

**“Membangun Sinergi antar Perguruan Tinggi dan Industri Pertanian dalam Rangka Implementasi Merdeka Belajar Kampus Merdeka”**

---

[Potensi Senyawa Bioaktif Susu Sapi dan Kacang-kacangan Lokal Sebagai Bahan Pangan Fungsional] : Review

**Cahyo Budiyanto, Bayu Kanetro dan Sri Luwihana**

*Jurusan Ilmu Pangan - Fakultas Agroindustri – Universitas Mercu Buana*

*Jl. Wates km. 10 – Yogyakarta*

**Abstrak**

Penelitian senyawa bioaktif bahan pangan menjadi topik yang banyak dilakukan oleh para peneliti karena selain memberikan asupan nutrisi serta pengaruhnya terhadap kesehatan. Susu sapi dan kacang-kacangan sebagai sumber protein hewani dan nabati diketahui mengandung sejumlah senyawa bioaktif yang memberikan efek terhadap kesehatan manusia. Tujuan review ini adalah untuk mengetahui senyawa bioaktif pada susu sapi dan beberapa jenis kacang-kacangan lokal (kedelai, kacang hijau dan koro pedang) beserta pengaruhnya pada kesehatan sehingga dapat dimanfaatkan secara tunggal ataupun campuran untuk pangan fungsional. Berdasarkan review beberapa jurnal yang ada senyawa bioaktif pada susu sapi pada review ini difokuskan pada laktoferin yang berperan sebagai antimikroba, mencegah anemia (defisiensi besi) dan pembentukan tulang, sedangkan senyawa bioaktif pada kacang-kacangan baik dalam biji ataupun kecambah adalah asam amino yang berperan dalam pencegahan penyakit diabetes, penyakit jantung koroner dan perkembangan otak. Oleh karena itu, pada review ini dapat disimpulkan bahwa susu sapi dan beberapa jenis kacang lokal seperti kedelai, kacang hijau dan koro pedang baik dalam bentuk biji atau kecambah dapat menjadi sumber senyawa bioaktif dan berpotensi sebagai pangan fungsional dalam bentuk tunggal ataupun campuran keduanya.

Kata kunci: senyawa bioaktif, pangan fungsional, kesehatan.

**Pendahuluan**

Senyawa bioaktif diketahui sebagai senyawa nutrisi tambahan dalam makanan yang jumlahnya kecil dan memiliki pengaruh terhadap kesehatan, oleh karena itu banyak penelitian senyawa bioaktif misalnya pada diet bahan nabati dapat memberikan efek pencegahan penyakit kardiovaskular (CVD – *cardiovascular disease*) dan kanker (Kris-Etherton *et al.*, 2002). Bahan pangan dapat dikatakan sebagai bahan bioaktif jika dapat diidentifikasi hubungannya antara makanan dengan kesehatan atau penyakit yang didukung dengan bukti

ilmiah (Weaver, 2014).

Banyak makanan dan senyawa yang telah diidentifikasi dan diketahui memberikan manfaat terhadap kesehatan ataupun mempengaruhi beragam jaringan karena mengandung bahan bioaktif seperti susu, telur, daging, ikan, kedelai, gandum, brokoli, beras. Menurut Walia *et al.* (2019), beberapa senyawa bioaktif yang ditemukan dalam buah-buahan dan sayuran seperti flavonoid, antosianin, tanin, betalain, karotenoid, sterol tanaman, dan glukosinolat memiliki efek antioksidan, anti-inflamasi, dan anti-karsinogenik serta dapat menjadi pelindung terhadap berbagai penyakit dan gangguan metabolisme.

Tujuan review ini adalah untuk mengetahui beberapa komponen bioaktif yang terdapat dalam sumber protein yang berasal dari susu sapi dan beberapa jenis kacang-kacangan lokal (kedelai, kacang hijau dan koro pedang) beserta pengaruhnya pada kesehatan sehingga dapat dimanfaatkan secara tunggal ataupun campuran untuk pangan fungsional.

## **Bahan Bioaktif dalam Susu Sapi**

Susu dikenal sebagai bahan pangan alami yang paling lengkap nilai gizinya dan juga diketahui mengandung senyawa aktif biologis protein kasein dan *whey* yang berperan penting pada fungsi fisiologis dan biokimia dan berdampak pada metabolisme dan kesehatan manusia (Gobbetti *et al.*, 2012; Korhonen *et al.*, 2009; Schanbacher *et al.*, 1998). Menurut El-Sayed dan Awad (2019), protein susu menjadi sumber senyawa peptida bioaktif yang sangat penting dan memiliki banyak aktivitas biologis seperti antimikroba, antihipertensi, antitrombotik, antioksidan, pengikat mineral dan anti diabetes

Senyawa bioaktif lain yang penting terdapat pada susu adalah kalsium yang berperan penting dalam pengembangan, kekuatan, kepadatan tulang anak-anak dan dalam pencegahan osteoporosis pada orang lanjut usia. Kalsium juga terbukti bermanfaat dalam mengurangi penyerapan kolesterol dan pengendalian berat badan ataupun tekanan darah. Empat kategori utama bioaktivitas komponen susu adalah perkembangan, aktivitas, dan fungsi gastrointestinal, perkembangan bayi, perkembangan dan fungsi imunologis; dan aktivitas mikroba, termasuk aktivitas antibiotik dan probiotik (Gobbetti *et al.*, 2012).

Senyawa immunoglobulin dan laktoferin yang terdapat dalam susu juga diketahui sebagai senyawa bioaktif yang terdapat dalam susu. Laktoferin adalah glikoprotein pengikat besi yang ditemukan pada kolostrum, susu, dan sekresi tubuh lainnya dan sebagian besar sel spesies mamalia yang penting dalam aktivitas biologis, seperti antimikroba, antioksidan, antiinflamasi, antikanker dan sifat pengaturan kekebalan tubuh (Lönnerdal, 2003; Pan *et al.*,

2007; Wakabayashi *et al.*, 2006; Zimecki dan Kruzel, 2007). Selanjutnya, beberapa peptida yang berfungsi sebagai antimikroba, seperti laktoferin B f (18 - 36) dan laktoferrampin f (268 - 284) dapat dihasilkan dari laktoferin yang bereaksi dengan enzim pepsin pencernaan. Laktoferin memainkan peranan penting dalam sistem pertahanan tubuh melawan infeksi mikroba dan proses degeneratif seperti menangkak radikal oksigen bebas. Kandungan laktoferin dalam kolustrum sapi adalah sebesar 1,5 g/L sedangkan dalam susu sapi adalah sebesar 0,1 g/L dengan berat molekul adalah 80.000 dalton (Korhonen *et al.*, 2009).

Laktoferin sebagai senyawa antimikroba memiliki tiga mekanisme yaitu pengikatan besi dari media penghambat pertumbuhan bakteri, pengikatan langsung laktoferin ke membran mikroba (membran lipopolisakarida dari bakteri gram negatif) yang menyebabkan kerusakan fatal struktur membran luar dan penghambatan replikasi virus; dan pencegahan perlekatan mikroba ke sel epitel atau enterosit (Korhonen *et al.*, 2009). Niaz *et al.* (2019) dalam reviewnya menyampaikan efek bakteriostatik serta bakterisidal pada penghambatan pertumbuhan *L. monocytogenes*, *Salmonella spp*, *Escherichia coli*, *Bacillus stearothermophilus*, *Shigella dysenteriae* dan *Bacillus subtilis*. Selain itu beberapa jenis mikroba patogen lain yang dapat dihambat oleh laktoferin adalah *Clostridium perfringens*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. enteritidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Vibrio cholerae*, dan virus hepatitis C, G, dan B, HIV-1, *Sitomegalo virus*, virus polio, rotavirus dan virus herpes simpleks (Farnaud dan Evans, 2003; Pan *et al.*, 2007). Pan *et al.* (2007) menyampaikan kenaikan efek bakterisidal dari laktoferin dengan adanya aksi lisozim atau antibody, selain itu terjadi peningkatan kerentanan bakteri terhadap antibiotik tertentu, seperti vankomisin, penisilin, dan sefalosporin. Biernbaum *et al.* (2021) menemukan bahwa penurunan pertumbuhan yang signifikan untuk bakteri *E. coli* O157: H7 pada susu sapi segar yang memiliki konsentrasi laktoferin minimal 14,05 mg/mL sedangkan untuk bakteri *S. enterica* sebesar minimal 112,5 mg/mL.

Laktoferin juga diketahui dapat mengendalikan *proliferasi*, menghambat keberlangsungan hidup, migrasi, invasi, dan metastasis dari sel tumor ataupun sel kanker dengan cara meningkatkan respon imun adaptif. Selain itu, laktoferin juga digunakan dalam pengobatan kemoterapi hingga pengobatan tumor otak karena kemampuannya melintasi penghalang darah-otak (Cutone *et al.*, 2020). Li *et al.* (2017) juga menyelidiki efek dan mekanisme laktoferin dalam menghambat sel kanker usus besar dan tumor (sel HT29 dan HCT8) pada berbagai konsentrasi beserta dampaknya pada proliferasi, migrasi, dan invasi sel. Uji *proliferasi* sel menunjukkan bahwa dosis tinggi laktoferin (5–100 mg/mL) menghambat viabilitas sel dengan konsentrasi hambat 50% pada  $81,3 \pm 16,7$  mg/mL untuk sel HT29 dan

101 ± 23,8 mg/mL untuk sel HCT8.

El-Khawaga dan Abdelmaksoud (2019) meneliti manfaat lain dari pemberian oral laktoferin terhadap anemia atau defisiensi besi pada anak-anak usia 6 – 12 tahun di Mesir. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa pemberian oral laktoferin secara signifikan menaikkan jumlah sel darah merah, hemoglobin, serum ferritin dan total besi setelah 30 hari perlakuan. Oleh karena itu, laktoferin dapat menggantikan lebih baik senyawa besi lainnya pada kasus anemia atau kekurangan zat besi anak. Selain pada anak, Balsha *et al.* (2018) melakukan penelitian mengenai peranan laktoferin dibandingkan sumber zat besi lain pada 200 ibu hamil yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok I yaitu 100 responden yang diberi 100 mg laktoferin sapi (*Pravotin sachet, Hygint*, Mesir) yang dikonsumsi dua kali sehari dan kelompok II yaitu 100 responden yang diberi 150 mg besi sulfat dan 0,50 mg asam folat (vitamin B9) (*Ferrofol, E.I.P.I.C.O*, Mesir) yang dikonsumsi tiga kapsul per hari. Hasilnya menunjukkan bahwa laktoferin dapat meningkatkan kadar Hb dan serum ferritin lebih tinggi dan signifikan dibandingkan besi sulfat dengan efek samping yang lebih rendah daripada besi sulfat seperti konstipasi, mual, muntah, dan nyeri perut namun salah satu keterbatasannya adalah biaya yang lebih mahal.

Tabel 1. Rangkuman fungsi senyawa bioaktif laktoferin susu sebagai bahan pangan fungsional dan penelitian yang sudah dilakukan

No	Jenis Fungsi	Topik Penelitian Laktoferin	Reference
1	Antimikroba	Manfaat senyawa bioaktif laktoferin sebagai bahan bioaktif Laktoferin sebagai senyawa antimikroba <i>Salmonella enterica</i> dan <i>Escherichia coli</i> O157:H7 Peranan laktoferin pada pertumbuhan bakteri di saluran pencernaan manusia	Korhonen <i>et al.</i> , 2009 Biernbaum <i>et al.</i> , 2021 Vega-Bautista <i>et al.</i> , 2019
2	Defisiensi Besi (anemia)	Studi intervensi : khasiat asupan laktoferin secara oral pada wanita hamil ataupun tidak hamil Pengaruh pemberian laktoferin pada anak usia sekolah di mesir 6 - 12 tahun Studi klinis pada wanita anemia dengan komparasi pemberian besi sulfat dan laktoferin susu yang diberikan secara oral	Lepanto <i>et al.</i> , 2018 El-Khawaga dan Abdelmaksoud, 2019 Taruni R <i>et al.</i> , 2018
3	Struktur tulang	Peran laktoferin susu pada induksi osteogenesis via regulasi proliferasi dan diferensiasi osteoblas Peran laktoferin pada resorpsi tulang pada tikus Peran laktoferin dalam regenerasi tulang	Shi <i>et al.</i> , 2020 Cheng <i>et al.</i> , 2018 Gao <i>et al.</i> , 2018
4	Anticancer	Peran laktoferin dalam mencegah sel kanker prostat PC3 dan <i>osteosarcoma</i> MG-63 Komparasi senyawa bioaktif susu (laktoferin, $\alpha$ -lactalbumin dan $\beta$ -lactoglobulin) terhadap sel tumor paru A549, sel tumor epitel usus HT29, sel <i>hepatoseluler</i> HepG2, dan sel kanker payudara MDA231-LM	Guedes <i>et al.</i> , 2018 H. Y. Li <i>et al.</i> , 2019
5	Neuro	Peran laktoferin pada penderita <i>alzheimier</i> Peran laktoferin dalam meningkatkan fungsi kognitif	Bermejo-Pareja <i>et al.</i> , 2020 Zheng <i>et al.</i> , 2020

Senyawa bioaktif laktoferin juga diketahui memiliki manfaat pada tulang manusia. Shi *et al.* (2020) meneliti potensi peptida laktoferin terhadap aktivitas osteogenik berupa peningkatan perkembangbiakan sel tikus MC3T3-E1 dan berefek pada aktivitas alkali fosfatase dan deposisi kalsium, mengikat kunci domain dari reseptor faktor pertumbuhan epidermal (Lys13-Thr15-Gln16-Leu17-Gly18-Asp22), tirosin reseptor vital kinase yang mengarah pada aktivasi yang dimitogenkan jalur protein kinase. Penelitian lain dari peranan laktoferin terhadap tulang dilakukan oleh Cheng *et al.* (2018) mengenai pengaruhnya terhadap resorpsi tulang 60 ekor tikus dengan hasil menunjukkan bahwa rasio relatif volume tulang atau jaringan terhadap kepadatan mineral tulang dari tulang jahitan meningkat secara signifikan pada kelompok yang diberi asupan laktoferin dibandingkan dengan grup tanpa pemberian. Pewarnaan histokimia juga menunjukkan aktivitas sel mirip osteoblas dan perangsangan pembentukan jumlah tulang baru pada kelompok tikus yang diberi asupan laktoferin.

Peranan laktoferin dari susu sapi sebagai senyawa bioaktif bahan pangan untuk manfaat kesehatan manusia yang telah diteliti oleh beberapa peneliti pangan disajikan pada Tabel 1 agar memudahkan dalam mempelajari sifat fungsional dari laktoferin pada kesehatan manusia.

### **Bahan Bioaktif dalam Kacang Kedelai, Kacang Hijau dan Kacang Koro Pedang**

Kedelai mengandung makronutrien dan mikronutrien yang lebih tinggi dari jenis kacang-kacangan lainnya seperti tampak pada Tabel 2.

Tabel 2. Perbandingan nutrisi beberapa jenis kacang-kacangan

<b>Legume</b>	<b>Kacang Kedelai <sup>1</sup></b>	<b>Kacang Hijau <sup>1</sup></b>	<b>Kacang Koro Pedang <sub>2</sub></b>
Protein (%)	40	20,8 – 33,1	30,32
Lemak (%)	20	2,14	8,25
Karbohidrat (%)	20 -30	53,3 – 61,2	50,42
Ca (mg/100g)	226	132	312
P (mg/100g)	546	367	185
Fe (mg/100g)	8,5	6,74	8,0
Mg (mg/100g)	236	189	128
Na (mg/100g)	27, 9	-	284
Vitamin A (mcg/100g)	426	-	1.746, 10
Thiamine (mg/100gr)	73	0,621	
Riboflavin (mg/100gr)	39	0,233	-
Niacin (mg/100gr)	3,2	2,251	0,17

Sumber : Garg *et al.* (2016)<sup>1</sup> dan Michael *et al.* (2018)<sup>2</sup>

Sumber protein nabati yang kaya nutrisi ini mengandung sejumlah senyawa bioaktif yang juga berpotensi dalam pencegahan penyakit kronis seperti diabetes dan jantung koroner.

Kacang kedelai (*Glycine max* L.) diketahui mengandung protein dan isoflavon genistein yang dapat berfungsi sebagai senyawa bioaktif bagi penderita diabetes. Purwoko *et al.* (2019) meneliti pada 67 pasien penderita diabetes melitus tipe 2 yang dibagi ke dalam dua kelompok yaitu kelompok kontrol dan kelompok yang diberi asupan 18 gram protein kedelai. Hasilnya menunjukkan bahwa kadar insulin darah pasien dengan asupan 18 gram protein meningkat dan sebaliknya kadar glukosa darah menurun. Kanetro *et al.* (2018) menemukan isolat protein kecambah kedelai dapat merangsang sekresi insulin melalui bioassay *in vitro* yang lebih tinggi daripada isolat protein biji kedelai.

Seperti halnya kacang kedelai, kacang hijau diketahui memiliki indeks glikemik rendah namun tinggi akan serat larut yang membantu menurunkan kadar glukosa darah karena penyerapan karbohidrat yang rendah. Briliansari *et al.* (2016) menemukan bahwa pemberian kacang hijau pada tikus putih Wistar yang bunting dengan dosis 0,6 g/ekor/hari dapat mencegah naiknya kadar glukosa darah  $88,60 \pm 8,17$  mg/dl. Widjajaseputra *et al.* (2019) melakukan upaya penurunan potensi diabetes melitus dari kacang hijau dengan variasi perendaman, hasil penelitian menunjukkan bahwa perendaman selama 4 jam dapat menurunkan total serat pangan namun meningkatkan serat pangan larut sehingga menyebabkan kalori lebih sedikit yang menghambat naiknya gula darah bagi wanita menyusui dengan diabetes melitus. Sutedja *et al.* (2020) menemukan bahwa pada kacang koro pedang terdapat senyawa polifenol berupa kaempferol glikosida yang memiliki penghambatan terhadap aktivitas  $\alpha$ -glukosidase lebih tinggi dibandingkan acarbose. Penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase ini memperlambat penyerapan glukosa dalam tubuh bagi para penderita diabetes.

Selain dalam bentuk biji, diabetes dapat dicegah dengan konsumsi dalam bentuk kecambah karena dengan perkecambahan kandungan senyawa bioaktif dari kacang-kacangan akan meningkat dengan biaya ekonomis (Mbithi Mwikya *et al.*, 2001; Vidal-Valverde *et al.*, 2002). Kedelai dalam bentuk biji atau kecambah mengandung asam amino spesifik seperti Leu, Ile (Sans *et al.*, 2006; Yang *et al.*, 2006), Arg (Kim *et al.*, 2004; Yang *et al.*, 2006), Ala, Phe, Lys, Met (Calbet dan MacLean, 2002; van Loon *et al.*, 2000) dikenal sebagai stimulan sekresi insulin. Asam amino dapat mempengaruhi sekresi insulin melalui sejumlah mekanisme yang mungkin terjadi, termasuk menggerakkan faktor penggandengan metabolik, depolarisasi membran plasma, atau peningkatan fungsi mitokondria (Newsholme *et al.*, 2006).

Kacang-kacangan selain memiliki kemampuan sebagai senyawa bioaktif pencegah diabetes juga diketahui memiliki potensi dalam pencegahan penyakit kardiovaskular, jantung koroner atau lainnya karena mengandung senyawa fenolik, fitosterol, oligosakarida, pati resisten (RS), dan saponin (Venkidasamy *et al.*, 2019). Kedelai (*Glycine max* L) dan produk

turunannya merupakan sumber utama isoflavon yang terbagi menjadi *daidzein* dan *genistein* (Singh *et al.*, 2020). Sedangkan isoflavon yang terdapat pada kacang koro pedang adalah sama seperti dalam kacang hijau yaitu jenis *kaempferol* (Sutedja *et al.*, 2020). Menurut Leeya *et al.* (2010), *kaempferol* juga memiliki sifat antihipertensi yang pengaruhnya tampak pada aksi oksida nitrat (NO) dari endotel pada detak jantung atau tekanan darah.

Oksida Nitrogen bekerja setelah cGMP-protein kinase G mengalir dalam sel otot pembuluh darah dan kemudian muncul rangsangan terhadap saluran kalium untuk menghasilkan hiperpolarisasi membran dan penghambatan masuknya kalsium intraseluler, menyebabkan vasodilatasi. Protein kinase G akan bekerja berdasarkan fosforilasi rantai pendek myosin yang ditandai oleh penurunan vasokonstriksi otot polos pembuluh darah menurun (Y. Gao *et al.*, 2016; Puzserova dan Bernatova, 2016). Flavon yang merupakan subkelompok flavonoid kaya *luteolin* memiliki mekanisme berupa pengiriman sinyal untuk mengaktifkan cAMP / protein kinase A, yang selanjutnya juga mengaktifkan sintase NO yang menyebabkan konsentrasi akhir NO endotel meningkat yang selanjutnya *vasodilatasi* terjadi (modulasi saluran kalium dan kalsium) (Calderone *et al.*, 2004; Liu *et al.*, 2004; Su *et al.*, 2015). Mekanisme antihipertensi flavonol jenis *kaempferol* dan *quercetin* berfokus pada modulasi sistem *renin-angiotensin-aldosteron*, dengan memperbaiki disfungsi endotel dan pengaturan kontraksi otot polos pembuluh darah (Larson *et al.*, 2012; Leeya *et al.*, 2010; Thamcharoen *et al.*, 2015). Mekanismenya bergantung pada kemampuan mengaktifkan NO-sintase 3 untuk menghasilkan konsentrasi NO dalam plasma yang lebih tinggi.

Perbandingan jenis dan konsentrasi flavonoid dari ketiga kacang-kacangan lokal (kacang kedelai, kacang hijau dan kacang koro pedang) dalam bentuk biji disajikan pada Tabel 3 untuk selanjutnya dapat digunakan dalam memprediksi manfaatnya sebagai senyawa bioaktif yang berperan dalam pencegahan penyakit.

Tabel 3. Jenis dan konsentrasi flavonoid kacang kedelai, kacang hijau dan koro pedang

No	Jenis Flavonoid	Jenis Kacang	Konsentrasi	Reference
1	Kaempferol	Kacang Kedelai	1,86 mg/100g	Arai <i>et al.</i> , 2000
		Kacang Hijau	0,07 – 6,13 mg/100g	Meenu, Kamboj, <i>et al.</i> , 2016; Meenu, Sharma, <i>et al.</i> , 2016
2	Quercetin	Kacang koro pedang	5,57 mg/100g	Sutedja <i>et al.</i> , 2020
		Kacang Kedelai	1,26 mg/100g	Arai <i>et al.</i> , 2000
		Kacang Hijau	0,17 – 16,2 mg/100g	Meenu <i>et al.</i> , 2016;
3	Luteolin	Kacang koro pedang	-	
		Kacang Kedelai	1,01 mg/100g	Arai <i>et al.</i> , 2000
		Kacang Hijau	0,36 mg/100g	Pajak <i>et al.</i> , 2014
		Kacang koro pedang	-	

## Kesimpulan dan Saran

Laktoferin yang terkandung dalam susu sapi memiliki peran yang sangat penting bagi kesehatan karena kemampuannya untuk mengikat besi sehingga dapat dikategorikan sebagai senyawa bioaktif selain komposisi asam amino ataupun peptida protein di dalamnya sedangkan protein nabati dari kacang-kacangan local seperti kacang kedelai, kacang hijau dan kacang koro pedang selain kaya akan asam amino juga mengandung senyawa isoflavon yang dapat berperan sebagai senyawa bioaktif bagi pencegahan penyakit. Pencampuran keduanya dalam produk pangan diharapkan dapat menghasilkan pangan fungsional yang saling melengkapi dan bermanfaat terhadap kesehatan ataupun pencegahan penyakit degeneratif.

## Daftar Pustaka

- Arai, Y., Watanabe, S., Kimira, M., Shimoi, K., Mochizuki, R., & Kinae, N. (2000). Dietary intakes of flavonols, flavones and isoflavones by Japanese women and the inverse correlation between quercetin intake and plasma LDL cholesterol concentration. *Journal of Nutrition*, 130(9), 2243–2250. <https://doi.org/10.1093/jn/130.9.2243>
- Balsha, K. M., Rateb, A. M., & Mamdoh, A. M. (2018). The Effect of Orally Administered Iron-Saturated Lactoferrin on Systemic Iron Homeostasis in Pregnant Women Suffering from Iron Deficiency and Iron Deficiency Anaemia. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 71(4), 2851–2857.
- Bermejo-Pareja, F., del Ser, T., Valentí, M., de la Fuente, M., Bartolome, F., & Carro, E. (2020). Salivary lactoferrin as biomarker for Alzheimer's disease: Brain-immunity interactions. *Alzheimer's and Dementia*, 16(8), 1196–1204. <https://doi.org/10.1002/alz.12107>
- Biernbaum, E. N., Gnezda, A., Akbar, S., Franklin, R., Venturelli, P. A., & McKillip, J. L. (2021). Lactoferrin as an antimicrobial against *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* O157:H7 in raw milk. *JDS Communications*. <https://doi.org/10.3168/jdsc.2020-0030>
- Briliansari, D. A., Prijadi, B., & Ari Nugroho, F. (2016). Pengaruh Pemberian Kacang Hijau (*Phaseolus radiatus* L.) terhadap Pencegahan Peningkatan Kadar Glukosa Darah pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar Bunting. *Majalah Kesehatan*, 3(1), 25–32. <https://doi.org/10.21776/ub.majalahkesehatan.003.01.4>
- Calbet, J. A. L., & MacLean, D. A. (2002). Plasma Glucagon and Insulin Responses Depend on the Rate of Appearance of Amino Acids after Ingestion of Different Protein Solutions in Humans. *The Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1093/jn/132.8.2174>
- Calderone, V., Chericoni, S., Martinelli, C., Testai, L., Nardi, A., Morelli, I., Breschi, M. C., & Martinotti, E. (2004). Vasorelaxing effects of flavonoids: Investigation on the possible involvement of potassium channels. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 370(4), 290–298. <https://doi.org/10.1007/s00210-004-0964-z>
- Cheng, Y., Sun, J., Zhou, Z., Pan, J., Zou, S., & Chen, J. (2018). Effects of lactoferrin on bone resorption of midpalatal suture during rapid expansion in rats. *American Journal of*



- Cutone, A., Rosa, L., Ianiro, G., Lepanto, M. S., Di Patti, M. C. B., Valenti, P., & Musci, G. (2020). Lactoferrin's anti-cancer properties: Safety, selectivity, and wide range of action. *Biomolecules*, 10(3), 1–26. <https://doi.org/10.3390/biom10030456>
- El-Khawaga, A., & Abdelmaksoud, H. (2019). Effect of Lactoferrin Supplementation on Iron Deficiency Anemia in Primary School Children. *International Journal of Medical Arts*, 0(0), 0–0. <https://doi.org/10.21608/ijma.2019.12596.1003>
- El-Sayed, M., & Awad, S. (2019). Milk Bioactive Peptides: Antioxidant, Antimicrobial and Anti-Diabetic Activities. *Advances in Biochemistry*, 7(1), 22. <https://doi.org/10.11648/j.ab.20190701.15>
- Farnaud, S., & Evans, R. W. (2003). Lactoferrin - A multifunctional protein with antimicrobial properties. *Molecular Immunology*, 40(7), 395–405. [https://doi.org/10.1016/S0161-5890\(03\)00152-4](https://doi.org/10.1016/S0161-5890(03)00152-4)
- Gao, R., Watson, M., Callon, K. E., Tuari, D., Dray, M., Naot, D., Amirapu, S., Munro, J. T., Cornish, J., & Musson, D. S. (2018). Local application of lactoferrin promotes bone regeneration in a rat critical-sized calvarial defect model as demonstrated by micro-CT and histological analysis. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 12(1), e620–e626. <https://doi.org/10.1002/term.2348>
- Gao, Y., Chen, T., & Raj, J. U. (2016). Endothelial and smooth muscle cell interactions in the pathobiology of pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 54(4), 451–460. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2015-0323TR>
- Garg, S., Lule, V. K., Malik, R. K., & Tomar, S. K. (2016). Soy Bioactive Components in Functional Perspective: A Review. *International Journal of Food Properties*, 19(11), 2550–2574. <https://doi.org/10.1080/10942912.2015.1136936>
- Gobbetti, M., Minervini, F., & Rizzello, C. G. (2012). Bioactive peptides in dairy products. *International Journal of Dairy Technology*, 65(1), 1–12. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0307.2011.00725.x>
- Guedes, J. P., Pereira, C. S., Rodrigues, L. R., & Côrte-Real, M. (2018). Bovine milk lactoferrin selectively kills highly metastatic prostate cancer PC-3 and osteosarcoma MG-63 cells in vitro. *Frontiers in Oncology*, 8(JUN), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00200>
- Kim, S. W., McPherson, R. L., & Wu, G. (2004). Dietary Arginine Supplementation Enhances the Growth of Milk-Fed Young Pigs. *The Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1093/jn/134.3.625>
- Korhonen, H. J. ., Rahman, N. N., Khan, M., & Hasan, R. (2009). *Bioactive components from* (Vol. 66).
- Kris-Etherton, P. M., Hecker, K. D., Bonanome, A., Coval, S. M., Binkoski, A. E., Hilpert, K. F., Griel, A. E., & Etherton, T. D. (2002). Bioactive compounds in foods: Their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *American Journal of Medicine*, 113(9 SUPPL. 2), 71–88. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(01\)00995-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(01)00995-0)
- Larson, A. J., David Symons, J., & Jalili, T. (2012). Therapeutic potential of quercetin to decrease blood pressure: Review of efficacy and mechanisms. *Advances in Nutrition*, 3(1), 39–46. <https://doi.org/10.3945/an.111.001271>
- Leeya, Y., Mulvany, M. J., Queiroz, E. F., Marston, A., Hostettmann, K., & Jansakul, C.

- (2010). Hypotensive activity of an n-butanol extract and their purified compounds from leaves of *Phyllanthus acidus* (L.) Skeels in rats. *European Journal of Pharmacology*, 649(1–3), 301–313. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.09.038>
- Lepanto, M. S., Rosa, L., Cutone, A., Conte, M. P., Paesano, R., & Valenti, P. (2018). Efficacy of lactoferrin oral administration in the treatment of anemia and anemia of inflammation in pregnant and non-pregnant women: An interventional study. *Frontiers in Immunology*, 9(SEP), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02123>
- Li, H. Y., Li, P., Yang, H. G., Wang, Y. Z., Huang, G. X., Wang, J. Q., & Zheng, N. (2019). Investigation and comparison of the anti-tumor activities of lactoferrin,  $\alpha$ -lactalbumin, and  $\beta$ -lactoglobulin in A549, HT29, HepG2, and MDA231-LM2 tumor models. *Journal of Dairy Science*, 102(11), 9586–9597. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-16429>
- Li, Hui Ying, Li, M., Luo, C. C., Wang, J. Q., & Zheng, N. (2017). Lactoferrin Exerts Antitumor Effects by Inhibiting Angiogenesis in a HT29 Human Colon Tumor Model. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(48), 10464–10472. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b03390>
- Liu, D., Homan, L. L., & Dillon, J. S. (2004). Genistein acutely stimulates nitric oxide synthesis in vascular endothelial cells by a cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent mechanism. *Endocrinology*, 145(12), 5532–5539. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0102>
- Lönnerdal, B. (2003). Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 77(6). <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.6.1537s>
- Mbithi Mwikya, S., Van Camp, J., Rodriguez, R., & Huyghebaert, A. (2001). Effects of sprouting on nutrient and antinutrient composition of kidney beans (*Phaseolus vulgaris* var. Rose coco). *European Food Research and Technology*, 212(2), 188–191. <https://doi.org/10.1007/s002170000200>
- Meenu, M., Kamboj, U., Sharma, A., Guha, P., & Mishra, S. (2016). Green method for determination of phenolic compounds in mung bean (*Vigna radiata* L.) based on near-infrared spectroscopy and chemometrics. *International Journal of Food Science and Technology*, 51(12), 2520–2527. <https://doi.org/10.1111/ijfs.13232>
- Meenu, M., Sharma, A., Guha, P., & Mishra, S. (2016). A Rapid High-Performance Liquid Chromatography Photodiode Array Detection Method to Determine Phenolic Compounds in Mung Bean (*Vigna radiata* L.). *International Journal of Food Properties*, 19(10), 2223–2237. <https://doi.org/10.1080/10942912.2015.1121396>
- Michael, K. G., Sogbesan, O. A., & Onyia, L. U. (2018). Effect of Processing Methods on the Nutritional Value of *Canavalia ensiformis* Jack Bean Seed Meal. *Journal of Food Processing & Technology*, 9(12). <https://doi.org/10.4172/2157-7110.1000766>
- Newsholme, P., Brennan, L., & Bender, K. (2006). Amino acid metabolism,  $\beta$ -cell function, and diabetes. *Diabetes*, 55(SUPPL. 2), 39–47. <https://doi.org/10.2337/db06-S006>
- Niaz, B., Saeed, F., Ahmed, A., Imran, M., Maan, A. A., Khan, M. K. I., Tufail, T., Anjum, F. M., Hussain, S., & Suleria, H. A. R. (2019). Lactoferrin (LF): a natural antimicrobial protein. *International Journal of Food Properties*, 22(1), 1626–1641. <https://doi.org/10.1080/10942912.2019.1666137>
- Pajak, P., Socha, R., Gałkowska, D., Rożnowski, J., & Fortuna, T. (2014). Phenolic profile and antioxidant activity in selected seeds and sprouts. *Food Chemistry*, 143, 300–306. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.07.064>

- Pan, Y., Rowney, M., Guo, P., & Hobman, P. (2007). Biological properties of lactoferrin: An overview. *Australian Journal of Dairy Technology*, *62*(1), 31–42.
- Purwoko, A. E., Astuti, I., Asdie, A. H., & Sugiyanto. (2019). Effect of Soybean-based Food Supplement on Insulin and Glucose Levels in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Indonesian Journal of Pharmacy*, *30*(3), 208–216. <https://doi.org/10.14499/indonesianjpharm30iss3pp208>
- Puzserova, A., & Bernatova, I. (2016). Blood pressure regulation in stress: Focus on nitric oxide-dependent mechanisms. *Physiological Research*, *65*, S309–S342. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933442>
- Sans, M. D., Tashiro, M., Vogel, N. L., Kimball, S. R., D'Alecy, L. G., & Williams, J. A. (2006). Leucine Activates Pancreatic Translational Machinery in Rats and Mice through mTOR Independently of CCK and Insulin1–3. *The Journal of Nutrition*, *136*(7), 1792–1799. <https://doi.org/10.1093/jn/136.7.1792>
- Schanbacher, F. L., Talhouk, R. S., Murray, F. A., Gherman, L. I., & Willett, L. B. (1998). *Milk-Borne Bioactive Peptides*. *6946*(98), 393–403.
- Shi, P., Fan, F., Chen, H., Xu, Z., Cheng, S., Lu, W., & Du, M. (2020). A bovine lactoferrin-derived peptide induced osteogenesis via regulation of osteoblast proliferation and differentiation. *Journal of Dairy Science*, *103*(5), 3950–3960. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17425>
- Singh, J. P., Singh, B., & Kaur, A. (2020). *Bioactive Compounds of Legume Seeds*. October, 1–21. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-44578-2\\_33-1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-44578-2_33-1)
- Su, J., Xu, H. T., Yu, J. J., Gao, J. L., Lei, J., Yin, Q. S., Li, B., Pang, M. X., Su, M. X., Mi, W. J., Chen, S. H., & Lv, G. Y. (2015). Luteolin Ameliorates Hypertensive Vascular Remodeling through Inhibiting the Proliferation and Migration of Vascular Smooth Muscle Cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2015*. <https://doi.org/10.1155/2015/364876>
- Sutedja, A. M., Yanase, E., Batubara, I., Fardiaz, D., & Lioe, H. N. (2020). Identification and Characterization of  $\alpha$ -Glucosidase Inhibition Flavonol Glycosides from Jack Bean (*Canavalia ensiformis* (L.) DC. *Molecules*, *25*(11). <https://doi.org/10.3390/molecules25112481>
- Taruni R, T., Sivaraman, M., Dutta, T., & K. R. Dhanasekar, D. (2018). A Comparative Study to Evaluate the Efficacy of Oral Lactoferrin Fortified Bovine Colostrum with Oral Iron in the Treatment of Iron Deficiency Anemia. *International Journal of Medicine and Public Health*, *8*(2), 65–70. <https://doi.org/10.5530/ijmedph.2018.2.15>
- Thamcharoen, N., Susantitaphong, P., Wongrakpanich, S., Chongsathidkiet, P., Tantrachoti, P., Pitukweerakul, S., Avihingsanon, Y., Praditpornsilpa, K., Jaber, B. L., & Eiam-Ong, S. (2015). Effect of N- and T-type calcium channel blocker on proteinuria, blood pressure and kidney function in hypertensive patients: A meta-analysis. *Hypertension Research*, *38*(12), 847–855. <https://doi.org/10.1038/hr.2015.69>
- van Loon, L. J. C., Kruijshoop, M., Verhagen, H., Saris, W. H. M., & Wagenmakers, A. J. M. (2000). Ingestion of Protein Hydrolysate and Amino Acid–Carbohydrate Mixtures Increases Postexercise Plasma Insulin Responses in Men. *The Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1093/jn/130.10.2508>
- Vega-Bautista, A., de la Garza, M., Carrero, J. C., Campos-Rodríguez, R., Godínez-Victoria, M., & Drago-Serrano, M. E. (2019). The impact of lactoferrin on the growth of intestinal

- inhabitant bacteria. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(19).  
<https://doi.org/10.3390/ijms20194707>
- Venkidasamy, B., Selvaraj, D., Nile, A. S., Ramalingam, S., Kai, G., & Nile, S. H. (2019). Indian pulses: A review on nutritional, functional and biochemical properties with future perspectives. *Trends in Food Science and Technology*, 88(March), 228–242.  
<https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.03.012>
- Vidal-Valverde, C., Frias, J., Sierra, I., Blazquez, I., Lambein, F., & Kuo, Y. H. (2002). New functional legume foods by germination: Effect on the nutritive value of beans, lentils and peas. *European Food Research and Technology*, 215(6), 472–477.  
<https://doi.org/10.1007/s00217-002-0602-2>
- Wakabayashi, H., Yamauchi, K., & Takase, M. (2006). Lactoferrin research, technology and applications. *International Dairy Journal*, 16(11), 1241–1251.  
<https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2006.06.013>
- Walia, A., Gupta, A. K., & Sharma, V. (2019). Role of Bioactive Compounds in Human Health. *Acta Scientific Medical Sciences*, 3(9), 25–33.
- Weaver, C. M. (2014). Bioactive foods and ingredients for health. *Advances in Nutrition*, 5(3), 306S–311S. <https://doi.org/10.3945/an.113.005124>
- Widjajaseputra, A. I., Widyastuti, T. E. W., & Trisnawati, C. Y. (2019). Mung bean as food source for breastfeeding women with diabetes mellitus in Indonesia: Carbohydrate profiles at different soaking times. *Food Research*, 3(6), 828–832.  
[https://doi.org/10.26656/fr.2017.3\(6\).209](https://doi.org/10.26656/fr.2017.3(6).209)
- Yang, J., Wong, R. K., Park, M., Wu, J., Cook, J. R., York, D. A., Deng, S., Markmann, J., Naji, A., Wolf, B. A., & Gao, Z. (2006). *Leucine Regulation of Glucokinase and ATP Synthase*. 55(January), 193–201.
- Zheng, J., Xie, Y., Li, F., Zhou, Y., Qi, L., Liu, L., & Chen, Z. (2020). Lactoferrin improves cognitive function and attenuates brain senescence in aged mice. *Journal of Functional Foods*, 65(November 2019), 103736. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103736>
- Zimecki, M., & Kruzel, M. L. (2007). Milk-derived proteins and peptides of potential therapeutic and nutritive value. *Journal of Experimental Therapeutics and Oncology*, 6(2), 89–106.