

Akreditasi PD IAI-2 SKP

Manfaat Omega-3 Parenteral di Dunia Medis

Laurencia ArdiDepartemen Medical PT Kalbe Farma, Tbk
Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Emulsi lemak intravena merupakan komponen penting nutrisi parenteral. Awalnya emulsi lemak digunakan sebagai sumber energi non-glukosa yang efisien untuk mengurangi efek samping hiperglikemia dan sebagai sumber asam lemak esensial. Penelitian menunjukkan efek omega-3 dan omega-6 pada metabolisme, inflamasi, respons kekebalan tubuh, koagulasi, dan sinyal sel, sehingga dapat bermanfaat untuk terapi bedah, kanker, dan penyakit kritis serta pada pasien yang membutuhkan nutrisi parenteral jangka panjang. Pembahasan berikut meliputi mekanisme kerja dan manfaat omega-3 di dunia medis.

Kata kunci: Asam lemak omega-3, emulsi lemak, nutrisi parenteral

ABSTRACT

Intravenous lipid emulsions are essential component of parenteral nutrition regimens, originally employed as an efficient non-glucose energy source to reduce the adverse effects of high glucose intake and provide essential fatty acids. Research demonstrates the effects of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids (PUFA) on key metabolic functions, inflammatory, and immune response, coagulation, and cell signaling; potentially benefit surgical, cancer, and critically ill patients as well as patients requiring long-term parenteral nutrition. This review provides an overview on the mechanisms of action and benefits of omega-3 in medicine. **Laurencia Ardi. The Role of Parenteral Omega-3 in Medicine**

Keywords: Lipid emulsion, omega-3 fatty acid, parenteral nutrition

PENDAHULUAN

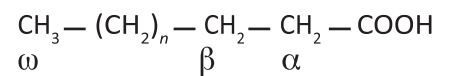
Emulsi lemak intravena merupakan komponen tak terpisahkan dari regimen nutrisi parenteral.¹ Emulsi lemak "first generation" berasal dari *soybean oil* atau *cottonseed*. *Soybean oil* kaya akan *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) omega-6 dan mengandung sejumlah besar *linoleic acid* dan sebagian α -*linolenic acid*, dengan rasio omega-6/omega-3 sekitar 7:1.² Emulsi lemak awal ini terutama digunakan sebagai sumber energi non-glukosa yang efektif untuk menurunkan efek samping akibat asupan glukosa yang tinggi, dengan dua fungsi utama, yaitu menyediakan sumber energi, suplai asam lemak esensial, vitamin E dan K.³ Emulsi lemak berasal dari *soybean oil* diperkenalkan pada tahun 1961 dan dapat diterima keamanan dan toleransinya,¹ namun kelemahannya yaitu tinggi kandungan omega-6 dan *linoleic acid* yang bersifat pro-inflamasi dan immunosupresif.³

Emulsi lemak generasi kedua dan ketiga tidak lagi mengandung *soybean oil* tetapi menggunakan sumber lemak alternatif seperti *medium-chain trygliceride* (MCT), *olive oil* dan/atau *fish oil*/asam lemak omega-3. Emulsi lemak mengandung omega-3 memberi kombinasi lebih seimbang dengan rasio omega-6/omega-3 sekitar 2:1 – 4:1. Emulsi lemak mengandung omega-3 mendapat perhatian khusus karena dapat memodulasi fungsi metabolik, respons inflamasi, koagulasi, dan *signaling* sel.^{1,4,5}

KLASIFIKASI DAN MEKANISME KERJA

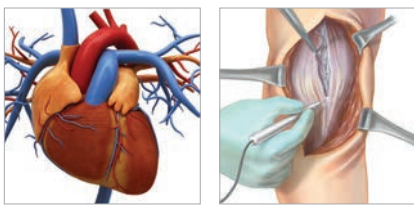
Asam lemak terdiri dari rantai karbon dengan gugus *methyl* pada salah satu rantainya (disebut omega) dan gugus *carboxyl* pada rantai lain. Rantai karbon di gugus *carboxyl* disebut α *carbon*, dan yang berikutnya disebut β *carbon*. Huruf *n* sering digunakan untuk menunjukkan posisi ikatan rangkap pada akhir

gugus *methyl*, yang dalam bahasa Latin sering disebut omega.⁶



Gambar 1. Nomenklatur asam lemak.⁶

Asam lemak diklasifikasikan berdasarkan strukturnya, panjang rantai karbon (pendek, sedang, atau panjang), derajat saturasi (jumlah ikatan rangkap), dan lokasi ikatan rangkapnya (dihitung dari *methyl carbon* pada rantai hidrokarbon). Berdasarkan jumlah ikatan rangkapnya, asam lemak dibedakan menjadi asam lemak jenuh (*saturated fatty acid*) dan asam lemak tidak jenuh (*unsaturated fatty acid*). Asam lemak tidak jenuh dibedakan menjadi MUFA (*monounsaturated fatty acid*) artinya hanya mempunyai satu ikatan rangkap dan PUFA (*polyunsaturated fatty acids*)



mempunyai ikatan rangkap lebih dari satu. Jika ikatan rangkap di antara atom *carbon* 3 dan 4 *carbon* ω disebut asam lemak omega-3 (α -*linolenic acid*). Jika ikatan rangkap di antara atom *carbon* 6 dan 7, disebut dengan asam lemak omega-6 (*linoleic acid*).^{1,6}

Kandungan aktif *fish oil* adalah asam lemak rantai panjang PUFA omega-3: EPA (*eicosapentaenoic acid*) dan DHA (*docosahexaenoic acid*), serta asam lemak rantai panjang PUFA omega-6: *arachidonic acid* (AA). *Arachidonic acid* mempunyai efek pro-inflamasi, sedangkan EPA dan DHA mampu menurunkan inflamasi melalui mekanisme anti-inflamasi dan imunomodulator.^{1,7} Berbagai jenis *fish oil* mengandung jumlah asam lemak omega-3 yang berbeda, yang berpengaruh terhadap kandungan EPA dan DHA produk enteral dan parenteral, sehingga analisis kandungan campuran nutrisi parenteral penting agar jumlah tepat EPA dan DHA diketahui. Sejumlah uji klinik menunjukkan bahwa suplementasi *fish oil* mempunyai efek antiaterogenik dan

imunomodulasi.^{1,7,8}

Inflamasi dan immunosupresi berlebihan dan tidak sesuai merupakan respons pada pembedahan, trauma, infeksi, dan secara progresif dapat menyebabkan sepsis dan syok septik. Hiperinflamasi ditandai dengan produksi sitokin inflamasi *eicosanoid* yang diturunkan dari *arachidonic acid*, serta mediator inflamasi lainnya, immunosupresi juga ditandai dengan gangguan pelepasan antigen dan respons limfosit *T-helper* tipe-1.¹

Asam lemak rantai panjang omega-3 dari *fish oil* dapat menurunkan produksi sitokin inflamasi dan *eicosanoid*, yang bekerja secara langsung (dengan menggantikan *arachidonic acid* sebagai substrat *eicosanoid* dan dengan menghambat metabolisme *arachidonic acid*), serta secara tidak langsung (dengan mengubah ekspresi gen inflamasi melalui efek pada aktivasi faktor transkripsi).⁹ (Gambar 3)

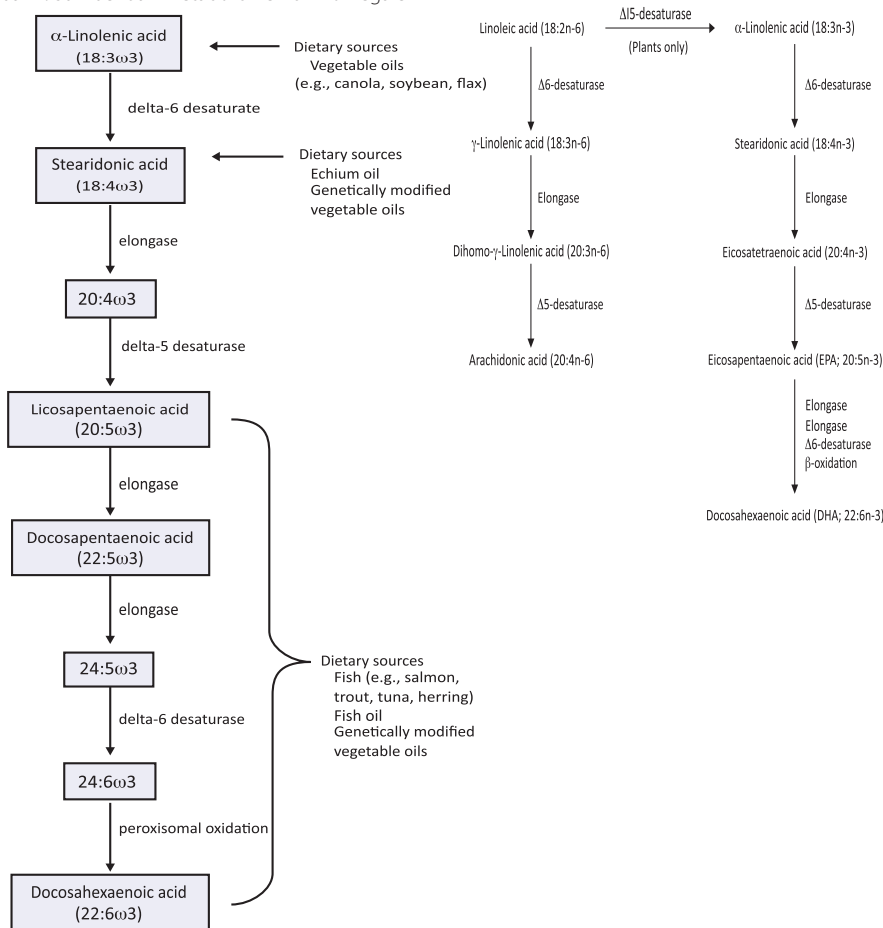
Oleh karena itu, asam lemak omega-3 berpotensi sebagai antiinflamasi dan dapat bermanfaat pada pasien dengan risiko

hiperinflamasi dan sepsis. Nutrisi parenteral yang meliputi asam lemak omega-3 tampaknya dapat menjaga fungsi imun lebih baik dibandingkan formula standar dan dapat mengurangi respons inflamasi yang berlebihan. Studi juga telah menunjukkan manfaat pemberian asam lemak omega-3, termasuk pada pasien pasca-operasi.^{1,9,10}

PERANAN OMEGA-3 PADA KESEHATAN

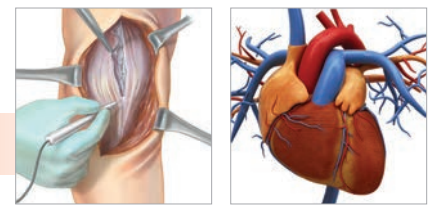
Asam lemak tidak hanya digunakan sebagai sumber dan simpanan energi di dalam tubuh, tetapi juga diperlukan sebagai bahan untuk fungsi biologi. Asam lemak merupakan struktur utama dari komponen membran sel (fosfolipid), memperkuat integritas dan fluiditas membran. Asam lemak juga sebagai prekursor dari mediator bioaktif seperti *eicosanoid* (prostaglandin, leukotrien, dan tromboksan) dan hormon steroid (kolesterol). Yang terpenting, lemak mengatur ekspresi dari berbagai macam gen dan memodulasi jalur *signaling* sel (apoptosis, inflamasi, dan respons imun yang dimediasi oleh sel). Namun, lemak dapat memodulasi proses metabolik lokal, regional, dan menyeluruh.^{5,7}

Gambar 2. Sumber dan metabolisme PUFA omega-3^{5,8}



Kardioproteksi, Antihipertensi, dan Antitrombolisis

EPA dan DHA sebagian akan menggantikan AA pada membran fosfolipid; sehingga asam lemak omega-3 dapat memperbaiki struktur membran, ikatan dengan reseptor, sekresi enzim, pelepasan antigen, dan aktivasi jalur *signaling* intraseluler. Penurunan availabilitas AA yang diturunkan dari asam lemak sebagai bahan untuk sintesis eikosanoid oleh siklooksigenase dan lipoksigenase di trombosit, monosit, dan makrofag, EPA dan DHA akan memperlambat agregasi trombosit dan proses aterosclerosis. Oleh karena itu, omega-3 bermanfaat untuk mencegah penyakit kardiovaskuler dan komplikasinya. Hal ini ditunjukkan dari uji klinik acak dengan kontrol untuk menilai pencegahan sekunder pada pasien penyakit jantung yang mengonsumsi ikan laut dalam jumlah besar. Mekanismenya tidak diketahui pasti, diduga melalui penghambatan trombogenesis dan inflamasi akibat sitokin. Total dosis yang direkomendasikan adalah >3 g/hari, EPA dan DHA dapat menurunkan faktor risiko penyakit kardiovaskuler dengan menurunkan trigliserida plasma, tekanan darah, agregasi trombosit, inflamasi, dan meningkatkan reaktivitas pembuluh darah.¹¹



Studi preklinis yang membandingkan efek 4 jenis emulsi lemak mengandung MCT, *olive oil*, *safflower oil*, atau *fish oil* pada lemak plasma dan hati hewan dengan nutrisi parenteral total menunjukkan bahwa hewan yang diinfus emulsi *fish oil* atau *safflower oil* mempunyai pola lemak plasma yang sama dengan hewan yang diberi *chow diet*, sedangkan hewan yang mendapat infus MCT atau *olive oil* menunjukkan hiperlipidemia. Akumulasi lemak hati juga ditemukan pada kelompok *olive oil* dan *safflower oil*. Pada kelompok *fish oil*, kandungan lemak hati lebih rendah dibanding kelompok *olive oil* dan *safflower oil*. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian emulsi lemak *fish oil* tidak menyebabkan hiperlipidemia atau steatosis hati pada hewan coba.¹²

Antikanker, Antikaheksia, dan Menghambat Pertumbuhan Tumor

PUFA omega-3 dapat melemahkan pertumbuhan sel dan menginduksi apoptosis pada berbagai jenis sel kanker, seperti kolon, pankreas, prostat, dan payudara.¹³ Melalui efek metabolisme *eicosanoid* ini, PUFA omega-3 juga dapat menurunkan angiogenesis, menekan proliferasi sel endotelial, menurunkan densitas pembuluh darah kecil, dan penurunan pertumbuhan tumor.¹⁴ Penelitian merekomendasikan pemberian asam lemak omega-3 bersamaan dengan obat kemoterapi dan juga dapat digunakan untuk meningkatkan radiosensitivitas tumor.¹ Pada pasien kanker dengan kaheksia, status pro-inflamatori dapat dimodulasi dengan menekan penyebab inflamasi dan melepaskan mediator pro-inflamasi seperti sitokin dan prostaglandin melalui sediaan berasal dari *fish oil*, sehingga memungkinkan terjadinya efek anabolik.¹⁴ Mekanisme yang mendasari efek tersebut adalah inkorporasi asam lemak omega-3 ke dalam membran biologi sehingga memodulasi ekspresi protein yang terlibat dalam pengaturan siklus sel dan apoptosis, seperti Bcl-2, Bax, dan c-Myc.^{1,14}

Perkembangan Kognitif

PUFA omega-3 dapat menurunkan risiko kelainan neurologi dengan mempengaruhi membran neuronal dan aktivitas enzim yang berikatan dengan membran, reseptor, dan transporter.¹⁵ EPA dan DHA berpengaruh pada neurotransmisi dopaminergik, noradrenergik, serotoninergik, dan GABA pada regio tertentu di otak. DHA, bersama AA, penting untuk

perkembangan dan pemeliharaan struktur dan fungsi normal sistem saraf pusat.¹ Selama tumbuh kembang, janin memperoleh DHA melalui plasenta untuk fungsi neurotransmisi kolinergik. Selain itu, DHA dapat melindungi otak dari radikal bebas dan *reactive oxygen species* (ROS) dengan meningkatkan aktivitas katalase otak dan glutation peroksidase. DHA juga penting untuk regenerasi akson dan dendrit jika terjadi trauma neuronal.^{1,15}

AA, EPA, dan DHA berperan penting pada perlindungan sel neuron di otak dengan menghambat sintesis *tumor necrosis factor* (TNF)- α , dengan menambah asetilkolin dan pembentukan *nitric oxide* (NO) endotelial dan meningkatkan asupan glukosa melalui sel neuronal, yang akhirnya dapat memperbaiki memori.¹ Berdasarkan penelitian,¹⁶ asupan PUFA omega-3 rendah meningkatkan risiko Alzheimer. Selain itu, asupan minyak ikan dapat menurunkan risiko demensia melalui mekanisme penurunan sintesis sitokin proinflamasi, dan menghambat aktivitas *phospholipase A2* dan *caspase A1*.¹⁷ Penelitian acak tersamar dengan kontrol yang menilai efek EPA pada skizofrenia sedang dilakukan.^{1,17}

Metabolisme Lemak dan Sensitivitas Insulin

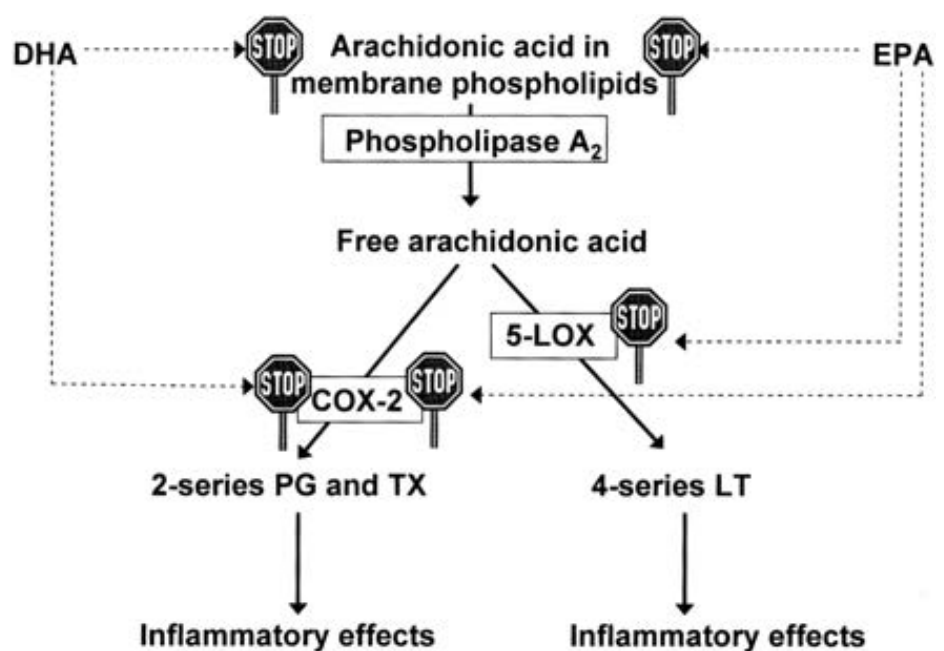
Suplementasi PUFA omega-3 berasal dari *fish oil* mempunyai manfaat klinis yang bermakna dari penelitian meta-analisis, yaitu penurunan kadar trigliserida darah dan konsentrasi lemak normal yang tergantung dosis, termasuk

high density lipoproteins (HDL) dan *low density lipoproteins* (LDL) pada pasien dengan hiperlipidemia.¹⁸ Pada pasien diabetes tipe 2, suplementasi minyak ikan dapat menurunkan kadar trigliserida.¹⁹

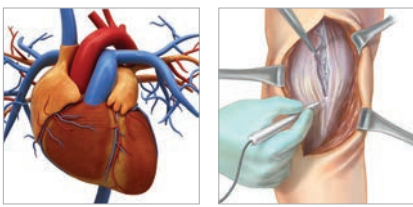
Dalam suatu studi pada bayi dengan *short bowel syndrome* yang mengalami kolestasis (kadar bilirubin serum >2 mg/dL), bayi yang mendapat emulsi lemak berbasis *fish oil* mengalami perbaikan kolestasis 4,8 kali lebih cepat dibanding bayi yang mendapat emulsi lemak berbasis *soybean*.¹⁹ Pemberian emulsi lemak berbasis *fish oil* tidak dikaitkan dengan defisiensi asam lemak, hipertrigliseridemia, koagulopati, infeksi, atau hambatan pertumbuhan.¹² Disimpulkan bahwa emulsi lemak berbasis *fish oil* parenteral aman dan dapat efektif dalam terapi penyakit hati yang dikaitkan dengan nutrisi parenteral.^{12,19}

Status Inflamasi

Efek omega-3 mengatur proses inflamasi dan respons seluler, sehingga sangat berpengaruh pada perkembangan dan perjalanan penyakit yang berhubungan dengan status inflamasi, seperti *rheumatoid arthritis*, *Crohn's disease*, kolitis ulseratif, diabetes tipe-1, kistik fibrosis, asma, penyakit alergi, *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD), psoriasis, dan *multiple sclerosis*.¹ Uji preklinis pada hewan coba yang mengalami kolitis diberi emulsi lemak parenteral mengandung PUFA omega-3, hasilnya menunjukkan penurunan



Gambar 3. Mekanisme aksi PUFA omega-3 sebagai anti-inflamasi⁹



mediator proinflamasi, sehingga inflamasi kolon mengalami perbaikan.²⁰ Sedangkan uji acak tersamar dengan kontrol pada manusia menunjukkan pemberian asam lemak omega-3 berasal dari minyak ikan pada pasien kritis menurunkan mortalitas (RR=0,71, 95% CI, 0,49, 1,04, P=0,08), lama penggunaan ventilator (*weighted mean difference in days* [WMD] -1,41, 95% CI -3,43, 0,61, P=0,17).²¹

Sistem Imun

Efek lain asam lemak omega-3 adalah menghambat fungsi inflamasi dengan menurunkan proliferasi limfosit, produksi sitokin, sitotoksitas sel *natural killer* (NK), dan produksi antibodi.²² Selain itu, asam lemak omega-3 menekan kemotaktik neutrofil sebagai respons terhadap leukotrien B₄, menurunkan kapabilitas pengeluaran antigen, dan menurunkan ekspresi molekul *major*

histocompatibility complex II (MHC II) untuk fagositosis mononuklear.²² Perbaikan neutrofil dengan EPA dan DHA meningkatkan aktivitas anti-parasit.¹

Asam lemak omega-3 dan omega-6 mempunyai perbedaan dalam pengaruh fungsi neutrofil. Pada penelitian acak terbuka pada pasien sepsis yang mengalami penurunan fungsi neutrofil, pada pasien yang mendapat asam lemak omega-6 terjadi abnormalitas asam lemak bebas dan gangguan fungsi neutrofil, sedangkan pasien yang mendapat asam lemak omega-3 terjadi sebaliknya dan sitokin pro-inflamasi dapat ditekan.¹

SIMPULAN

1. Asam lemak diklasifikasikan berdasarkan strukturnya, panjang rantai karbon

(pendek, sedang, atau panjang), derajat saturasi (jumlah ikatan rangkap), dan lokasi ikatan rangkapnya (dihitung dari *methyl carbon* pada rantai hidrokarbon).

2. Kandungan aktif *fish oil* adalah asam lemak rantai panjang PUFA omega-3, EPA dan DHA, serta asam lemak rantai panjang PUFA omega-6, asam *arachidonic acid* (AA).
3. Manfaat asam lemak omega-3 di dunia medis terus berkembang. Jika sebelumnya hanya digunakan sebagai sumber energi non-glukosa dan asam lemak esensial, saat ini diduga bermanfaat kardioprotektif, sebagai antihipertensi, antitrombolitik, antikanker, untuk penglihatan dan perkembangan kognitif, metabolisme lemak, inflamasi, dan sistem imun.

DAFTAR PUSTAKA

1. Klek S. Omega-3 fatty acids in modern parenteral nutrition: A review of the current evidence. *J Clin Med*. 2016;5:34. doi:10.3390/jcm5030034.
2. Sobotka, L. *Basics in clinical nutrition*. 4th ed. Galen: Prague, Czech Republic; 2011.
3. Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B, Stapleton RD, Jeejeebhoy KN, Heyland DK. Alternative lipid emulsions in the critically ill: A systematic review of the evidence. *Intensive Care Med*. 2013;39(10):1683–94. doi:10.1007/s00134-013-2999-4.
4. Driscoll DF. Lipid injectable emulsions. *Nutr Clin Pract*. 2006;21(4):381-6.
5. Surette ME. The science behind dietary omega-3 fatty acids. *CMAJ*. 2008;178(2):177–80. doi:10.1503/cmaj.071356.
6. Rustan AC, Drevon CA. Fatty acids: Structures and properties. *Encyclopedia of Life Sciences*. 2005. doi: 10.1038/npg.els.0003894.
7. Whelan J, Rust C. Innovative dietary sources of n-3 fatty acids. *Annu Rev Nutr*. 2006;26:75-103.
8. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: Nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol*. 2012;75(3):645–62.
9. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(suppl):1505–19.
10. Wei Z, Wang W, Chen J, Yang D, Yan R, Cai Q. A prospective, randomized, controlled study of ω-3 fish oil fat emulsion-based parenteral nutrition for patients following surgical resection of gastric tumors. *Nutrition J*. 2014;13:25.
11. Weitz D, Weintraub H, Fisher E, Schwartzbard AZ. Fish oil for the treatment of cardiovascular disease. *Cardiol Rev*. 2010;18(5):258–63. doi:10.1097/CRD.0b013e3181ea0de0.
12. Gura KM, Lee S, Valim C, Zhou J, Kim S, Modi BP, et al. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics* 2008;121(3):678-86.
13. Wendel M, Heller AR. Anticancer actions of omega-3 fatty acids—Current state and future perspectives. *Anticancer Agents Med Chem*. 2009;9:457–70.
14. Yang P, Jiang Y, Fischer SM. Prostaglandin E3 metabolism and cancer. *Cancer Lett*. 2014;348:1–11.
15. Chen W, Yeh S. Effects of fish oil in parenteral nutrition. *Nutrition* 2003;19:275-9.
16. Kyle DJ, Schaefer E, Patton G, Beiser A. Low serum docosahexaenoic acid is a significant risk factor for Alzheimer's dementia. *Lipids* 1999;34:245.
17. Boston PF, Bennett A, Horrobin DF, Bennett CN. Ethyl-EPA in Alzheimer's disease—A pilot study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004;71:341-6.
18. Eslick GD, Howe PR, Smith C, Priest R, Bensoussan A. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2009;136:4–16.
19. Calder PC. Use of fish oil in parenteral nutrition: Rationale and reality. *Proc Nutr Soc*. 2006;65:264–77.
20. Campos FG, Waitzberg DL, Logulo AF, Torrinhas RS, Teixeira WG, Habr-Gama A. Immunonutrition in experimental colitis: Beneficial effects of omega-3 fatty acids. *Arq Gastroenterol*. 2002;39:48–54.
21. Manzanares W, Langlois PL, Dhaliwal R, Lemieux M, Heyland DK. Intravenous fish oil lipid emulsions in critically ill patients: An updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2015;19:167. doi: 10.1186/s13054-015-0888-7.
22. Pompeia C, Lopes LR, Miyasaka CK, Procopio J, Sannomiya P, Curi R. Effect of fatty acids on leukocyte function. *Braz J Med Biol Res*. 2000;33:1255–68.