang dikonsumsi di dunia setelah air putih sehingga pemberian produk dalam bentuk minuman teh dapat diterima dengan baik dan dapat dikonsumsi harian. Pemberian minuman instan diharapkan dapat memperbaiki kondisi kesehatan penderita DMT2 terutama pada kondisi stres oksidatif dan inflamasi. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian minuman yang diperkaya *cinnulin* dan minuman instan teh *Camelia sinensis* (selanjutnya disebut minuman *cinnulin* dan minuman teh) pada penderita DMT2 dengan melihat perubahan kadar MDA, IL-6 dan COX-2 sebelum dan sesudah intervensi.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah minuman instan teh dengan komposisi ekstrak teh hijau, ekstrak teh hitam, pemanis alami sorbitol, dan perisa identik alami apel kayu manis dan minuman *cinnulin* dengan komposisi ekstrak teh hijau, ekstrak teh hitam, pemanis alami sorbitol, perisa identik alami apel kayu manis, dan ekstrak kayu manis yang setara dengan 255 mg *cinnulin*. Setiap formula dikemas dalam aluminium foil dengan berat 2,5 gram per bungkus. Bahan penelitian diperoleh dari PT. Nutrifood Indonesia.

Persiapan responden

Responden dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditetapkan. Kriteria inklusi yaitu penderita DMT2 berusia 20–75 tahun, memiliki kadar glukosa darah sewaktu >200 mg/dL, secara klinis dinyatakan dapat berpartisipasi, tidak dalam kondisi hamil, tidak mengalami luka, bersedia mengonsumsi minuman yang diberikan selama

masa intervensi, dan bersedia mengikuti program dengan menandatangani *informed consent*. Pemilihan responden bekerja sama dengan Klinik dr. Katili Bogor. Jumlah responden dihitung berdasarkan rumus uji beda (Lemeshow *et al.*, 1990) sebagai berikut :

$$n = \frac{2 s^2 (Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

dengan n= besar sampel; $Z_{1-\alpha}=1,64$ ($\alpha=0,05$); $Z_{1-\beta}=1,28$ ($1-\beta=0,90$); Roussel *et al.* (2009) $s=0,42$; perubahan MDA ($\mu\text{mol/L}$) kontrol meningkat (μ_2)= 0,10 dan perlakuan 500 mg cinnulin menurun (μ_1)= -0,50. Berdasarkan perhitungan menggunakan rumus diatas, diperoleh n sampel sebanyak 9 orang. Jika antispisipasi *dropout* 10% maka jumlah responden yang diperlukan yaitu 10 orang dan terdapat tiga grup perlakuan, maka jumlah total responden minimal adalah $10 \times 3 = 30$ orang. Penelitian mendapatkan Persetujuan Etik dari Komisi Etika Penelitian UNIKA Atma Jaya dengan nomor 615/III/LPPM-PM.10.05/07/2014.

Pelaksanaan intervensi

Kegiatan intervensi dilakukan dengan metode *single blind study*. Responden dibagi menjadi tiga grup perlakuan yaitu minuman *cinnulin*, minuman teh instan, dan kontrol. Grup *cinnulin* dan teh instan diberikan produk minuman sebanyak 2 bungkus sehari dan diminum di pagi dan sore hari selama 5 minggu. Setiap bungkus teh diseduh dengan air panas sebanyak 200–300 mL. *Compliance rate* adalah responden yang mengonsumsi lebih dari 80% produk minuman selama proses intervensi berlangsung. Perlakuan terhadap grup kontrol serupa dengan kedua grup minuman tetapi grup kontrol tidak diberikan produk minuman. Sebelum masa intervensi berlangsung, setiap responden mendapatkan edukasi mengenai diabetes dan pola hidup sehat tetapi responden diminta untuk tidak mengubah pola hidup. Kebiasaan, jenis dan jumlah makanan dan minuman responden terus dipantau melalui pengisian kuisioner setiap minggu selama masa intervensi.

Pengambilan darah

Pengambilan darah dilakukan dua kali yaitu sebelum dan setelah intervensi oleh tenaga analisis dari Klinik dr. Katili Bogor. Prosedur pengambilan darah dilakukan dengan menggunakan tabung *venoject* yang dilapisi $K_3\text{EDTA}$ (Vaculab 3 mL). Darah tersebut kemudian disentrifus (Eppendorf 5810R, Jerman) dengan kecepatan 3000 rpm pada suhu 25°C selama 15 menit. Hasil sentrifus membentuk tiga lapisan yaitu plasma di lapisan atas, *buffy coat* di lapisan tengah dan sel darah merah di

lapisan bawah. Plasma kemudian dipindahkan ke *microtube* dan disimpan dalam *freezer* (Sharp FRV-300, Jepang) suhu -20°C sampai digunakan sebagai sampel (Zakaria *et al.*, 2014).

Analisis kadar MDA metode TBARS (modifikasi Singh *et al.*, 2002)

Larutan induk tetra etoksi propana (TEP: Sigma Aldrich T9889, Jerman) konsentrasi 50 nmol/mL dibuat menjadi larutan standar dengan konsentrasi sebagai berikut 0,0; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10,0; 12,0; 14,0; 16,0; 18,0; 20,0 nmol/mL. Sebanyak 375 μL larutan standar atau plasma darah pada masing-masing *microtube centrifuge* ditambahkan 1,5 mL larutan HCl 0,25 N (Merck 100317, Jerman) yang mengandung 15% *trichloroacetic acid* (Merck 641730, Jerman), 0,38% *thiobarbituric acid* (Sigma Aldrich T5500, Jerman), dan 0,5% *butylated hydroxytoluene* (Sigma Aldrich 1082708, Jerman). Campuran dipanaskan dalam *waterbath* (EYELA NTS-1300, Jepang) suhu 80°C selama 1 jam. Setelah dingin, campuran disentrifus (Kokusen H-1500DR, Jepang) 3500 rpm selama 10 menit pada suhu 4°C. Supernatan jernih diambil dan diukur absorbansinya menggunakan *microplate reader* (Benchmark 11462, Jepang) pada panjang gelombang 540 nm. Hasil absorbansi diplotkan ke kurva standar TEP untuk menghitung kadar MDA plasma.

Analisis IL-6 metode ELISA (Zakaria *et al.*, 2014)

Sebanyak 100 μL plasma yang telah diencerkan dengan *carbonate/bicarbonate buffer* (Sigma Aldrich C3041, Jerman) dengan perbandingan 1:500 (v/v) dimasukkan ke dalam *microplate* 96 well (Nunc maxisorp F96) kemudian diinkubasi pada suhu 4°C selama semalam. Cairan dalam *microplate* kemudian dibuang dan dicuci dengan larutan PBST pH 7,4 [larutan PBS (Sigma Aldrich P4417, Jerman) dengan 0,05% Tween 20 (Sigma Aldrich P1379, Jerman)] sebanyak 250 $\mu\text{L/well}$. Cairan pencuci ditinggalkan selama semenit kemudian dibuang. Pencucian dilakukan sebanyak 3 kali. Selanjutnya ditambahkan 100 μL *skim milk* (Sunlac Low Fat, New Zealand) 5% disetiap *well* dan diinkubasi (Sanyo MCO-175, Jepang) pada suhu 37°C selama 1 jam. Cairan dalam *microplate* kemudian dibuang dan dicuci dengan PBST sebanyak 3 kali. Antibodi kemudian ditambahkan ke dalam setiap *well* yaitu antibodi monoklonal anti IL-6 manusia yang diproduksi pada tikus (Fitzgerald 10R-1787, USA) 1:10.000 (v/v) sebanyak 100 μL dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 1 jam. Cairan dalam *microplate* kemudian dibuang dan dicuci dengan PBST sebanyak 3 kali. Antibodi sekunder yaitu antibodi poliklonal IgG *anti-mouse* belabel HRP (GeneTex GTX26728, USA) dengan perbandingan 1:10.000 (v/v) kemudian ditambahkan sebanyak 100 μL dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 1 jam. Cairan

dalam *microplate* kemudian dibuang dan dicuci dengan PBST sebanyak 3 kali. Sebanyak 50 μ L substrat TMB (Sigma Aldrich T4444, Jerman) ditambahkan pada setiap *well* di ruang gelap dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 15 menit. H₂SO₄ 1N (Merck 109981, Jerman) ditambahkan sebagai *stop solution* sebanyak 50 μ L. Waktu inkubasi dihitung setelah penambahan larutan pada *well* terakhir. Intensitas warna yang terbentuk dibaca dengan *microplate reader* (Benchmark 11462, Jepang) pada panjang gelombang 450 nm.

Analisis COX-2 metode ELISA (Zakaria et al., 2014)

Analisis COX-2 dilakukan sama dengan prosedur analisis IL-6 namun pengenceran plasma dilakukan dengan perbandingan 1:700 (v/v) dan antibodi yang digunakan adalah antibodi monoklonal anti COX-2 manusia yang diproduksi pada tikus (GeneTex GTX20701, USA) 1:500.000 (v/v). Antibodi sekunder yaitu antibodi poliklonal IgG *anti-mouse* berlabel HRP (GeneTex GTX26728, USA) digunakan dengan perbandingan 1:6.000 (v/v).

Analisis data

Data dianalisis menggunakan software SPSS versi 22 dengan menggunakan α sebesar 5%. Uji homogenitas data awal dilakukan dengan uji *analysis of variance* (Anova). Uji normalitas data responden dilakukan dengan metode Saphiro Wilk. Pengaruh perlakuan terhadap kesehatan responden dianalisis menggunakan uji t berpasangan jika data tersebar secara normal atau menggunakan uji Wilcoxon jika data tidak tersebar secara normal. Pengaruh perlakuan terhadap perubahan yang terjadi pada tiap grup perlakuan dianalisis menggunakan *One Way Anova* dengan uji lanjut Duncan jika data normal atau dengan uji Kruskal Wallis

dengan uji lanjut Mann Whitney jika data tidak tersebar normal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik responden

Responden yang terlibat dalam penelitian berada di dua lokasi yaitu Desa Carang Pulang dan Desa Ciherang, Kecamatan Dramaga, Kabupaten Bogor. Responden yang tertarik dengan penelitian berjumlah 54 orang akan tetapi yang bersedia menandatangani *informed consent* berjumlah 40 orang. Responden dibagi menjadi tiga grup yaitu 15 orang untuk grup minuman *cinnulin*, 14 orang untuk grup minuman teh dan 11 orang untuk grup kontrol. Hasil *cleaning data*, diperoleh 33 orang responden yang memiliki data lengkap untuk dianalisis karena dari grup minuman *cinnulin* terdapat tiga orang mengundurkan diri dan dari grup minuman teh empat orang yang mengundurkan diri dikarenakan kurang menyukai produk sehingga *compliance rate* tidak tercapai. Berdasarkan jenis kelamin, responden terdiri dari 23 orang wanita dan 10 orang laki-laki. Responden terbagi menjadi dua kategori usia yaitu dewasa dan lansia menurut WHO (2002). Hasil perhitungan indeks massa tubuh (IMT), responden dikategorikan menjadi kurang, normal dan lebih (Perkeni, 2015) dan tiap grup perlakuan memiliki nilai IMT yang berbeda walaupun tidak nyata. Karakteristik responden yang terlibat dalam penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Hasil uji homogenitas data awal menggunakan analisis sidik ragam terhadap karakteristik responden menunjukkan tidak ada perbedaan yang nyata antar grup perlakuan. Denyut jantung responden secara rata-rata masih termasuk ke dalam kategori normal. Responden setiap grup perlakuan juga mengalami gangguan berupa penyakit hipertensi.

Tabel 1. Karakteristik responden yang terlibat dalam penelitian

Karakteristik	Teh Kayu Manis (n=12)	Teh (n=10)	Kontrol (n=11)
Jenis Kelamin (Pr/L)	9/3	7/3	7/4
Usia	51,92 \pm 5,40	53,20 \pm 7,10	56,82 \pm 11,63
a. Dewasa (<60 tahun)	11	9	7
b. Lansia (\geq 60 tahun)	1	2	4
IMT	22,26 \pm 3,55	24,53 \pm 4,43	25,46 \pm 4,13
a. Kurang (<18,5 kg/m ²)	1	0	0
b. Normal (18,5-22,9 kg/m ²)	6	5	3
c. Lebih (\geq 23,0 kg/m ²)	5	5	8
Denyut Jantung (permenit)	98,55 \pm 8,65	87,30 \pm 8,72	88,09 \pm 8,01
Sistol (mmHg)	152,27 \pm 32,53	165,10 \pm 29,63	159,64 \pm 27,32
Diastol (mmHg)	91,55 \pm 13,42	97,30 \pm 15,06	92,27 \pm 12,54
Glukosa puasa (mg/dL)	264,83 \pm 13,20	184,30 \pm 46,56	227,55 \pm 82,68

Keterangan: Data disajikan dalam bentuk nilai rata-rata \pm SD

Hal ini ditandai dengan nilai sistol dan diastol yang diatas nilai normal hasil pengukuran yaitu 110–120 mmHg untuk sistol dan 70-80 mmHg untuk diastol. Hipertensi memang umum terjadi pada penderita DMT2. Studi kohort di Amerika menyatakan bahwa penderita hipertensi mempunyai risiko mengalami DMT2 sebesar 2,5 kali lebih tinggi daripada orang normal, dan 50–80% penderita DMT2 umumnya mengalami hipertensi (Cheung dan Li, 2012). Glukosa darah puasa *baseline* tiap grup juga diatas nilai batas untuk identifikasi DMT2 yaitu ≥ 126 mg/dL.

Kadar MDA

Malondialdehid (MDA) merupakan produk paling mutagenik peroksidasi lipid yang terbentuk secara enzimatis maupun non enzimatis. MDA dapat memodifikasi protein dan DNA. (Onyango dan Baba, 2010). Sumber utama MDA dalam sistem biologis adalah peroksidasi dari asam lemak tidak jenuh ganda (*poly unsaturated fatty acid*: PUFA) terutama asam arakidonat (20:4) atau asam lemak tidak jenuh dengan ikatan rangkap yang lebih banyak Nilai MDA yang tinggi menyatakan tingkat stres oksidatif yang tinggi pula (Ayala *et al.*, 2014). Tangvarasittichai *et al.* (2015) menyatakan bahwa nilai plasma MDA yang normal adalah $< 3,5$ nmol/mL. Tabel 2 menunjukkan bahwa kadar rata-rata MDA plasma tiap grup perlakuan berada diatas nilai standar normal.

Kadar rata-rata MDA plasma setiap grup sesudah intervensi mengalami peningkatan yang tidak signifikan ($P=0,875$ untuk grup minuman *cinnulin*; 0,445 untuk minuman teh; dan 0,285 untuk kontrol; uji non parametrik Wilcoxon). Peningkatan MDA plasma grup *cinnulin* paling kecil yaitu sebesar 2,17% sehingga bisa dikatakan bahwa minuman yang diperkaya *cinnulin* lebih menahan peningkatan kadar MDA plasma responden. Produk minuman yang diberikan kepada responden dapat menjadi tambahan asupan antioksidan karena produk memiliki kandungan total fenol sebesar 0,3669 mg/mL untuk minuman *cinnulin* dan 0,1350 mg/mL untuk minuman teh instan. Analisis total fenol dilakukan menggunakan metode folin ciocalteu. Tambahan asupan antioksidan ini diharapkan dapat meningkatkan aktivitas antioksidan di dalam tubuh dan menahan laju peroksidasi lipid, namun antioksidan dari minuman belum berhasil menurunkan produksi MDA di dalam tubuh responden.

Peningkatan rata-rata kadar MDA plasma ini berbeda dengan hasil yang diperoleh pada penelitian sebelumnya. Roussel *et al.* (2009) berhasil menurunkan kadar MDA plasma sebesar 14,50% pada penderita pra DMT2 di Amerika Serikat setelah konsumsi 500 mg *cinnulin* PF selama 12 minggu. Tangvarasittichai *et al.* (2015) juga menyatakan bahwa konsumsi ekstrak kayu manis sebanyak 1500

mg perhari selama 60 hari berhasil menurunkan kadar MDA plasma dari 3,65 nmol/mL menjadi 3,22 nmol/mL. Spadiene *et al.* (2014) menyatakan hal serupa untuk penggunaan ekstrak teh hijau pada penderita DMT2 dimana MDA plasma responden mengalami penurunan sebesar 16,57% setelah konsumsi 400 mg ekstrak teh hijau selama 9 bulan. Perbedaan hasil ini diduga karena kandungan senyawa fenolik pada produk minuman yang cukup tinggi. Senyawa fenolik dapat menjadi prooksidan jika dikonsumsi dalam jumlah berlebih. Park *et al.* (2014) menyatakan bahwa senyawa polifenol dapat menginduksi pembentukan ROS di dalam tubuh jika konsentrasi di darah melebihi 10 μ M. Peningkatan ROS akan menyebabkan peroksidasi lipid meningkat sehingga pembentukan MDA juga akan mengalami peningkatan.

Hal lain yang diduga menjadi penyebab perbedaan hasil adalah tingginya asupan lemak responden yang tidak dibarengi dengan konsumsi sayur dan buah yang mencukupi. Hasil pengukuran konsumsi harian pangan responden setiap minggu (data tidak ditampilkan) menunjukkan bahwa rata-rata responden memiliki asupan lemak diatas 30% sedangkan anjuran umum konsumsi lemak harian adalah 20-25% (Perkeni, 2015). Konsumsi sayur dan buah responden tiap grup juga belum memenuhi saran konsumsi menurut Pedoman Umum Gizi Seimbang (PUGS) yaitu sebesar 2-3 porsi untuk buah dan 3-5 porsi untuk sayur. Kelebihan konsumsi lemak dan kekurangan konsumsi sayur dan buah diduga menjadi salah satu penyebab naiknya kadar MDA plasma karena prekursor MDA adalah asam lemak terutama asam lemak tidak jenuh (PUFA).

Interleukin 6

Inflamasi merupakan respon protektif akibat adanya infeksi atau kerusakan jaringan. Saat terjadi infeksi tubuh akan mengeluarkan sinyal berupa senyawa kimia (sitokin), salah satunya adalah IL-6 (Delves *et al.*, 2006). IL-6 merupakan sitokin penanda pertama yang dapat diidentifikasi dan berpengaruh terhadap terbentuknya insulin resisten dan penyakit kardiovaskuler. IL-6 juga mengatur proliferasi sel dan apoptosis. Wanita yang mengalami penyakit pre diabetes memiliki kadar IL-6 yang lebih tinggi (75%) daripada wanita normal (Colak *et al.*, 2010).

Tabel 2 memperlihatkan bahwa kandungan IL-6 plasma grup minuman *cinnulin* menurun secara nyata setelah intervensi sebesar 23,39%. Grup minuman teh, rata-rata IL-6 plasma menurun sebesar 14,04% tetapi secara statistik penurunannya tidak berbeda nyata (uji t berpasangan, $P=0,077$). Kadar IL-6 grup kontrol justru mengalami peningkatan nyata sebesar 31,01%. Penurunan kadar IL-6 pada grup teh yang tidak berbeda nyata sejalan

dengan penelitian Ryu *et al.* (2006) dimana tidak ada perubahan kadar IL-6 penderita DMT2 yang mengonsumsi 900 mL air yang mengandung 9 g teh hijau selama 4 minggu. Qin *et al.* (2012) menyatakan bahwa 10 µg/mL ekstrak larut air kayu manis dapat menahan ekspresi gen senyawa pro inflamasi seperti IL-1β, IL-6 dan TNFα pada sel enterosit tikus normal setelah 4 jam perlakuan.

Hasil uji lanjut menunjukkan bahwa penurunan kadar IL-6 grup produk minuman tidak berbeda nyata tetapi berbeda dengan grup kontrol. Hal ini menandakan produk minuman memberikan dampak yang positif bagi penderita DMT2 karena keberadaan IL-6 yang tinggi dapat menyebabkan kerusakan sel beta pankreas seperti yang diungkapkan Kristiansen dan Mandrup-Polsen (2005) menggunakan tikus diabetes sebagai hewan percobaan. Kerusakan sel beta pankreas akan berdampak pada penurunan produksi insulin dan diduga efek yang sama dapat terjadi pada manusia. IL-6 juga menghambat kerja reseptor insulin (Senn *et al.*, 2002) dan menurunkan aktivitas insulin (Qin *et al.*, 2012) sehingga penyerapan glukosa darah menjadi semakin tidak optimal. Penurunan kandungan IL-6 di dalam plasma darah akibat konsumsi produk minuman diharapkan dapat membantu proses penyerapan glukosa ke dalam sel sehingga kondisi hiperglikemik dapat berkurang.

Siklooksigenase-2

Enzim siklooksigenase 2 (COX-2) merupakan enzim yang terinduksi pada sel yang mengalami inflamasi oleh sitokin, endotoksin, dan faktor pertumbuhan (*growth factors*). COX-2 juga berperan dalam proliferasi sel kanker dimana ekspresi berlebihan COX-2 ditemukan pada kebanyakan tumor (Zukrullah *et al.*, 2012). Selain itu, kondisi hiperglikemia juga menyebabkan adanya peningkatan produksi enzim COX-2. Jika hal ini terus berlanjut dapat menyebabkan tidak berfungsinya sel beta pankreas dalam menghasilkan insulin

(Persaud *et al.*, 2004). COX-2 juga memegang peran penting dalam biosintesis prostaglandin selama inflamasi yang akan meningkatkan keparahan penyakit DMT2 (Bagi *et al.*, 2006).

Hasil analisis keberadaan enzim COX-2 pada responden tiap grup seperti pada Tabel 2 menunjukkan tren nilai yang menurun setelah intervensi. Grup minuman *cinnulin* menunjukkan penurunan terbesar yaitu 27,46% diikuti dengan grup minuman teh sebesar 16,80%. Grup kontrol juga mengalami penurunan kadar enzim COX-2 sebesar 8,74%. Hasil uji t berpasangan pada tiap grup menunjukkan penurunan tersebut berbeda nyata ($P < 0,050$). Analisis sidik ragam menunjukkan bahwa penurunan COX-2 masing-masing grup berbeda satu sama lainnya (anova Duncan, $P < 0,050$). Lv *et al.* (2012) menyatakan bahwa ekstrak kayu manis dapat menghambat pembentukan senyawa inflamasi dan mempunyai IC₅₀ pada konsentrasi 50 µg/mL jika diaplikasikan pada sel makrofag tikus J774A.

Penggunaan kayu manis dalam penanganan diabetes melitus memang masih memberikan hasil yang berbeda-beda. Penelitian ini menyatakan bahwa kayu manis dapat memperbaiki kondisi inflamasi penderita diabetes yang sejalan dengan penelitian Tangvarasittichai *et al.* (2015). Azimi *et al.* (2014) menyatakan bahwa penggunaan rempah seperti kayu manis, kapulaga, *saffron*, dan jahe belum dapat memperbaiki kondisi inflamasi penderita DMT2. Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan mengenai pengaruh kayu manis terhadap penderita DMT2. Hal lain yang perlu diingat dalam penatalaksanaan DMT2 adalah selain obat-obatan, terapi nutrisi medis, aktivitas fisik, dan perubahan pola hidup merupakan pilar penanganan DMT2. Konsumsi anjuran harian bagi penderita diabetes adalah protein 10-20%, lemak 20-25%, dan karbohidrat 45-65%. Karbohidrat yang dikonsumsi disarankan yang mengandung serat tinggi dan berasal dari produk yang memiliki nilai indeks glikemik yang rendah.

Tabel 2. Hasil analisis laboratorium sebelum dan setelah intervensi

Parameter	Fase	Minuman <i>Cinnulin</i> (n=12)	Minuman Teh Instan (n=10)	Kontrol (n=11)	P-Value
MDA (nmol/mL)	Sebelum	4,61 ± 0,62	4,57 ± 0,75	4,81 ± 0,69	0,495
	Sesudah	4,71 ± 1,08	4,96 ± 1,51	5,18 ± 0,83	0,330
	Perubahan(%)	2,17	8,53	7,69	0,530
	p-value	0,875	0,445	0,285	
IL-6 (OD)	Sebelum	0,436 ± 0,070	0,413 ± 0,106	0,158 ± 0,036	0,000*
	Sesudah	0,334 ± 0,039	0,355 ± 0,079	0,207 ± 0,045	0,000*
	Perubahan(%)	-23,394	-14,044	31,012	0,000*
	p-value	0,000*	0,077	0,000*	
COX-2 (OD)	Sebelum	0,987 ± 0,119	1,089 ± 0,083	0,755 ± 0,097	0,000*
	Sesudah	0,715 ± 0,165	0,906 ± 0,085	0,689 ± 0,072	0,000*
	Perubahan(%)	-27,457	-16,804	-8,742	0,000*
	p-value	0,000*	0,000*	0,010*	

Keterangan: Data disajikan dalam bentuk nilai rata-rata ± SD; Tanda (-) menunjukkan adanya penurunan

KESIMPULAN

Produk minuman belum dapat memperbaiki kondisi stres oksidatif penderita DMT2 karena tidak terjadi perubahan kadar MDA plasma responden ($p=0,875$ untuk minuman *cinnulin* dan $p=0,445$ untuk minuman teh). Minuman *cinnulin* lebih berpotensi sebagai minuman antiinflamasi dibandingkan minuman teh instan karena memiliki tren menurunkan secara nyata IL-6 ($p=0,000$) dan COX-2 plasma ($p=0,000$) yang merupakan senyawa penanda inflamasi sedangkan pada minuman teh instan, IL-6 menurun tetapi tidak signifikan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada PT Nutrifood Indonesia untuk bantuan produk dan biaya penelitian dengan nomor kontrak SP/LG NFI-14/051. Terima kasih juga untuk seluruh responden yang telah bersedia mengikuti program intervensi hingga selesai.

DAFTAR PUSTAKA

- Anderson RA, Broadhurst CL, Polansky MM, Schmidt WF, Khan A, Flanagan VP, Schoene NW, Graves DJ. 2004. Isolation and characterization of polyphenol type-A polymers from cinnamon with insulin-like biological activity. *J Agr Food Chem* 52: 65–70. DOI: 10.1021/jf034916b.
- Ayala A, Munoz MF, Arguelles S. 2014. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signalling mechanism of malondialdehyde and 4-hidroxy-2-nonenal. Review article. *Oxidative Med Cell L* 2014: 1–31. DOI: 10.1155/2014/360438.
- Azimi P, Ghiasvand R, Feizi A, Hariri M, Abbasi B. 2014. Effects of cinnamon, cardamom, saffron, and ginger consumption on markers of glycemic control, lipid profile, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetes patients. *Rev Diabet Stud* 11: 258–266. DOI: 10.1900/RDS.2014.11.258.
- Bagi Z, Erdei N, Papp Z, Edes I, Koller A. 2006. Up-regulation of vascular cyclooxygenase-2 in diabetes mellitus. *Pharmacol Rep* 58: 52–56.
- Cao H, Polansky MM, Anderson RA. 2007. Cinnamon extract and polyphenols affect the expression of tristetraprolin, insulin receptor, and glucose transporter 4 in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Arch Biochem Biophys* 459: 214–222. DOI: 10.1016/j.abb.2006.12.034.
- Cao H, Urban Jr JE, Anderson RA. 2008. Cinnamon polyphenol extract affects immune responses by reglucosating anti- and proinflammatory and glucose transporter gene expression in mouse macrophages. *J Nutr* 138: 833–840.
- Cheung BMY, Li C. 2012. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathways. *Curr Atheroscler Rep* 14: 160–166. DOI: 10.1007/s11883-012-0227-2.
- Colak A, Coker A, Diniz G, Karademirci I, Turkon H, Ergonen F, Hanci T, Bozkurt U. 2010. Interleukin 6 and tumor necrosis factor-alpha level in women with and without glucose metabolism disorders. *Turk J Biochem* 35: 190–194.
- Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. 2006. *Roitt's Essential Immunology*. 11th ed. 1-20. Blackwell Publishing Ltd, London (UK).
- Grant P, Dworakowska D. 2013. Tea and Diabetes: The Laboratory and The Real World. In: *Tea in Health and Disease Prevention*. 1st Edition. Preedy V, Editor. 661–674. Elsevier Academy Press, San Diego (USA).
- [IDF] International Diabetes Federation. 2015. *Diabetes atlas*. Seventh edition. [Http://www/ idf.org/diabetes](http://www.idf.org/diabetes). [27 Januari 2016].
- Kao YH, Chang HH, Lee MJ, Chen CL. 2006. Tea, obesity, and diabetes: review. *Mol Nutr Food Res* 50: 188–220. DOI: 10.1002/mnfr.200500109.
- Kristiansen OP, Mandrup-Poulsen T. 2005. Interleukin 6 and diabetes. The good, the bad, or the indifferent. *Diabetes* 54: S114–S124. DOI: 10.2337/diabetes.54.suppl_2.S114.
- Lazo-de-la-Vega-Monroy M, Fernández-Mejía C. 2013. Oxidative stress in diabetes mellitus and the role of vitamins with antioxidant actions. Ch. 9. In: *Oxidative Stress and Chronic Degenerative Diseases - A Role for Antioxidants*, Dr. Jose Antonio Morales-Gonzalez (Ed.). 209–232. InTech. Mexico. DOI: 10.5772/51788.
- Lemeshow S, Hosmer Jr DW, Klar J, Lwanga SK. 1997. Adequacy of sample size in health studies. 36–40. John Wiley and Son Ltd., Chichester (UK).
- Li R, Liang T, Xu L, Li Y, Zhang S, Duan X. 2013. Protective effect of cinnamon polyphenols against STZ-diabetic mice fed high sugar, high fat diet and its underlying mechanism. *Food Chem Toxicol* 51: 419–425. DOI: 10.1016/j.fct.2012.10.024.
- Lv J, Huang H, Yu L, Whent M, Niu Y, Shi H, Wang TTY, Luthria D, Charles D, Yu LL. 2012. Phenolic composition and nutraceutical properties of organic and conventional cinnamon and peppermint. *Food Chem* 132: 1442–1450. DOI: 10.1016/j.foodchem.2011.11.135.

- Onyango AN, Baba N. 2010. New hypotheses on the pathways of formation of malondialdehyde and isofurans. *Free Radical Bio Med* 49: 1594–1600. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.08.012.
- Park JH, Bae JH, Im SS, Song DK. 2014. Green tea and type 2 diabetes: a review. *Integr Med Res* 3: 4–10. DOI: 10.1016/j.imr.2013.12.002.
- Peng X, Cheng KW, Ma J, Chen B, Ho CT, Lo C, Chen F, Wang M. 2008. Cinnamon bark proanthocyanidins as reactive carbonyl scavengers to prevent the formation of advanced glycation endproducts. *J Agr Food Chem* 56: 1907–1911. DOI: 10.1021/jf073065v.
- Persaud SJ, Burns CJ, Belin VD, Jones PM. 2004. Glucose-induced regulation of COX-2 expression in human islet of langerhans. *Diabetes* 53: S190–S192.
- [PERKENI] Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. 2015. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia. 1 – 82. PB PERKENI, Jakarta.
- Prangdimurti E, Muchtadi D, Astawan M, Zakaria FR. 2006. Aktivitas antioksidan ekstrak daun suji (*Pleomele angustifolia* N.E. Brown). *J Teknol Industri Pangan* 17: 79–86.
- Qin B, Dawson HD, Schoene NW, Polansky MM, Anderson RA. 2012. Cinnamon polyphenols regulate multiple metabolic pathways involved in insulin signaling and intestinal lipoprotein metabolism of small intestinal enterocytes. *Nutr* 28: 1172–1179. DOI: 10.1016/j.nut.2012.03.020.
- Roussel AM, Hininger I, Benaraba R, Ziegenfuss TN, Anderson RA. 2009. Antioxidant effects of cinnamon extract in people with impaired fasting glucose that are overweight or obese. *J Am Coll Nutr* 28: 16–21.
- Ryu OH, Lee J, Lee KW, Kim HY, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Baik SH, Choi DS, Choi KM. 2006. Effects of green tea consumption on inflammation, insulin resistance and pulse wave velocity in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pr* 71: 356–358. DOI: 10.1016/j.diabetes.2005.08.001.
- Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. 2002. Interleukin 6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes* 51: 331–3399. DOI: 10.2337/diabetes.51.12.3391.
- Singh RP, Murthy, KNC, Jayaprakasha. 2002. Studies on antioxidant activity of pomegranate (*punica granatum*) peel and seed extracts using in vitro models. *J Agr Food Chem* 50: 81–86. DOI: 10.1021/jf010865b.
- Spadiene A, Savickiene N, Ivanauskas L, Jakstas V, Skesters A, Silova A, Rodovicus H. 2014. Antioxidant effects of *Camelia sinensis* L. extract in patients with type 2 diabetes. *J Food Drug Anal* 22: 505–511. DOI: 10.1016/j.jfda.2014.04.001.
- Tangvarasittichai S, Sanguanwong S, Sengsuk C, Tangvarasittichai O. 2015. Effect of cinnamon supplementation on oxidative stress, inflammation, and insulin resistanc in ptients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Toxicol Pharm Res* 7: 158–164.
- van Dierren S, Uiterwaal CSPM, van der Schouw YT, van der A DL, Boer JMA, Spijkerman A, Grobbee DE, Beulens JWW. 2009. Coffee and tea consumption and risk of type 2 diabetes. *Diabetologia* 52: 2561–2569. DOI: 10.1007/s00125-009-1516-3.
- [WHO] World Health Organization. Definition of an older or elderly person. <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefolder/en/>. [27 Januari 2016].
- Zakaria FR, Intan NA, Elvira S, Amalia KM, Cholid Y. 2014. Pengaruh konsumsi minuman beroksigen terhadap inflamasi dan kapasitas antioksidan penderita penyakit paru-paru obstruktif kronik (PPOK). *J Teknol Industri Pangan* 25: 31–38. DOI: 10.6066/jtip.2014. 25.1.31.
- Zatalia SR, Sanusi H. 2013. The role of antioxidants in the pathophysiology, complications, and management of diabetes mellitus. *Acta Med Indonesia* 45: 141–147.
- Zukrullah M, Aswad M, Subehan. 2012. Kajian beberapa senyawa antiinflamasi: docking terhadap enzim siklooksigenase 2 secara in silico. *Majalah Farmasi dan Farmakologi* 16: 37–44.