Akreditasi PP IAI–2 SKP

Pengaruh Asam Lemak Omega-3 terhadap Penyakit Kardiovaskular

Gerry Setiawan,[1] Maya Christiany Halim[2]
[1]RSUD Kota Bogor,[2]RSUD Ciawi, Kabupaten Bogor, Jawa Barat, Indonesia

ABSTRAK

Penyakit kardiovaskular merupakan pembunuh utama di seluruh dunia, dua penyakit tersering adalah penyakit jantung koroner dan *stroke*. Data menunjukkan bahwa asupan makanan yang mengandung tinggi asam lemak omega-3 dapat mengurangi kejadian penyakit kardiovaskular. Asam lemak omega-3 diteliti memiliki efek proteksi terhadap sistem kardiovaskular, memberikan pengaruh baik terhadap tekanan darah, trigliserida, inflamasi, trombosis, dan antiaritmia.

Kata kunci: Asam lemak omega-3, kolesterol, penyakit kardiovaskular

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the number one global cause of death, the two most common are coronary artery disease and stroke. Data suggests that high omega-3 consumption has a benefit in preventing cardiovascular diseases. Omega-3 is proven to provide cardiovascular protection, improves blood pressure and triglyceride level, controls inflammations and trombosis, and prevents arrythmia. **Gerry Setiawan, Maya Christiany Halim. Omega-3 for Cardiovascular Diseases Prevention**

Keywords: Cardiovascular, cholesterol, fatty acids, omega-3

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular adalah penyakit terkait jantung dan pembuluh darah; serangan jantung merupakan gangguan kardiovaskular yang paling umum.[1] Berdasarkan data epidemiologi *World Health Organization* (WHO) tahun 2016, kematian disebabkan penyakit kardiovaskular sebanyak 17,9 juta jiwa dan diperkirakan akan meningkat menjadi 23,6 juta jiwa pada tahun 2030. Penyebab utamanya adalah penyakit jantung koroner yang menyebabkan kematian pada 7,3 juta jiwa dan penyakit *stroke* yang menyebabkan 6,2 juta jiwa meninggal.[1]

Gaya hidup tidak sehat meliputi makanan tidak sehat dan kurangnya aktivitas fisik merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskular karena menyebabkan peningkatan tekanan darah, peningkatan gula darah, dislipidemia, serta obesitas.[1] BMI (*body mass index*) serta lingkar pinggang dilaporkan terkait dengan angka kejadian *stroke*; setiap peningkatan 1 unit BMI berhubungan dengan peningkatan risiko *stroke* iskemik sebesar 4% dan risiko *stroke* hemoragik sebesar 6%.[2] Hubungan obesitas dengan *stroke* ini diperkirakan akibat keadaan pro-inflamasi dan pro-trombotik akibat akumulasi jaringan lemak.[2]

American Heart Association membuat pernyataan bahwa asam lemak omega-3 dapat menurunkan angka kejadian penyakit kardiovaskular, ini merupakan pertama kalinya lembaga tersebut merekomendasikan suplementasi nutrisi dalam pencegahan penyakit kardiovaskular.[3] Asam lemak omega-3 bermanfaat mencegah penyakit kardiovaskular, khususnya penyakit jantung koroner, kebanyakan bersumber dari tanaman dan hewan laut.[4]

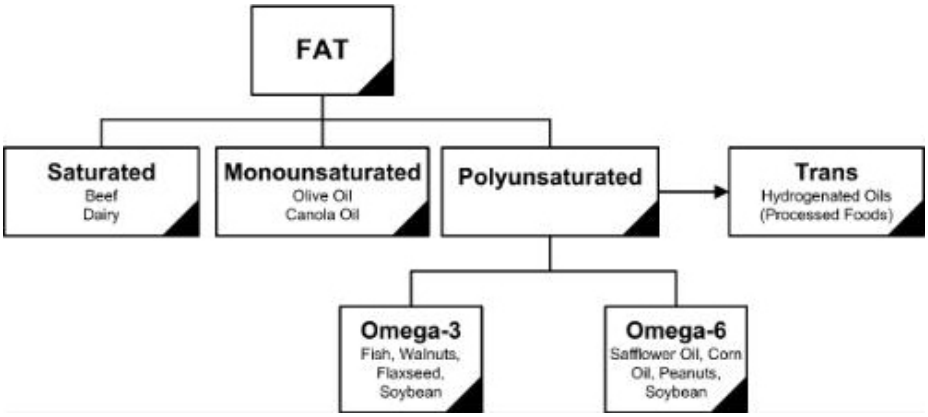
PATOFISIOLOGI

Aterosklerosis merupakan proses patologis utama penyakit kardiovaskular. Proses ini berawal dari kerusakan endotel yang dicetuskan oleh kebiasaan merokok, riwayat penyakit hipertensi yang tidak terkendali, diabetes melitus, serta dislipidemia.[5] Proses patologis ini diperberat dengan meningkatnya kadar sitokin pro-inflamasi, seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNF-α), *interferon gamma* (IFN-γ), serta *interleukin-1* (IL-1).[5,6]

Oksidasi LDL merupakan tahapan yang sangat berperan dalam proses atherosklerosis. LDL teroksidasi bersifat toksik bagi sel endotel yang kemudian dapat merangsang proliferasi otot polos, serta mengaktivasi respons imun dan inflamasi. LDL yang teroksidasi kemudian mempenetrasi tunika intima arteri dan ditelan oleh makrofag. Makrofag yang terisi LDL teroksidasi dinamai sel busa. Sel busa yang terkumpul dalam jumlah signifikan membentuk bercak lemak (*fatty streak*). Bercak lemak selanjutnya menghasilkan radikal bebas, menyebabkan perubahan imunologis dan inflamasi yang berperan dalam kerusakan endotel lebih lanjut.[5–7]

Alamat Korespondensi *email: gerrysetiawanlay@yahoo.com*

Bercak lemak yang terbentuk kemudian akan diselubungi hasil proses proliferasi otot polos dan dimediasi oleh sitokin – sitokin pro-inflamasi, sehingga membentuk plak fibrotik. Plak fibrotik ini dapat terkalsifikasi, menonjol ke dalam lumen pembuluh darah, sehingga menyumbat aliran darah ke distal yang dapat menimbulkan iskemia. Plak fibrotik bersifat tidak stabil dan dapat ruptur yang disebut plak terkomplikasi. Akibat ruptur plak, terjadi adhesi *platelet* dan memicu kaskade pembekuan darah, membentuk trombus. Selanjutnya trombus dapat menyumbat pembuluh darah menyebabkan nekrosis jaringan.[5–7]



Gambar 1. Klasifikasi lemak.[8]

Tabel 1. Kandungan asam lemak omega-3 dalam bentuk EPA dan DHA pada makanan laut.[10]

Makanan Laut	Kandungan Lemak (g/100g)	EPA+DHA (g/100 g)	Rasio Lemak Total: EPA+DHA
Belut	24,5	0,83	29,51
Ikan *Herring*	17,8	2,72	6,54
Tuna	15,5	3,37	4,6
Salmon	13,6	1,75	4,76
Ikan Sarden	4,5	1,39	3,24
Ikan Todak *(Swordfish)*	4,4	1,79	2,45
Ikan *Trout*	2,7	0,59	4,58
Ikan *Halibut*	1,7	0,51	3,33
Ikan *Cod*	0,6	0,18	3,33
Ikan *Haddock*	0,6	0,16	3,75
Lobster	1,9	0,2	9,5
Udang	1,4	0,3	4,66
Kerang	1,4	0,15	9,33
Ikan Teri	2,3	0,5	4,6

Tabel 2. Kandungan asam lemak omega-3 pada sayuran dan minyak [10]

Bahan Makanan	Lemak (g/100 g)	ALA (g/ 100 g)	Rasio Lemak : ALA
Mentega	83,2	1,2	69,3
Minyak *linseed*	100	54,2	1,84
Kacang kedelai	100	7,7	12,98
Minyak biji kenari	100	0,86	7,4
Olive oil	100	0,86	6,25
Minyak sayur	80	2,4	33,3
Almond	54,1	0,26	208,07
Hazelnut	61,6	0,15	410,6
Walnut	62,5	6,8	9,19
Kubis	0,9	0,35	2,57
Selada	0,22	0,07	3,14
Peterseli	0,36	0,12	3
Kentang	0,11	0,02	5,5
Kembang kol	0,18	0,1	1,8
Bayam	0,3	0,13	2,31
Biji gandum	4,65	0,16	29,06

ASAM LEMAK OMEGA-3

Terdapat 3 jenis lemak alami yang diklasifikasikan berdasarkan jumlah rantai ganda yang terdapat dalam rantai asam lemak, yaitu: *saturated*, *monounsaturated*, dan *polyunsaturated*. Dalam industri makanan diciptakan jenis keempat, yaitu *trans fat*, dengan menambahkan gugus hidrogen dalam lemak *polyunsaturated* melalui proses hidrogenisasi. Asam lemak *polyunsaturated* kemudian dapat diklasifikasikan lagi ke dalam 2 kelompok berdasarkan posisi rantai ganda pertamanya, yaitu asam lemak omega-3 dan omega-6. Asam lemak omega-6 paling sering dalam diet manusia adalah asam arakhidonat dalam daging binatang dan asam linoleat dalam minyak sayur, biji–bijian, dan kacang – kacangan, serta dapat dikonversi juga menjadi asam arakhidonat dengan enzim desaturase.[8]

Sumber asam lemak omega-3 utama adalah ikan yang mengandung asam eikosapentaenoat (EPA) dan asam dokosaheksaenoat (DHA), kacang–kacangan, biji–bijian, dan minyak sayur mengandung asam α-linolenat (ALA), yang dapat dikonversikan menjadi EPA dan kemudian DHA oleh enzim desaturase juga. Konversi ALA menjadi EPA ini menarik karena pengaruh kardioprotektif asam lemak omega-3 yang paling sering diteliti sering dikaitkan dengan EPA.[8]

SUMBER ASAM LEMAK OMEGA-3

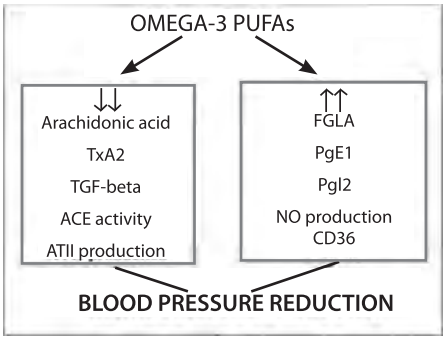
Asam lemak omega-3 merupakan sebagian kecil dari asam lemak. Minyak ikan merupakan sumber yang kaya akan asam lemak tersebut; mengandung 30–50% asam lemak omega-3 berdasarkan berat. Sejumlah kecil asam lemak omega-3 secara alami terdapat dalam daging seperti daging sapi, daging babi, dan daging unggas.[9]

Asam lemak omega-3 yang terdapat dalam ikan dan minyak ikan tidak sama dengan asam lemak omega-3 yang berasal dari tumbuhan seperti minyak *flax* dan kanola. Asam α-linolenat (ALA) yang ditemukan dalam daging ikan dan minyak ikan merupakan prekursor metabolik asam lemak omega-3.[9]

MEKANISME PENGARUH ASAM LEMAK OMEGA-3 TERHADAP KARDIOVASKULAR

Asam lemak omega-3 memberikan perlindungan pada sistem kardiovaskular dengan mengurangi kolesterol, menurunkan kadar trigliserida plasma, menurunkan tekanan darah, mencegah agregasi platelet, anti-inflamasi, dan memperlancar peredaran darah.[11] Penurunan kolesterol akibat konsumsi omega-3 tercipta melalui penurunan ekspresi *regucalcin* yang berperan mengatur kalsium intrasel. *Regucalcin* juga merupakan molekul utama dalam terjadinya gangguan metabolik seperti diabetes dan dislipidemia. Penelitian menunjukkkan bahwa tikus yang diberi diet tinggi asam lemak omega-3 akan mengalami peningkatan apolipoprotein A-1(Apo A-1); Apo A-1 merupakan komponen utama yang berperan meningkatkan transport kolesterol ekstrahepatik untuk kembali ke hepar dan kemudian diekskresi. Penurunan ekspresi *regucalcin* dan peningkatan Apo A-1 berperan mengurangi kadar kolesterol tubuh.[12]

Tedapat beberapa mekanisme asam lemak omega-3 dalam mengatur tekanan darah, dimulai dari mengatur tonus vasomotor, ekskresi natrium, serta meningkatkan pembentukan prostaglandin yang bermanfaat mencegah hipertensi. Selain itu, asam lemak omega-3 juga menekan aktivitas *angiotensin converting enzyme* (ACE), mengurangi produksi angiotensin II, meningkatkan pembentukan *nitric oxide* (NO), serta menekan ekspresi *transforming growth factor* – β (TGF-β).[13]



Gambar 2. Pengaruh asam lemak omega-3 terhadap penurunan tekanan darah[13]

Apolipoprotein CIII (Apo CIII) berperan penting dalam patogenesis hipertrigliseridemia, terutama dalam menghambat kerja lipoprotein lipase yang mengakibatkan terhambatnya hidrolisis trigliserida. Apo CIII menghambat ikatan lipoprotein kaya trigliserida dengan reseptor Apo B/E di hati, sehingga menghambat pembuangan trigliserida dari sirkulasi. Pada penelitian Morton, *et al*, penggunaan asam lemak omega-3 berbanding lurus dengan penurunan Apo CIII, sehingga dengan meningkatnya konsumsi asam lemak omega-3, kadar Apo CIII akan menurun yang berujung pada turunnya kadar trigliserida darah. [14]

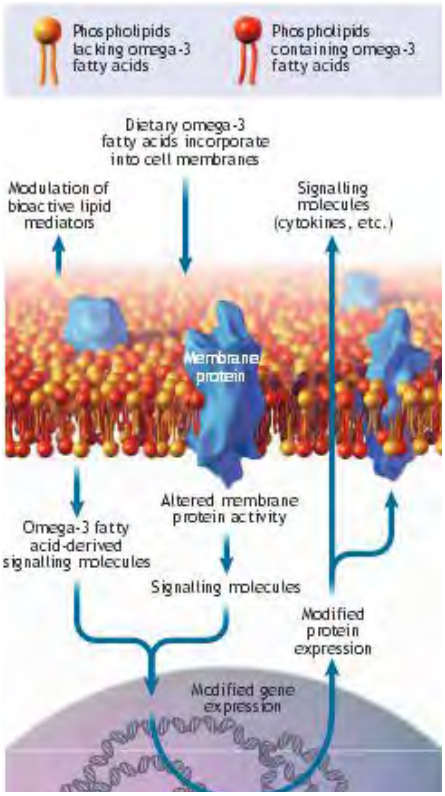
Inflamasi merupakan respons tubuh alami terhadap infeksi atau trauma, namun inflamasi yang tidak terkontrol juga dapat merusak jaringan. Inflamasi merupakan komponen utama pembentukan atheroma dan ruptur plak; penelitian – penelitian telah menghubungkan *marker* sistemik inflamasi dengan risiko penyakit kardiovaskular. Asam eikosanoat yang berasal dari asam lemak omega-3 bersifat anti-inflamasi dan menginhibisi agregasi *platelet*. Hal inilah yang diduga merupakan kerja kardioprotektif omega-3.[8]

Salah satu asam lemak yang tak kalah penting dalam sel adalah asam lemak omega-6, yaitu asam arakhidonat. Saat sel teraktivasi akibat stimulus eksternal, asam arakhidonat ini akan dilepaskan dari membran sel dan diubah menjadi mediator seluler kuat seperti tromboksan, prostaglandin, dan leukotrien. Mediator–mediator tersebut berperan dalam aktivasi leukosit dan *platelet*, pengaturan sekresi asam lambung, induksi bronkokonstriksi, dan menghantar nyeri pada sel saraf.

Di sisi lain, asam lemak omega-3 memiliki sifat yang berlawanan dengan asam lemak omega-6.[9] Asam lemak omega-3 secara langsung memengaruhi metabolisme asam arakhidonat membran sel dan berkompetisi dengannya untuk enzim–enzim yang mengatalisis biosintesis tromboksan, prostaglandin, dan leukotrien. Oleh karena itu, konsumsi makanan yang diperkaya asam lemak omega-3 dapat menurunkan potensi monosit, neutrofil, dan eosinofil untuk mensintesis mediator inflamasi yang diturunkan dari asam arakhidonat dan menurunkan potensi *platelet* untuk menghasilkan agen protrombik tromboksan A tersebut.[9]

PENELITIAN KLINIS

Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL) merupakan salah satu penelitian dengan jumlah sampel sangat besar serta memiliki



Gambar 3. Membran sel menunjukkan inkorporasi asam lemak omega-3 dengan lapisan fosfolipid. omega-3 dapat mengubah ekspresi gen, memodulasi aktivitas protein membran dan menjadi *reservoir* molekul bioaktif.[9]

keragaman etnis yang sangat baik. Pada studi VITAL ini, 25.000 individu diberi *omega-3 ethyl ester* yang mengandung 840 mg EPA dan DHA dengan dosis 1 gram per hari bersamaan dengan 2000 IU vitamin D3 selama 5 tahun. VITAL meneliti kemungkinan potensi kedua substansi ini untuk mencegah kanker, penyakit jantung, dan *stroke* pada individu yang tidak memiliki riwayat penyakit–penyakit tersebut. VITAL membuktikan bahwa terdapat penurunan risiko serangan jantung sebesar 28%, mencegah 50% serangan jantung mematikan, dan menurunkan potensi total kejadian penyakit jantung koroner sebesar 17%. Penurunan risiko ini dinyatakan terjadi pada populasi dengan tingkat konsumsi ikan rendah dan etnis Afrika Amerika.[15,16]

A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND), sebuah studi besar di Inggris yang melibatkan 15.480 pasien diabetes yang diberi sediaan asam lemak omega-3 dengan dosis sama dengan VITAL menyatakan terdapat

penurunan risiko kematian akibat penyakit kardiovaskular sebesar 19%.[15,17] Studi lain yang sangat menarik adalah *Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl–Intervention Trial* (REDUCE-IT). Berbeda dengan 2 studi sebelumnya, REDUCE-IT menggunakan *icosapent ethyl* (IPE) yang merupakan bentuk etil ester EPA, melibatkan 8000 individu dan dilakukan selama 5 tahun. REDUCE-IT bertujuan untuk meneliti apakah IPE yang dikombinasikan dengan statin lebih bermanfaat daripada terapi statin saja dalam pencegahan jangka panjang penyakit kardiovaskular pada kelompok individu dislipidemia. Hasilnya bahwa IPE dapat menurunkan angka kejadian penyakit kardiovaskular sebesar 25%. Selain itu, IPE juga menurunkan risiko kematian akibat kardiovaskular sebesar 26%, risiko serangan jantung sebesar 31%, dan risiko *stroke* sebesar 28%.[18]

Hu, *et al*, melakukan meta-analisis terhadap 13 penelitian besar mengenai efikasi asam lemak omega-3 terhadap penyakit kardiovaskular termasuk 3 penelitian di atas yang melibatkan total responden sebanyak 127.477 orang.[19] Pada analisis tersebut dinyatakan bahwa asam lemak omega-3, terutama dari sumber berasal dari laut, secara signifikan menurunkan risiko serangan jantung, kejadian penyakit jantung koroner, ataupun penyakit kardiovaskular lainnya secara total dengan tingkat heterogenitas tidak signifikan.[19] Sebuah analisis terhadap 58 penelitian *placebo-controlled* menyatakan bahwa konsumsi asam lemak omega-3 sebanyak 1 gram per hari dapat menurunkan kadar trigliserida sebesar 5.9 mg/dL dan korelasi tersebut terus berlanjut bahkan sampai dosis 7 gram per hari. Hasil ini harus ditafsirkan secara hati-hati karena mayoritas penelitian yang dibahas, rata – rata menggunakan asam lemak omega-3 dengan dosis 850 mg per hari.[19]

DOSIS

Menurut Lee, *et al*, individu sehat tanpa penyakit kardiovaskular disarankan mengonsumsi asam lemak omega-3 yang terdiri dari DHA ataupun EPA minimal 250 – 500 mg per hari.[3] Untuk individu dengan penyakit jantung koroner disarankan mengonsumsi asam lemak omega-3 minimal 1 gram per hari. Dosis tertinggi asam lemak omega-3 untuk individu hipertrigliseridemia, yaitu sebesar 3 – 4 gram per hari terdiri dari DHA dan EPA.[3] Populasi dislipidemia dengan risiko tinggi mengidap penyakit kardiovaskular disarankan mengonsumsi IPE sebesar 4 gram per hari.[18]

SIMPULAN

Penyakit kardiovaskular adalah salah satu kelompok penyakit tidak menular yang menjadi masalah di seluruh dunia. Asam lemak omega-3 yang cukup mudah dijangkau masyarakat baik dalam bentuk bahan mentah maupun sediaan suplemen, serta dapat diperoleh dari berbagai sumber, merupakan salah satu asam lemak yang bermanfaat dalam pencegahan penyakit kardiovaskular.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO | Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. 2021 [cited 2014 Jul 21]. Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/
2. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. 2006;113(6):898-918. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016.
3. Lee JH, O'Keefe JH, Lavie CJ, Marchioli R, Harris WS. Omega-3 fatty acids for cardioprotection. Mayo Clin Proc. 2008;83(3):324–32.
4. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, American Heart Association. Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. Circulation. 2002;106(21):2747–57.
5. Bergheanu SC, Bodde MC, Jukema JW. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. Neth Heart J. 2017;25(4):231–42.
6. Enayati S, Seifirad S, Amiri P, Abolhalaj M, Amoli MM. Interleukin-1 beta, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha gene expression in peripheral blood mononuclear cells of patients with coronary artery disease. ARYA Atheroscler. 2015;11(5):267–74.
7. Bobryshev YV, Ivanova EA, Chistiakov DA, Nikiforov NG, Orekhov AN. Macrophages and their role in atherosclerosis: Pathophysiology and transcriptome analysis. BioMed Res Int. 2016;2016:1–13.
8. DeFilippis AP, Sperling LS. Understanding omega-3's. Am Heart J. 2006;151(3):564–70.
9. Surette ME. The science behind dietary omega-3 fatty acids. Can Med Assoc J. 2008;178(2):177–80.
10. Sukrutha SK, Savitha J. Omega-3 fatty acids: A review of its wide range of applications and possible mechanisms of action. Int J Pharm Sci Rev Res. 2014;25:171–7.
11. de Lorgeril M, Salen P. New insights into the health effects of dietary saturated and omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids. BMC Med. 2012;10(1):50.
12. Ahmed AA, Balogun KA, Bykova NV, Cheema SK. Novel regulatory roles of omega-3 fatty acids in metabolic pathways: A proteomics approach. Nutr Metab. 2014;11(1):6.
13. Sasikumar S, Eagappan K. Impact of omega-3 fatty acids on blood pressure. Int J Pure App Biosci. 2014;2(2):106–12.
14. Morton AM, Furtado JD, Lee J, Amerine W, Davidson MH, Sacks FM. The effect of omega-3 carboxylic acids on apolipoprotein CIII–containing lipoproteins in severe hypertriglyceridemia. J Clin Lipidol. 2016;10(6):1442-51.e4.
15. Kris-Etherton PM, Richter CK, Bowen KJ, Skulas-Ray AC, Jackson KH, Petersen KS, et al. Recent clinical trials shed new light on the cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. Methodist DeBakey Cardiovasc J. 2019;15(3):171–8.
16. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Marine n–3 fatty Acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. N Engl J Med. 2019;380(1):23–32.
17. The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n–3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. N Engl J Med. 2018;379(16):1540–50.
18. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019;380(1):11–22.
19. Hu Y, Hu FB, Manson JE. Marine omega-3 supplementation and cardiovascular disease: An updated meta-analysis of 13 randomized controlled trials involving 127 477 participants. J Am Heart Assoc [Internet]. 2019 Oct [cited 2020 Dec 6];8(19). Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.119.01354