

POTENSI BIOSUPLEMEN SINBIOTIK DALAM SOYGURT SEBAGAI TERAPI ADJUVAN PADA PASIEN NEFROPATI DIABETIK

Ratna dwi krismondani,¹

¹Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, UPN veteran Jakarta, Jakarta

²Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran, UPN Veteran Jakarta, Jakarta

ABSTRAK

Korespondensi:

ratna krismondani

Email author:

dwi801607@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 11 April 2021
Selesai revisi: 10 Juni 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i1.373

Pendahuluan: Saat ini prevalensi diabetes melitus (DM) tipe 2 di seluruh dunia mencapai proporsi pandemik yang menyerang lebih dari 8% populasi global (hampir lebih dari 350 juta orang) dan akan meningkat menjadi lebih dari 550 juta orang pada tahun 2035. Hiperglikemia persisten pada pasien diabetes melitus dapat berkembang menjadi penyakit ginjal kronis yang disebut nefropati diabetik. Diperkirakan 25% hingga 40% penderita diabetes melitus akan berkembang menjadi nefropati diabetik secara progresif setelah 15 tahun durasi penyakitnya terjadi dan 20 % pasien nefropati diabetik akan berkembang menjadi penyakit ginjal stadium akhir atau *end stage kidney disease* (ESKD) yang membutuhkan transpalantasi organ atau dialisis. Intervensi terapeutik yang diberikan untuk pasien DM dengan nefropati diabetik belum dapat mencegah progresifitas kerusakan ginjal. Penelitian akhir-akhir ini menemukan potensi dari biosuplemen sinbiotik soygurt sebagai terapi adjuvant yang potensial untuk pasien nefropati diabetik.

Pembahasan: Soygurt merupakan biosuplemen yang berasal dari susu kedelai yang difermentasikan. Potensinya sebagai terapi adjuvant pada pasien nefropati diabetik melalui dua mekanisme yaitu mekanisme langsung dan tidak langsung. Pada mekanisme langsung bermanfaat dalam memperbaiki dan mencegah kerusakan ginjal dengan berperan sebagai antioksidan, menghambat pelepasan mediator inflamasi dan faktor koagulasi darah, serta memperbaiki dan menghambat terjadinya fibrosis pada ginjal. Sedangkan pada mekanisme tidak langsung bermanfaat dalam menurunkan faktor risiko terjadi komplikasi diabetes melitus pada ginjal seperti obesitas, resistensi insulin, hiperglikemi, hipertensi dan dislipidemia.

Simpulan: Biosuplemen sinbiotik soygurt memiliki potensi yang besar dalam mencegah progresifitas dan memperbaiki faktor risiko kerusakan ginjal pada pasien nefropati diabetik.

Kata Kunci: Nefropati Diabetik, Soygurt, Sinbiotik

POTENTIAL OF SYNBIOTIC BIOSUPLEMEN IN SOYGURT AS ADJUVANT THERAPY IN DIABETIC NEPHROPATHY PATIENTS

ABSTRACT

Background: Prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM) worldwide reaches a pandemic proportion that affects more than 8% of the global population (350 million people) and will increase to more than 550 million people by 2035. Persistent hyperglycemia in diabetic mellitus patients can develop into a chronic kidney disease called diabetic nephropathy. It is estimated that 25% to 40% of diabetic mellitus patients will develop into diabetic nephropathy progressively after 15 years of the duration of the disease and 20% of diabetic nephropathy patients will develop into end stage kidney disease (ESKD) that requires organ transplanation or dialysis. Therapeutic interventions given to DM patients with diabetic nephropathy have not been able to prevent the progressiveness of renal damage. Recent research has found the potential of soygurt synbiotic biosuplemen as a potential adjuvant therapy for diabetic nephropathy patients.

Discussion: Soygurt is a biosuplemen derived from fermented soy milk. Its potential as adjuvant therapy in diabetic nephropathy patients through two mechanisms is a direct and indirect mechanism. In direct mechanisms useful in repairing and preventing kidney damage by acting as an antioxidant, inhibiting the release of inflammatory mediators and blood coagulation factors, as well as improving and inhibiting the occurrence of fibrosis in the kidneys. While indirect mechanisms are useful in lowering risk factors for complications of diabetes mellitus in the kidneys such as obesity, insulin resistance, hyperglycemic, hypertension and dyslipidemia.

Conclusion: Soygurt synbiotic biosuplemen have great potential in preventing progressiveity and improving risk factors for kidney damage in diabetic nephropathy patients.

Keywords: Diabetic Nephropathy, Soygurt, Synbiotic

1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolik menahun akibat pankreas tidak dapat memproduksi cukup hormon insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi dengan efektif^[1]. Saat ini prevalensi diabetes melitus di seluruh dunia mencapai proporsi pandemik yang menyerang lebih dari 8% populasi global (hampir lebih dari 350 juta orang) dan akan meningkat menjadi lebih dari 550 juta orang pada tahun 2035^[2]. Diabetes melitus yang kronis dengan kontrol glukosa yang buruk dapat menimbulkan komplikasi pada banyak organ. Salah satu organ yang terpengaruh akibat hiperglikemia kronis adalah ginjal.

Ginjal merupakan organ yang terletak retroperitoneal berbentuk seperti kacang yang berfungsi untuk menghasilkan urin dan membuang sisa metabolisme tubuh yang bersifat toksik^[3]. Hiperglikemia persisten pada pasien diabetes melitus dapat berkembang menjadi penyakit ginjal kronis yang disebut nefropati diabetik. Diperkirakan 25 % hingga 40% penderita diabetes melitus akan berkembang menjadi nefropati diabetik secara progresif setelah 15 tahun durasi penyakit terjadi dan 20% pasien nefropati diabetik akan berkembang menjadi penyakit ginjal stadium akhir atau *end stage kidney disease* (ESKD) yang membutuhkan transplantasi organ atau dialysis^[4].

End stage kidney disease (ESKD) merupakan penyebab utama kematian pada pasien diabetes melitus dengan nefropati diabetik^[4]. Baik DM tipe 2 dan tipe 1 dapat berkembang menjadi nefropati diabetik namun, pada DM tipe 2 prevalensi nefropati diabetik yang berkembang menjadi ESKD jauh lebih rendah jika dibandingkan dengan DM tipe 1. Akan tetapi karena prevalensi DM tipe 2 lebih tinggi jika dibandingkan dengan DM tipe 1 menyebabkan sebagian besar ESKD terjadi pada pasien DM tipe 2^[5,6].

Pengobatan terhadap nefropati diabetik saat ini ditujukan untuk mengontrol gula darah dan faktor risiko yang dapat memperparah komplikasi kerusakan ginjal seperti resistensi insulin, hiperglikemia, obesitas, hipertensi, dan dislipidemia^[7]. Pasien diabetes melitus dengan nefropati

diabetik diharuskan untuk mengonsumsi obat anti diabetes secara teratur, mengontrol tekanan darah, mengonsumsi obat penurun kadar lipid dan menjalankan gaya hidup yang sehat. Intervensi pengobatan tersebut diharapkan dapat menunda perkembangan nefropati diabetik^[7]. Faktanya, meskipun intervensi terapeutik di atas telah dijalankan dengan baik, angka mortalitas dan morbiditas akibat nefropati diabetik masih tetap tinggi dan sebagian besar pasien dengan nefropati diabetik tetap berkembang menjadi gagal ginjal stadium akhir (ESKD)^[7]. Pemberian beberapa jenis obat-obatan tersebut dalam jangka waktu yang panjang juga dapat menurunkan efektifitas dari kerja obat dan menimbulkan efek samping terhadap tubuh serta meningkatkan beban ekonomi yang ditanggung oleh individu, keluarga maupun pemerintah. Gaya hidup yang sehat tetap merupakan strategi utama dalam pengobatan nefropati diabetik melalui olahraga teratur dan pengaturan pola makan.

Saat ini, mulai dikembangkan penelitian yang bertujuan untuk menguji efektifitas dari biosuplemen sinbiotik terhadap pasien nefropati diabetik^[8]. Salah satu biosuplemen yang aman dikonsumsi oleh pasien nefropati diabetik adalah soygurt. Soygurt merupakan kombinasi probiotik *Lactobacillus sp* dengan susu kedelai^[9]. Kedelai merupakan tanaman yang mudah diperoleh dengan harga yang terjangkau dan Indonesia merupakan negara dengan jumlah produksi kedelai mencapai 0,9 juta ton pada tahun 2020. Biji kedelai mengandung oligosakarida yang berperan sebagai prebiotik^[10] dan *isoflavone* sekitar 128 mg – 380 mg/100 gram, dimana kandungan *isoflavone* ini akan meningkat jika pengolahan kedelai menggunakan teknik fermentasi^[11]. Biji kedelai juga rendah akan kandungan fosfor sehingga sangat aman untuk dikonsumsi oleh pasien nefropati diabetik yang harus membatasi konsumsi fosfor dalam makanan.

Pengolahan biji kedelai menjadi soygurt yang mengandung probiotik dari bakteri *Lactobacillus sp* dapat bekerja secara sinergis^[11]. Penelitian sebelumnya menyatakan pemberian soygurt pada pasien nefropati diabetik

dapat meningkatkan sensitifitas insulin, menurunkan tekanan darah, mencegah obesitas, memperbaiki kondisi dislipidemia, menghambat pelepasan sitokin pro-inflamasi, sebagai antioksidan, anti fibrotik, dan menurunkan kadar faktor koagulasi sehingga pemberian biosuplemen sinbiotik yang berasal dari soygurt dapat dipertimbangkan sebagai terapi adjuvan pada pasien nefropati diabetik.

2. PEMBAHASAN

Ginjal merupakan organ berbentuk kacang merah berukuran kira-kira 11x7x6 cm yang terletak retroperitoneal di kanan dan kiri tulang belakang, di bawah hati dan limpa^[12]. Kedua ginjal terletak di sekitar vertebra T12 hingga L3. Secara anatomi ginjal terdiri dari korteks pada bagian luar dan medula pada bagian dalam. Ginjal dibungkus oleh jaringan ikat longgar yang disebut kapsula. Unit fungsional dari ginjal disebut nefron yang berjumlah lebih dari satu juta dalam satu ginjal^[12,13]. Nefron berfungsi sebagai regulator air dan zat terlarut terutama elektrolit dalam tubuh dengan cara menyaring darah yang melalui arteri renalis kemudian mereabsorpsi zat terlarut yang masih dibutuhkan oleh tubuh serta mengeluarkan sampah metabolisme seperti urea, kreatinin, asam urat dan zat kimia asing^[12,13]. Ginjal juga berperan sebagai organ endokrin dengan mensekresikan hormon renin dan eritropoietin^[12].

Nefropati diabetik merupakan kelainan degeneratif vaskuler ginjal yang berhubungan dengan gangguan metabolisme glukosa pada pasien diabetes melitus^[14]. Nefropati diabetik didefinisikan sebagai sindrom klinis pada pasien DM yang ditandai dengan albuminuria menetap >300 mg/hari atau >200 mikrogram/menit pada minimal dua kali pemeriksaan dalam kurun waktu tiga sampai enam bulan^[15]. Albuminaria pada pasien nefropati diabetik disebabkan oleh reaksi inflamasi yang menyebabkan terjadinya peningkatan permeabilitas pembuluh darah glomerulus sehingga protein yang berukuran kecil seperti albumin dapat lolos ke urin^[16]. Nefropati diabetik juga memicu reaksi inflamasi yang dapat menimbulkan terbentuknya fibrosis pada glomerulus yang

berpengaruh terhadap penurunan GFR (*glomerular filtration rate*). Penurunan GFR akan merangsang *renin angiotension aldosterone system* (RAAS) yang berpengaruh terhadap peningkatan tekanan darah pada pasien nefropati diabetik^[17].

Hiperglikemia yang persisten merupakan mediator utama yang berperan dalam patogenesis nefropati diabetik^[22]. Terdapat tiga jalur metabolisme yang terlibat dalam patogenesis nefropati diabetik yang diakibatkan oleh hiperglikemia^[18,19]. Pertama, pembentukan produk akhir glikasi lanjut (*advanced glycation end products/AGE*). AGE dibentuk sebagai akibat reaksi non enzimatis antara prekursor intrasel yang berasal dari glukosa dengan kelompok asam amino dari protein intrasel dan ekstrasel. AGE akan berikatan dengan reseptor spesifik yang diekspresikan oleh sel inflamasi dan endotel serta otot polos pembuluh darah. Ikatan ini dapat menyebabkan pelepasan sitokin dan faktor pertumbuhan pro-inflamasi dari makrofag pada tunika intima, terbentuknya ROS pada sel endotel, peningkatan aktivitas prokoagulan pada sel endotel dan makrofag, peningkatan proliferasi otot polos pembuluh darah dan sintesis matriks ekstrasel.

Kedua, aktivasi *protein kinase C* (pkc). Aktivasi *protein kinase C* oleh ion kalsium dan *second messenger diasilgliserol* merupakan jalur transduksi pada banyak sistem di dalam sel. Hiperglikemia intraseluler dapat merangsang sintesis *de novo diasilgliserol* dan selanjutnya mengaktifkan *protein kinase C*. Aktivasi *protein kinase C* akan merangsang produksi molekul pro-angiogenik seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang berimplikasi terhadap timbulnya neovaskularisasi dan produksi *transforming growth factor* (TGF) yang menyebabkan peningkatan deposit matriks pada membran basal glomerulus.

Ketiga, gangguan jalur poliol. Pada beberapa jaringan yang tidak membutuhkan insulin untuk transpor glukosa misalnya ginjal dan pembuluh darah, hiperglikemia menyebabkan peningkatan glukosa intrasel yang kemudian akan dimetabolisme oleh

enzim *aldose reductase* menjadi sorbitol. Perubahan glukosa menjadi sorbitol membutuhkan NADPH untuk mereduksi GSSG menjadi GSH. NADPH merupakan antioksidan dalam tubuh manusia. Hiperglikemia dapat menyebabkan penurunan jumlah NADPH yang terbentuk di tubuh sehingga menyebabkan meningkatnya jumlah radikal bebas di darah yang dapat merangsang proses inflamasi dan kerusakan pada kapiler glomerulus.

Berdasarkan gambaran patologi anatomi dari nefropati diabetik, dapat ditemukan tiga lesi^[21,22]. Pertama, penebalan membran basal. Membran basal kapiler glomerulus yang menebal ditemukan di sepanjang pembuluh darah *afferent* dan *efferent* renalis yang menimbulkan penurunan GFR. Kedua, sklerosis mesangium difus yang terdiri atas peningkatan difus matriks mesangium bersama dengan proliferasi sel mesangium dan selalu berkaitan dengan penebalan membran basal glomerulus. Apabila kondisi ini memberat dapat menimbulkan sindrom nefrotik yang ditandai oleh proteinuria, hipoalbuminemia, dan edema anasarka. Ketiga, glomerulosklerosis nodular merupakan suatu lesi pada glomerulus yang tampak khas dengan deposit matriks berlapis yang menyerupai bola pada tepi glomerulus. Glomerulonefritis nodular merupakan penyebab utama tingginya morbiditas dan mortalitas pada pasien nefropati diabetik^[22].

Faktor risiko lain yang dapat mempercepat perkembangan nefropati diabetik pada pasien diabetes melitus seperti obesitas, dislipidemia dan hipertensi^[23,24]. Kondisi obesitas dapat memperparah terjadinya resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas sehingga kondisi hiperglikemia semakin persisten. Selain itu obesitas merupakan faktor risiko terjadinya dislipidemia dan hipertensi. Kondisi dislipidemia dapat menimbulkan peningkatan kadar LDL yang akan membentuk plak aterosklerosis dan meningkatnya pembentukan ROS pada pembuluh darah^[25]. Hipertensi yang ditimbulkan oleh kondisi hiperglikemia juga dapat menyebabkan vasokonstriksi pada arteri renalis sehingga menimbulkan penurunan GFR. Kondisi ini kemudian akan merangsang RAAS (*renin*

angiotensin aldosterone system) sehingga terjadi pelepasan renin, angiotensin, dan aldosteron. Hormon tersebut akan semakin menaikkan tekanan darah dan menimbulkan semakin buruknya kondisi ginjal pada pasien nefropati diabetik^[26].

Pemberian terapi untuk pasien nefropati diabetik selain dengan pemberian obat anti diabetes, juga diberikan terapi untuk mengendalikan faktor risiko yang dapat memperberat dan mempercepat perkembangan nefropati diabetik seperti dislipidemia, hipertensi dan obesitas. Faktanya, strategi terapi saat ini masih belum cukup efektif dalam menghambat perkembangan nefropati diabetik. Nefropati diabetik masih merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan pada pasien diabetes melitus^[27] oleh karena itu, perlu adanya sebuah inovasi terbaru yang dapat menjadi terapi adjuvan pada pasien nefropati diabetik yang bertujuan untuk membantu dalam meningkatkan efektifitas kerja terapi obat, meminimalisir efek samping yang terjadi dan meningkatkan fungsi ginjal. Studi penelitian pada akhir-akhir ini menemukan potensi mikrobiota usus dalam mengontrol faktor risiko nefropati diabetik dan perannya dalam memperbaiki kerusakan ginjal akibat nefropati diabetik^[27].

Pemberian prebiotik dan probiotik yang disebut sebagai biosuplemen sinbiotik dapat memberikan efek sinergis dalam saluran cerna. Salah satu biosuplemen sinbiotik yang aman dikonsumsi oleh pasien diabetes melitus dengan nefropati diabetik adalah soygurt. Soygurt merupakan produk fermentasi yang berasal dari susu kedelai yang ditambahkan bakteri probiotik yaitu *Lactobacillus plantarum* A7, *Lactobacillus casei*, dan *Lactobacillus bulgaricus*^[28]. Pada pasien diabetes melitus dengan nefropati diabetik asupan fosfor makanan harus dibatasi. Kandungan fosfor paling rendah terdapat pada susu kedelai dibandingkan dengan produk susu lainnya^[11]. Mengkombinasikan probiotik dengan susu kedelai merupakan pilihan yang tepat untuk diberikan pada pasien diabetes melitus dengan nefropati diabetik.

Bahan yang digunakan untuk membuat biosuplemen soygurt adalah kedelai, susu skim, glukosa, starter pasar misalnya cimory. Susu kedelai yang digunakan untuk membuat soygurt adalah susu kedelai yang dihasilkan dari proses basah. Kedelai disortasi, direndam 3 jam dan di *blansing* \pm 10 menit. Kemudian kedelai digiling dengan penambahan air panas dan bubur kedelai disaring dengan kain saring dan selanjutnya susu kedelai dipanaskan sampai mendidih. Susu kedelai yang telah dingin sebanyak 1 liter kemudian dicampur dengan susu skim sebanyak 5% dan glukosa sebanyak 5%. Kemudian dilakukan pemanasan pada suhu 80°C selama 30 menit. Selanjutnya didinginkan sampai suhu 37°C. Setelah itu diinokulasi dengan kultur starter sebanyak 5% dan diinkubasi selama 9-12 jam^[29].

Terdapat dua mekanisme kerja dari biosuplemen soygurt dalam memperlambat dan memperbaiki nefropati diabetik. (1) Secara tidak langsung dan (2) secara langsung. Pada mekanisme secara tidak langsung biosuplemen soygurt berperan dalam memperbaiki faktor risiko yang dapat mempercepat maupun memperberat terjadinya nefropati diabetik seperti hipertensi, dislipidemia, obesitas dan resistensi insulin. Berdasarkan penelitian Hari M, *et al* kandungan *Lactobacillus plantarum* A7 dalam soygurt dapat memperbaiki tekanan darah pada pasien 40 pasien diabetes melitus usia 35-68 tahun yang intervensi dengan konsumsi soygurt 200 ml/hari selama 8 minggu. Pada penelitian ini ditemukan adanya penurunan tekanan darah sistolik ($P < 0,001$) dan tekanan diastolik ($P < 0,050$) secara signifikan^[30]. Hal ini berkaitan dengan penurunan sitokin pro-inflamasi dan peningkatan permeabilitas usus sehingga mengakibatkan vasodilatasi splanchnik akibatnya terjadi penurunan tekanan darah^[30].

Pada pasien DM dengan dislipidemia konsumsi soygurt yang mengandung *lactobacillus sp* mampu menurunkan kolesterol total dan kadar kolesterol LDL secara efektif pada sebuah meta analisis dengan 13 uji kontrol secara acak^[31]. Mekanisme penurunan kadar kolesterol dapat melalui mekanisme berikut: pengurangan sirkulasi enterohepatik dari

garam empedu, asimilasi kolesterol di saluran gastrointestinal, produksi asam propionat yang dapat menurunkan lemak darah, konversi kolesterol menjadi *coprostanol* di usus dan produksi *short chain fatty acid* (SCFA) dari hasil fermentasi produk glukosa pada lumen usus yang kemudian SCFA dapat diserap oleh mukosa usus besar dan berperan dalam menghambat produksi asam lemak di hepar^[31,32,33]. Selain itu beberapa penelitian melaporkan bahwa intervensi diet dengan yogurt yang mengandung probiotik (*Enterococcus faecium*, *Streptococcus thermophilus* L. *acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, L. *plantarum* atau *B. lactis*) secara signifikan mengurangi kolesterol total serum dan kolesterol LDL dan meningkatkan rasio kolesterol LDL:HD^[34]. Meta-analisis terkini dari studi intervensi ini menunjukkan bahwa produk yoghurt yang difermentasi menghasilkan penurunan kolesterol total sebesar 4% dan penurunan kolesterol LDL sebesar 5%^[34].

Beberapa strain bakteri probiotik dapat mempengaruhi kadar kolesterol darah dengan mengekspresikan enzim bakteri *hidrolase* yang dapat mengurangi reabsorpsi dari asam empedu yang disekresikan sehingga mendorong peningkatan sintesis asam empedu di hati dan pelepasan selanjutnya di usus^[35]. Hal ini menyebabkan semakin banyak kolesterol yang digunakan untuk membentuk asam empedu dan kadarnya menurun dalam darah^[35]. Studi lainnya yang dilakukan pada tikus wistar yang mengalami diabetik akibat pemberian 50 *streptozosin-nicotinamide* (STZ-NA) yang kemudian diintervensi dengan pemberian susu kedelai dan probiotik susu kedelai selama 30 hari. Hasil penelitian ini menunjukkan kadar LDL-C, gula darah puasa dan tiasilgliserol serta peningkatan HDL-C plasma^[36].

Pada pasien DM dengan obesitas, mikroflora usus dapat memodulasi asupan energi dan metabolisme melalui produksi *short chain fatty acid* (SCFA) dari polisakarida yang tidak dapat dicerna. SCFA seperti asetat, butirrat dan propionat diproduksi oleh hasil fermentasi bakteri sebagai substrat energi. SCFA dapat mengaktifkan reseptor *G-protein-coupled* yaitu GPR41 dan GPR43 pada sel epitel usus, SCFA

merangsang sekresi *peptida YY* (PYY) dan *glukagon-like peptide* (GLP)-1 oleh sel L^[37]. GLP-1 adalah hormon peptida, yang meningkatkan transduksi sinyal insulin hati, memperkuat oksidasi asam lemak hepatosit, mengurangi penumpukan lemak di sel hati meningkatkan produksi insulin dan menurunkan produksi glukagon oleh pankreas^[32,37,38]. *Peptida YY* (PYY) adalah hormon peptida lainnya yang disekresikan oleh sel L. *Peptida YY* (PYY) mengatur nafsu makan dan kenyang dengan cara menghambat sekresi lambung dan pankreas yang diinduksi makanan serta meningkatkan ambilan glukosa oleh otot dan jaringan adiposa^[32,39].

Aktivitas AMPK juga meningkat di hepar akibat stimulasi dari produk SCFA yang dapat menurunkan proses glukoneogenesis dan menghambat aktivitas HMG-COS *Reduktase* yang berperan dalam pembentukan kolesterol^[32]. Mekanisme lain strain probiotik mampu meningkatkan meningkatkan tingkat ekspresi protein PI3K dan tingkat fosforilasi AKT pada sel HepG2 yang berperan dalam peningkatan ambilan glukosa oleh hepar dengan meningkatkan sensitivitas insulin^[40,41]. Penelitian lainnya juga telah menunjukkan bahwa kandungan probiotik dan *isoflavone* dalam kedelai dapat menurunkan kadar sitokin inflamasi, terutama TNF- α dan IL-6. Hal ini disebabkan ekspresi berlebih dari TNF- α dan IL-6 juga terkait erat resistensi insulin. TNF- α menghambat pengikatan reseptor insulin ke substrat, meningkatkan konsentrasi asam lemak bebas perifer, menyebabkan gangguan metabolisme lipid dan menurunkan ekspresi GLUT-4 pada sel^[42,43]. Sedangkan IL-6 merupakan faktor inflamasi penting yang dapat menghambat fosforilasi substrat reseptor insulin, mengaktifkan PI3K dan AKT, dan selanjutnya mempengaruhi hilir serangkaian reaksi bertingkat yang pada akhirnya menghambat sistem pensinyalan insulin dan memperburuk kondisi resistensi insulin. Serta kedua mediator ini dapat menimbulkan inflamasi kronis pada berbagai organ seperti ginjal. Peran probiotik dan *isoflavone* pada biji kedelai mampu menghambat faktor inflamasi IL-6 dan

TNF- α sehingga pada akhirnya dapat menghambat kerusakan hepar, pancreas, ginjal dan organ lainnya serta memperbaiki resistensi insulin^[44].

Mekanisme langsung biosuplemen soygurt dapat bekerja secara langsung pada organ ginjal melalui empat mekanisme. (1) Menurunkan stres oksidatif sel (2) menghambat pelepasan faktor koagulasi (3) menurunkan sitokin proinflamasi dan (4) anti fibrotik. Berdasarkan sebuah studi tentang pengaruh dari pemberian soygurt pada pasien nefropati diabetik menunjukkan susu kedelai yang diperkaya dengan *Lactobacillus plantarum* A7 pada penanda biologis stres oksidatif termasuk *malondialdehyde* (MDA), *glutathione teroksidasi* (GSSG), mengurangi *glutathione* (GSH), *8-iso-prostaglandin F2a* (8-iso-PGF2a), *glutathione peroksidase* (GSH-Px), *glutathione reduktase* (GR), dan kapasitas antioksidan total (TAC) di antara pasien diabetes tipe 2 dengan nefropati.

Studi ini menggunakan 48 penderita diabetes (22 laki-laki dan 26 perempuan) dengan nefropati. Pada kelompok kontrol diberikan 200 ml/hari susu kedelai sedangkan pada kelompok intervensi diberikan 200 ml/hari probiotik susu kedelai selama 8 minggu^[29,45]. Hasil penelitian menunjukkan GSH lebih tinggi pada kelompok probiotik susu kedelai dibandingkan dengan kelompok susu kedelai pada akhir penelitian, tetapi GSSG menurun pada kelompok probiotik susu kedelai. Selanjutnya kadar GPx dan GR sebagai enzim antioksidan meningkat dalam dua kelompok intervensi. Selanjutnya, kadar serum 8-*iso-PGF2a* atau MDA tidak menurun secara signifikan di antara dua kelompok. Selain itu terjadi penurunan kadar kreatinin, interleukin-18, dan asam sialat dalam serum pasien yang di intervensi dengan probiotik susu kedelai dibandingkan dengan susu kedelai konvensional. Albuminuria juga berkurang pada pasien yang memakai probiotik susu kedelai dibandingkan dengan susu kedelai konvensional. Bahkan, laju filtrasi glomerulus (LFG) secara signifikan meningkat pada kelompok susu kedelai yang diperkaya probiotik dibandingkan dengan kelompok kontrol^[29,45].

Kandungan *isoflavone* pada kedelai juga dapat berperan sebagai antioksidan alami yang dapat mengurangi kerusakan glomerulus akibat ROS dan menghambat oksidasi lipid di vaskular^[46]. Pemberian kedelai dalam bentuk soygurt dapat memudahkan *isoflavone* di serap oleh epitel usus^[47]. Nefropati diabetik glomerulosklerosis merupakan penyebab utama tingginya faktor koagulasi darah pada pasien diabetes melitus^[46]. Sebuah studi menyatakan intervensi pasien nefropati diabetik dengan susu kedelai dapat menurunkan kadar D-dimer yang merupakan faktor koagulasi, dimana peningkatan faktor koagulasi pada pasien nefropati diabetik merupakan penyebab terjadinya kerusakan endotel vaskular glomerulus^[47,48]. Studi ini menggunakan metode *randomized crossover clinical trial* pada 25 pasien diabetes melitus tipe 2 dengan nefropati. Pasien diintervensi dengan konsumsi susu kedelai selama 4 minggu. Hasil penelitian ini menunjukkan terjadinya perbaikan kadar D-dimer yang signifikan ($p \text{ value} < 0,05$)^[48].

Kandungan *isoflavone* pada kedelai dapat menghambat proses inflamasi dengan menurunkan kadar IL-6 dan TNF- α yang merupakan mediator proinflamasi yang berperan penting terhadap kerusakan ginjal akibat nefropati diabetik^[49]. Penurunan kadar IL-6 dan TNF- α memiliki efek yang sinergis dengan kinerja probiotik dalam soygurt. Studi lainnya menunjukkan pemberian biosuplemen sinbiotik susu kedelai dengan penambahan *lactobacillus plantarum* sebanyak 200 ml/hari selama 8 minggu pada 48 pasien nefropati diabetik menunjukkan terjadinya penurunan kadar Cys-C (Cystatin C) dan PGRN (Progranulin) yang signifikan ($p = 0,01$) dibandingkan dengan kelompok yang hanya diberikan susu kedelai^[50]. Studi lain juga menemukan kandungan *isoflavone* dapat menurunkan kadar CRP dan menurunkan kadar IGF-1 (*Insulin growth factor-1*) pada pasien ESKD^[51,52].

Insulin growth factor-1 (IGF-1) merupakan faktor pertumbuhan yang berkontribusi dalam pembentukan fibrosis ginjal pada nefropati diabetik^[52]. Berdasarkan penelitian Fair *et al* pada tikus SPRD-cy menyatakan kandungan protein dalam kedelai dapat secara signifikan mengurangi 22 – 38% fibrosis

ginjal setelah intervensi selama 1-3 minggu^[53]. Kandungan protein dalam susu kedelai cukup aman dikonsumsi oleh pasien DM dengan nefropati. Hal ini berdasarkan sebuah penelitian pada 41 pasien diabetes melitus tipe 2 dengan nefropati intervensi pemberian protein kedelai dengan dosis 0,8 gram/kgBB menunjukkan perbaikan proteinuria dan kadar kreatinin urin yang signifikan ($p=0,001$) jika dibandingkan dengan kelompok kontrol^[54].

Penelitian yang mengkaji manfaat dari soygurt untuk pasien DM dengan nefropati diabetik sampai saat ini masih sangat terbatas dengan sampel yang kecil. Belum terdapat studi yang menyatakan efek samping dari konsumsi biosuplemen ini, diharapkan di masa yang akan datang perlu adanya penelitian lebih lanjut dengan sampel yang besar untuk menguji keamanan dan dosis yang tepat sehingga, diharapkan di masa yang akan datang biosuplemen soygurt dapat menjadi terapi adjuvan pada pasien nefropati diabetik sebagai strategi dalam menurunkan angka mortalitas dan morbiditas akibat nefropati diabetik.

3. KESIMPULAN

Berdasarkan penjelasan diatas dapat dimaknai kandungan serat dan senyawa *isoflavone* dalam biosuplemen soygurt dapat menghambat dan memperbaiki nefropati diabetik melalui dua mekanisme. Pada mekanisme tidak langsung pemberian biosuplemen soygurt dapat menurunkan faktor risiko terjadi komplikasi diabetes melitus pada ginjal seperti obesitas, resistensi insulin, hiperglikemi, hipertensi dan dislipidemia. Sedangkan pada mekanisme langsung pemberian biosuplemen soygurt dapat memperbaiki dan mencegah kerusakan ginjal dengan berperan sebagai antioksidan, menghambat pelepasan mediator inflamasi dan faktor koagulasi darah, serta memperbaiki dan menghambat terjadinya fibrosis pada ginjal. Selain itu kandungan fosfor yang rendah dalam soygurt aman untuk dikonsumsi oleh pasien diabetes dengan nefropati diabetik.

Penelitian yang mengkaji manfaat dari soygurt untuk pasien DM dengan nefropati diabetik masih sangat terbatas dengan sampel yang kecil dan belum

terdapat studi yang menyatakan efek samping dari konsumsi biosuplemen ini. Diharapkan di masa yang akan datang perlu adanya penelitian lebih lanjut dengan sampel yang besar untuk menguji keamanan dan dosis yang tepat sehingga, di masa yang akan datang biosuplemen soygurt dapat menjadi terapi adjuvan pada pasien nefropati diabetik sebagai strategi dalam menurunkan angka mortalitas dan morbiditas akibat nefropati diabetik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Anjani EP, et al. *Zat Antosianin pada Ubi Jalar Ungu terhadap Diabetes Melitus Echa. Majority*. 2018;7(2):257–62.
2. Gheith O, Farouk N, Nampoory N, Halim MA, Al-Otaibi T. *Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors*. *J nephropharmacology*. 2016;5(1):49–56.
3. Rayner, Hugh & Thomas, Mark & Milford, David. *Kidney Anatomy and Physiology*. 2016.
4. Sulaiman MK. *Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management*. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:7.
5. Lim AKH. *Diabetic nephropathy – Complications and treatment*. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:361–81.
6. Satirapoj B, Adler SG. *Prevalence and Management of Diabetic Nephropathy in Western Countries*. *Kidney Dis*. 2015;1(1):61–70.
7. Lin YC, Chang YH, Yang SY, Wu KD, Chu TS. *Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease*. *J Formos Med Assoc*. 2018;117(8):662–75.
8. Vlachou E, Ntikoudi A, Govina O, Lavdaniti M, Kotsalas N, Tsartsalis A, Dimitriadis G. *Effects of Probiotics on Diabetic Nephropathy: A Systematic Review*. *Curr Clin Pharmacol*. 2020.
9. Lu, Ying-Chen & Yin, Li-Te & Chang, Wen-Teng & Huang, Jau-Shyang. *Effect of Lactobacillus reuteri GMNL-263 treatment on renal fibrosis in diabetic rats*. *Journal of bioscience and bioengineering*. 2010;110.
10. Kurniasih N, Rosahdi TD, Rahman NR. *Efektivitas Sari Kedelai (Glycine soja sieb) sebagai Bahan Pangan Fungsional*. *Istek*. 2013;3(1):1–31.
11. Setioningsih ETI, Setyaningsih R, Susilowati ARI. *Pembuatan Minuman Probiotik dari Susu Kedelai dengan Inokulum Lactobacillus casei, Lactobacillus plantarum, dan Lactobacillus acidophilus*. *Bioteknologi*. 2004;1(1):1–6.
12. Sherwood L. *Fisiologi manusia dari sel ke sistem*. 6th ed. EGC. 2012.
13. Richard L Drake; Wayne Vogl; Adam W M Mitchell. *Gray's Anatomy: Anatomy of the Human Body*. Elsevier. 2014.
14. Rivandi J, Yonata A, Kedokteran F, Lampung U, Ilmu B, Dalam P, et al. *Hubungan Diabetes Melitus Dengan Kejadian Gagal Ginjal Kronik*. 2015;4.
15. Putri RI. *Faktor Determinan Nefropati Diabetik pada Penderita Diabetes Melitus di RSUD DR. M. Soewandhie Surabaya*. *J Berk Epidemiol*. 2015;3:109–21.
16. Manjunatha B. K. Goud, Sarsina O. Devi, Bhavna Nayal and Saidunnisa Begum. *Bio-Chemical Aspects, Pathophysiology of Microalbuminuria and Glycated Hemoglobin in Type 2 Diabetes Mellitus*. IntechOpen. 2012. DOI: 10.5772/50398.
17. Vallon V, Komers R. *Pathophysiology of the diabetic kidney*. *Compr Physiol*. 2011;1(3):1175-1232.
18. Amorim RG, Guedes GDS, Vasconcelos SML, Santos JCF. *Kidney Disease in Diabetes Mellitus: Cross-Linking between Hyperglycemia, Redox Imbalance and Inflammation*. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(5):577-587.
19. Jha JC, Banal C, Chow BSM, Cooper ME, Jandeleit-Dahm K. *Diabetes and kidney disease: role of oxidative stress*. *Antioxid Redox Signal*. 2016;25(12):657–684.
20. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins Basic Pathology*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier. 2015.95-96.
21. Pourghasem M, Shafi H, Babazadeh Z. *Histological changes of kidney in diabetic nephropathy*. *Caspian J Intern Med*. 2015;6(3):120-127.

22. Chenyang, Qi & Mao, Xing & Zhang, Zhigang & Wu, Huijuan. *Classification and Differential Diagnosis of Diabetic Nephropathy*. Journal of Diabetes Research. 2017. 1-7.
23. Tziomalos K, Athyros VG. *Diabetic Nephropathy: New Risk Factors and Improvements in Diagnosis*. Rev Diabet Stud. 2015;12(1-2):110-118.
24. Al-Rubeaan K, Youssef AM, Subhani SN, et al. *Diabetic nephropathy and its risk factors in a society with a type 2 diabetes epidemic: a Saudi National Diabetes Registry-based study*. PLoS One. 2014;9(2):e88956.
25. Al-Goblan AS, Al-Alfi MA, Khan MZ. *Mechanism linking diabetes mellitus and obesity*. Diabetes Metab Syndr Obes. 2014;7:587-591.
26. Van Buren PN, Toto R. *Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management*. Adv Chronic Kidney Dis. 2011;18(1):28-41.
27. Vlachou E, Ntikoudi A, Govina O, Lavdaniti M, Kotsalis N, Tsartsalis A, Dimitriadis G. *Effects of Probiotics on Diabetic Nephropathy: A Systematic Review*. Curr Clin Pharmacol. 2020.
28. Sari Y.E.P, Wikandari. P.R. *Karakteristik Soygurt Hasil Penambahan Bakteri Lactobacillus*. UNESA Journal of Chemistry. 2019;8(1).
29. Nirmagustina D.E, Wirawati C.U. *Potensi Susu Kedelai Asam (SOygart) kaya bioaktif peptide sebagai antimikroba*. Jurnal Penelitian Pertanian Terapan. 2014;11(3):158-166.
30. Hariri M, Salehi R, Feizi A, Mirlohi M, Kamali S, Ghasvand R. *The effect of probiotic soy milk and soy milk on anthropometric measures and blood pressure in patients with type II diabetes mellitus: A randomized double-blind clinical trial*. ARYA Atheroscler. 2015;11(5).
31. Fortes P.M, Marques S.M, Viana K.A, Costa L.R, Naghettini A.V., Costa P.S. *The use of probiotics for improving lipid profiles in dyslipidemic individuals: An overview protocol*. Syst Rev. 2018;7(1):1–5.
32. Den Besten G, Van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. *The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism*. J Lipid Res. 2013;54(9):2325–40.
33. Markowiak-Kopeć P, Śliżewska K. *The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome*. Nutrients. 2020;12(4):1107.
34. Kobylak, N., Conte, C., Cammarota, G. et al. *Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view*. Nutr Metab (Lond). 2016;13:14
35. Caesar R, Fåk F, Bäckhed F. *Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism*. J Intern Med. 2010;268:320–8.
36. Babashi, Mina, et al. *Effect of probiotic soy milk fermented by lactobacillus plantarum A7 (KC 355240) added with Cuminum cyminum essential oil on fasting blood glucose levels, serum lipid profile and body weight in diabetic wistar rats*. International journal of preventive medicine. 2020;11(08).
37. Fernándezgarcía, J. C., Murri, M., Coinaragüez, L., Alcaide, J., El, B. R., & Tinahones, F. J. *GLP-1 and peptide YY secretory response after fat load is impaired by insulin resistance, impaired fasting glucose and type 2 diabetes in morbidly obese subjects*. Clinical Endocrinology. 2014;80(5):671–676.
38. Andreozzi, F, et al. *The GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide activate Glucose transport by an AMPK-dependent mechanism*. Journal of Translational Medicine. 2016;14(1):229.
39. Everard, A., & Cani, P. D. *Gut microbiota and GLP-1*. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2014;15(3):189–196.
40. Matsuda, S., Kobayashi, M., & Kitagishi, Y. *Roles for PI3K/AKT/PTEN pathway in cell signaling of nonalcoholic fatty liver disease*. ISRN Endocrinology. 2013;472432.
41. Yan, J. T., et al. *Catalpol ameliorates hepatic insulin resistance in type 2 diabetes through acting on AMPK/NOX4/PI3K/AKT pathway*.

- Pharmacological Research. 2018;130:466–480.
42. Al-Hamodi, Z., AL-Habori, M., Al-Meer, A., & Saif-Ali, R. *Association of adipokines, leptin/adiponectin ratio and C-reactive protein with obesity and type 2 diabetes mellitus.* *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2014; 6(1):1–8.
 43. Antonietta, R., Margherita, F., Elisabetta, B., Giovanna, D., Antonio, L., & Nazario, B. *Lactobacillus crispatus mediates anti-inflammatory cytokine interleukin-10 induction in response to Chlamydia trachomatis infection in vitro.* *International Journal of Medical Microbiology Ijmm.* 2015;305(8):815–82.
 44. Zhang Z, Liang X, Lv Y, Yi H, Chen Y, Bai L, et al. *Evaluation of probiotics for improving and regulation metabolism relevant to type 2 diabetes in vitro.* *J Funct Foods.* 2020;64.
 45. Nasri H. *Diabetic kidney disease and probiotic soy milk.* 2018;3–5.
 46. Madan R, Gupt B, Saluja S, Kansra UC, Tripathi BK, Guliani BP. *Coagulation profile in diabetes and its association with diabetic microvascular complications.* *J Assoc Physicians India.* 2010;58:481–484.
 47. Yulifianti R, Muzaiyanah S, Utomo JS. *Kedelai sebagai Bahan Pangan Kaya Isoflavon.* *Bul Palawija.* 2018;16(2):84.
 48. Sadat M.M. et al. *Soy Milk Consumption, Inflammation, Coagulation, and Oxidative Stress Among Type 2 Diabetic Patients With Nephropathy.* 2012;35.
 49. Yu J, Bi X, Yu B, Chen D. *Isoflavones: Anti-Inflammatory Benefit and Possible Caveats.* *Nutrients.* 2016;8(6):361.
 50. Miraghajani M, Zaghian N, Dehkohne A, Mirlohi M, Ghiasyand R. *Probiotic soy milk consumption and renal function among type 2 diabetic patient with nephropathy: a randomized controlled clinical trial.* *Probiotics antimicrobe proteins.* 2019;11(1):124-132.
 51. Dong, Jia-Yi & Wang, Peiyu & He, Ka & Qin, Li-Qiang. *Effect of soy isoflavones on circulating C-reactive protein in postmenopausal women.* *Menopause.* 2011;18:1256-64.
 52. Ogborn MR, Nitschmann E, Bankovic-Calic N, Weiler HA, Aukema HM. *Dietary soy protein benefit in experimental kidney disease is preserved after isoflavone depletion of diet.* *Exp Biol Med (Maywood).* 2010;235:1315–20.
 53. Rafieian-Kopaei M, Beigrezaei S, Nasri H, Kafeshani M. *Soy Protein and Chronic Kidney Disease: An Updated Review.* *Int J Prev Med.* 2017;8:105.
 54. Azadbakht L, Atabak S, Esmailzadeh S. *Soy protein intake, cardiorenal indices, and C-reactive protein in type 2 diabetes with nephropathy: a longitudinal randomized clinical trial.* *Diabetes Care.* 2008;31(4).