



OMEGA-3 dan OBESITAS

| Gede Agus Sindhu Aditama
Amelia Lorensia
Linda Wahyuni Wongkar

OMEGA-3 *dan* **OBESITAS**

I Gede Agus Sindhu Aditama
Amelia Lorensia
Linda Wahyuni Wongkar

KATA PENGANTAR

Terimakasih kepada Tuhan Yang Maha Esa, yang senantiasa memberikan jalan dan petunjuk dalam menyelesaikan buku ini.

Obesitas merupakan masalah kesehatan penting di seluruh dunia, dimana obesitas merupakan salah satu faktor penyebab meningkatnya risiko penyakit metabolik, seperti penyakit kardiovaskular, diabetes mellitus, dan osteoarthritis. Kadar asam lemak yang meningkat dalam tubuh orang obesitas akan berikatan dengan *Toll Like Receptors* (TLR), mengaktifasi *Inhibitor NFκB Kinase* (IKK) yang akan menstimulasi ekspresi *Nuclear Factor Kappa B* (NFκB) subunit p50 dan menyebabkan rilisnya mediator inflamasi IL-6 dan TNF-α. Rilis mediator inflamasi yang meningkat pada orang obesitas akan terakumulasi di jaringan adiposa, menyebabkan kondisi inflamasi kronis tingkat rendah dan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular melalui proses aterosklerosis yang berkembang cepat.

Peranan omega-3 dalam menurunkan risiko penyakit kardiovaskular, mediator inflamasi, lingkaran pinggang, dan IMT dikaitkan dengan NFκB sub unit p50 yang dikodekan oleh NFκB1. Peranan NFκB1 cukup penting dalam meregulasi mediator inflamasi dalam tubuh. Buku ini menjelaskan secara lengkap peran omega3 dalam pencegahan obesitas terhadap komplikasi kesehatan yang serius.

Penyempurnaan secara periodik akan tetap dilakukan, untuk ini segala saran dan masukan dari semua pihak secara tertulis. Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya bagi semua pihak yang telah membantu. Semoga buku ini dapat bermanfaat dan dapat digunakan sebaik-baiknya.

Surabaya, November 2022
Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	v
1. PENDAHULUAN	1
2. OMEGA-3	4
2.1 Definisi Omega-3	4
2.2 Metabolisme Omega-3	5
2.3 Sumber Omega-3	7
2.4 Metabolisme Omega-3	9
2.5 Dosis Omega-3	12
2.6 Bioavailabilitas Omega-3	14
2.7 <i>Half-Life</i> Omega-3	15
2.8 Manfaat Omega-3	15
2.9 Efek Samping Omega-3	21
2.10 Kontraindikasi Omega-3	22
2.11 Toksisitas Omega-3	23
3. OBESITAS	24
3.1 Definisi Obesitas	24
3.2 IMT (Indeks Massa Tubuh)	25
3.3 Definisi <i>Overweight</i>	27
3.4 Etiologi Obesitas	27
3.5 Epidemiologi Obesitas	28

3.6	Patofisiologi Obesitas	28
3.7	Patogenesis Obesitas	30
3.8	Evaluasi Obesitas	35
3.9	Prognosis Obesitas	37
4.	PENGUKURAN LINGKAR PINGGANG	41
4.1	Ukuran Lingkar Pinggang	41
4.2	Cara Pengukuran Lingkar Pinggang	42
4.3	Nuclear Factor Kappa B (NFκB)	43
4.4	Nuclear Factor Kappa B (NFκB), Inflamasi, dan Obesitas	43
4.5	Nuclear Factor Kappa B (NFκB) dan Obesitas	45
5.	PERAN OMEGA-3 PADA OBESITAS	46
	DAFTAR PUSTAKA	47

1. PENDAHULUAN

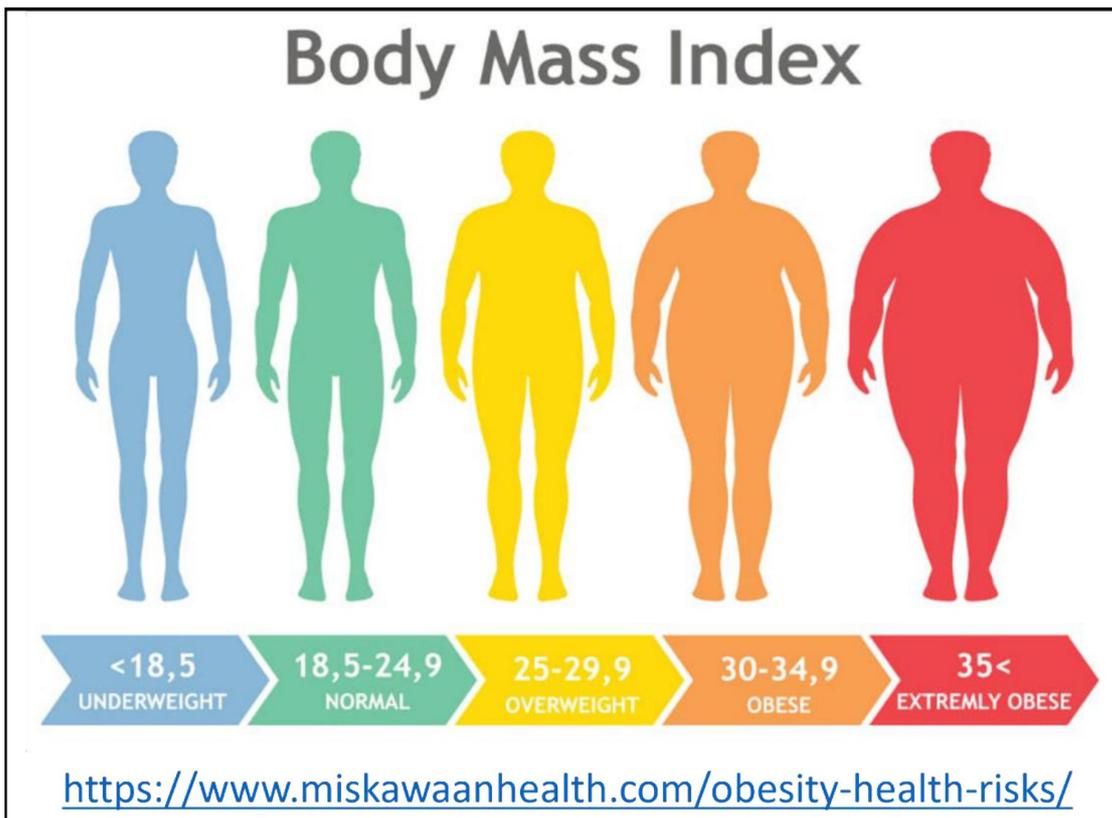


Obesitas merupakan masalah kesehatan penting di seluruh dunia, dimana obesitas merupakan salah satu faktor penyebab meningkatnya risiko penyakit metabolik, seperti penyakit kardiovaskular, diabetes mellitus, dan osteoarthritis (Munro & Garg, 2013; Flint et al., 2010; Klein et al., 2007; WHO, 2020). Survei yang dilakukan oleh *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2016 menunjukkan sekitar 15% perempuan dan 11% laki-laki dari 13% populasi orang dewasa di seluruh dunia mengalami obesitas (WHO, 2020). Berdasarkan survei yang dilakukan oleh Kemenkes RI (2018), terdapat 21,8% dari total penduduk Indonesia berusia > 18 tahun dikatakan obesitas berdasarkan perhitungan IMT (Indeks Massa Tubuh) $\geq 27,0 \text{ kg/m}^2$. Persentase obesitas di Provinsi Jawa Timur dengan usia ≥ 15 tahun mencakup 16% (1.163.118 orang) dan untuk Kota Sidoarjo mencakup 37,80% (98.442 orang) (Kemenkes RI, 2019).

Risiko penyakit metabolik akibat obesitas dikaitkan dengan regulasi jaringan adiposa. Selain berfungsi sebagai tempat menyimpan energi, jaringan adiposa merupakan organ endokrin yang aktif mengeluarkan mediator inflamasi, seperti *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α), *Interleukin-6* (IL-6), dan *C-Reactive Protein* (CRP) (Munro & Garg, 2013; Stegger et al., 2013). Kadar asam lemak yang meningkat dalam tubuh orang obesitas akan berikatan dengan *Toll Like Receptors* (TLR), mengaktifasi *Inhibitor NF κ B Kinase* (I κ K) dan akan mendegradasi *Inhibitor NF κ B Alpha* (I κ B α). Selain itu, I κ K juga menstimulasi ekspresi *Nuclear Factor Kappa B* (NF κ B) subunit p50 dan menyebabkan rilisnya mediator inflamasi IL-6 dan TNF- α (Calder et al., 2011; Calder, 2012). Rilis mediator inflamasi yang meningkat pada orang obesitas akan terakumulasi di jaringan adiposa, menyebabkan kondisi inflamasi kronis tingkat rendah dan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular melalui proses aterosklerosis yang berkembang cepat (Stegger et al., 2013; Calder et al., 2011).

Obesitas dapat ditentukan berdasarkan beberapa cara, diantaranya pengukuran lingkaran pinggang dan perhitungan **IMT**. Kemenkes RI (2018), menggolongkan lingkaran pinggang untuk laki-laki obesitas berukuran >90 cm dan perempuan obesitas berukuran >80 cm. Berdasarkan perhitungan IMT, dikatakan obesitas ringan bila perhitungan IMT antara 25,1-27,0 kg/m^2 dan obesitas berat bila IMT >27 kg/m^2 (Kemenkes RI, 2018). Lingkaran pinggang dan IMT diketahui merupakan prediktor penting terkait dengan penyakit kardiovaskular (Flint et al., 2010; Klein et al., 2007; Ama et al., 2017). Laki-laki dengan

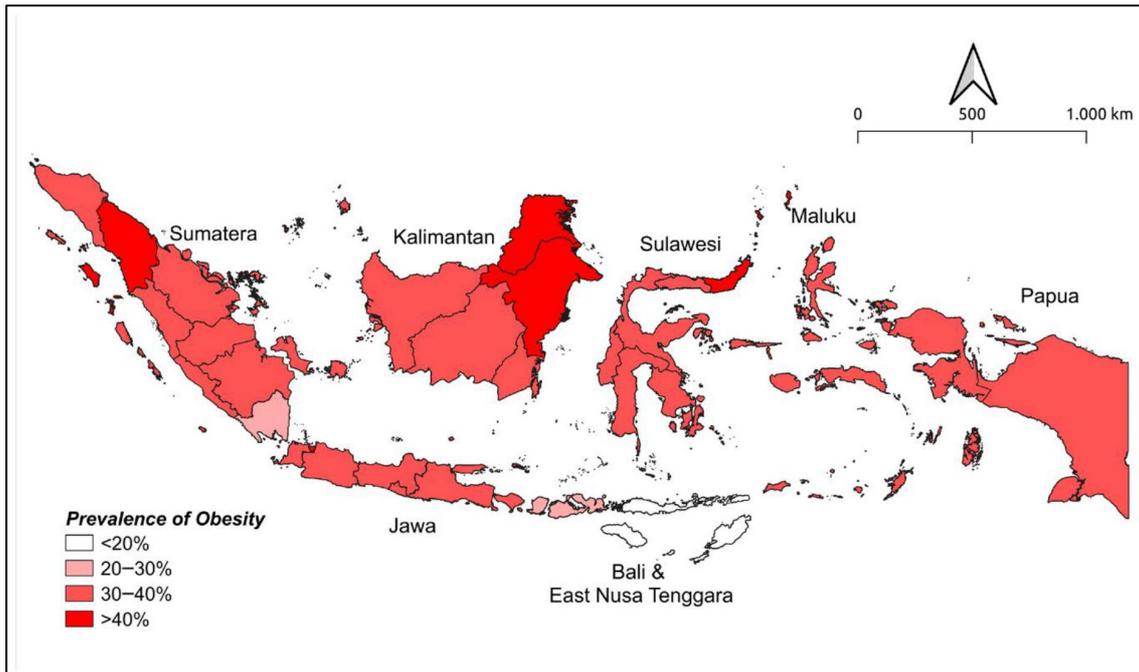
lingkar pinggang >90 cm dan perempuan dengan lingkar pinggang >80 cm berisiko 2,06 kali lipat terkena penyakit kardiovaskular, stroke, dan diabetes mellitus dibandingkan laki-laki maupun perempuan dengan lingkar pinggang normal (Bailey et al., 2020). Laki-laki maupun perempuan dengan IMT >24 kg/m² memiliki risiko 1,48 kali lipat terkena penyakit metabolik dibandingkan dengan IMT normal (Bailey et al., 2020).



Gambar 1. Indeks Masa Tubuh (*Body Mass Index*)

Sebagai langkah menurunkan prevalensi obesitas, WHO (2020) menyarankan melakukan memodifikasi gaya hidup, seperti melakukan aktivitas fisik 150 menit per minggu, membatasi asupan gula berlebih, membatasi makanan mengandung lemak jenuh, perbanyak asupan sayur, buah-buahan, makanan bergizi, dan konsumsi makanan lemak tidak jenuh. Asupan lemak tidak jenuh salah satunya dapat diperoleh melalui konsumsi omega-3. Omega-3 merupakan asam lemak esensial yang tidak dapat disintesis oleh tubuh. Pemenuhan kebutuhan omega-3 salah satunya dapat dicukupi melalui pemberian dalam bentuk suplemen (Haase et al., 2012).

Penggunaan suplemen omega-3 diketahui memiliki banyak manfaat, antara lain menurunkan 7% risiko kematian akibat kardiovaskular, menurunkan 13% risiko infark miokard *non-fatal*, menurunkan 9% risiko kejadian penyakit jantung koroner (Rosenson et al., 2016). Omega-3 juga bermanfaat dalam menurunkan ukuran lingkar pinggang dan IMT pada orang dewasa obesitas (Gordon et al., 1989).



Gambar 2. Prevalensi Obesitas di Indonesia (Thamrin et al., 2022)

Gambar 2 menggambarkan estimasi distribusi prevalensi obesitas di seluruh Indonesia. Gambar tersebut menunjukkan bahwa semua cluster pulau memiliki setidaknya 1 provinsi di mana prevalensi obesitas lebih dari 20%, dan hanya 3 cluster dengan setidaknya 1 provinsi di mana lebih dari 25% diklasifikasikan obesitas: Jawa, Kalimantan, dan Sulawesi. Pulau. Di Sumatera, Sumatera Utara memiliki jumlah orang dewasa obesitas tertinggi, sedangkan Lampung memiliki jumlah terendah (40,6% vs 29,6%). Urutan kabupaten dengan prevalensi obesitas tertinggi dan terendah di gugus pulau lainnya adalah: DKI Jakarta (45,6%) versus Jawa Tengah (33,3%) di Pulau Jawa; Bali (38,8%) versus Nusa Tenggara Timur (19,1%) di Pulau Bali dan Nusa Tenggara; Kalimantan Timur (44,1%) versus Kalimantan Barat (30,3%) di Pulau Kalimantan; Sulawesi Utara (46,6%) versus Sulawesi Barat (31,4%) di Pulau Sulawesi; Maluku Utara (37,9%) versus Maluku (33,0%) di Pulau Maluku; dan Papua Barat (39,6%) versus Papua (35,0%) di Pulau Papua. DKI Jakarta memiliki proporsi penderita obesitas tertinggi, melebihi angka nasional (45,6% vs. 35,4%), diikuti oleh Sulawesi Utara dan Kalimantan Timur (Thamrin et al., 2022).

Peranan omega-3 dalam menurunkan risiko penyakit kardiovaskular, mediator inflamasi, lingkaran pinggang, dan IMT dikaitkan dengan NFκB sub unit p50 yang dikodekan oleh NFκB1. Peranan NFκB1 cukup penting dalam meregulasi mediator inflamasi dalam tubuh (Allam-Ndoul et al., 2016; BaumanFortin et al., 2019; Rocha et al., 2017). Penggunaan omega-3 mampu menghambat induksi *Toll-Like Receptors* (TLR) melalui gangguan translokasi TLR-4 ke dalam sejumlah besar lemak dalam tubuh, menghambat aktivasi IKκB dan NFκB. Hal ini menyebabkan proses transkripsi mediator inflamasi menjadi terhambat dan tidak dirilisnya mediator inflamasi dalam tubuh (Rocha et al., 2017; Calvo et al., 2017).

2. OMEGA-3



2.1 Definisi Omega-3

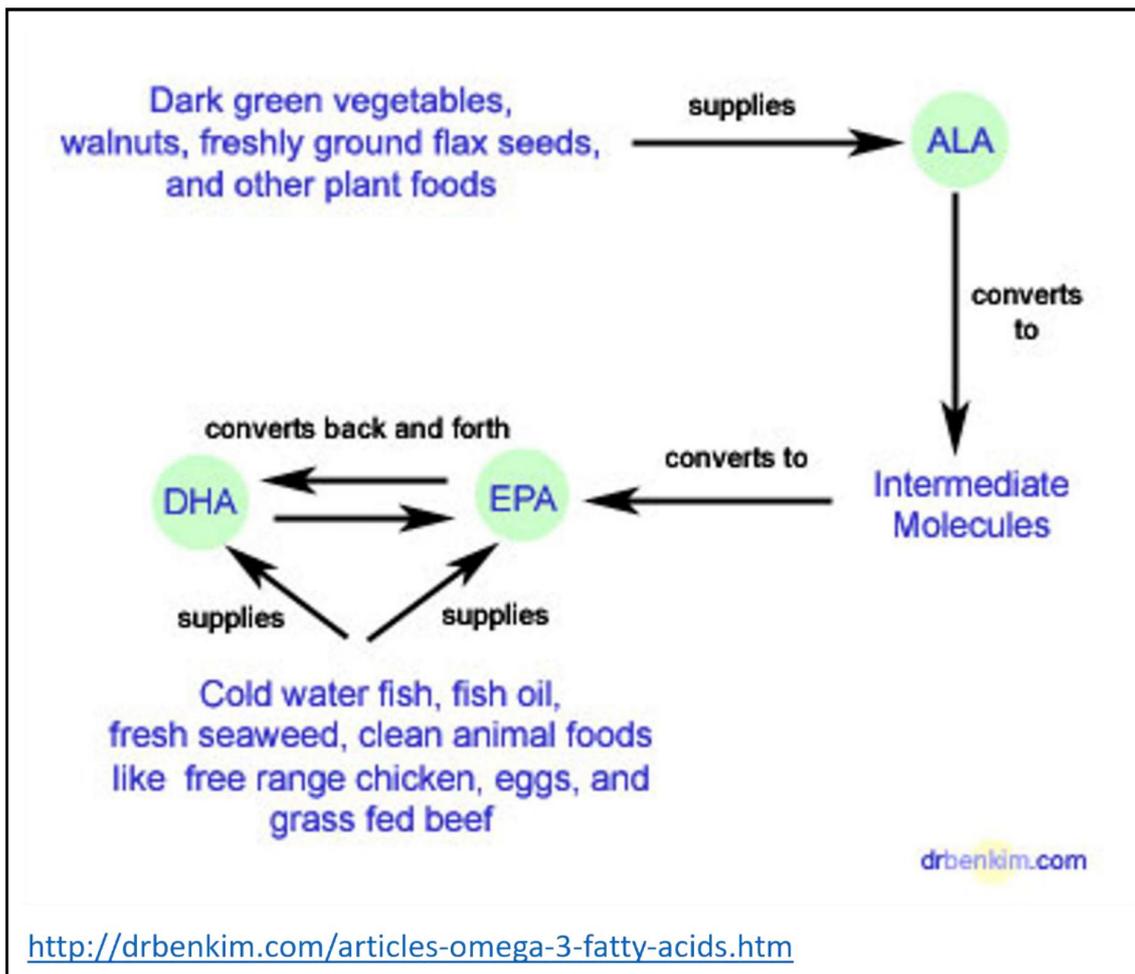
Omega-3 diketahui memiliki peranan penting dalam tubuh manusia. *Omega-3* termasuk ke dalam kelompok ***Polyunsaturated Fatty Acid (PUFA)*** yang di dalam strukturnya memiliki setidaknya dua ikatan rangkap pada bagian karbon ujung omega ketiga dan keempat.^{36,37}

2.2 Metabolisme Omega-3

Asam lemak (FAs) adalah bagian dari kelas lipid, tersebar luas di alam, makanan dan organisme, menjadi konstituen penting dari sel membran. Mereka memiliki fungsi biologis yang penting, peran struktural dan fungsional, dan mereka mewakili sumber energi yang penting. Metabolisme mereka menghasilkan sejumlah besar adenosin trifosfat (ATP). β -oksidasi asam lemak adalah proses yang terkenal, sebagian besar digunakan oleh jantung dan jaringan otot untuk mendapatkan energi (Nagy & Tiuca, 2017).

Tubuh manusia dapat mensintesis banyak asam lemak ini, kecuali beberapa asam lemak tak jenuh ganda esensial (PUFA):
asam linoleat (LA) dan asam α -linolenat (ALA).

Keduanya tersebar terutama dalam minyak nabati yang berbeda, tetapi metabolitnya ditemukan terutama dalam minyak ikan. Asam linoleat adalah asam lemak paling melimpah di alam, dan merupakan prekursor asam lemak omega-6 lainnya. Asam lemak omega-3 disintesis dari asam α -linolenat. Tubuh manusia tidak dapat mensintesis asam lemak dengan jumlah rantai atom karbon ganjil; Namun, ada penelitian di mana asam lemak jenis ini diidentifikasi dalam konsentrasi rendah dalam plasma (Nagy & Tiuca, 2017).

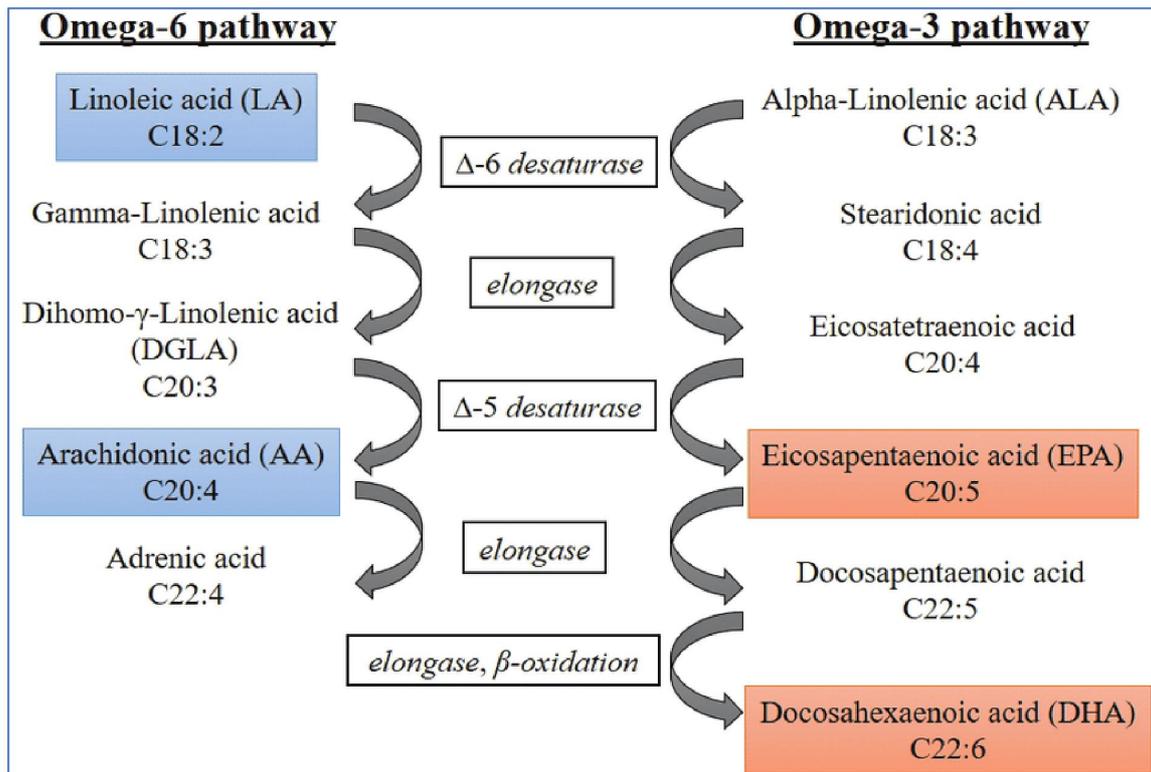


Gambar 3. Jenis Omega-3

Setelah dicerna, **PUFA** rantai pendek diubah menjadi asam lemak rantai panjang. Ini sangat penting untuk sel mamalia untuk melakukan berbagai fungsi biologis, seperti mempertahankan integritas struktural membran sel dan berfungsi sebagai molekul pemberi sinyal. Mereka sangat diperkaya di jaringan adiposa, misalnya di otak, di mana mereka berpartisipasi dalam pengembangan dan pemeliharaan sistem saraf pusat selama tahap embrionik dan dewasa (Nagy & Tiuca, 2017).

Omega-3 mengalami proses metabolisme di dalam tubuh. Proses metabolisme dapat diamati pada **Gambar 4**. Omega-3 ALA di dalam tubuh dimetabolisme menjadi SDA melalui desaturase $\Delta 6$ yang kemudian melalui tahapan proses sintesis menjadi EPA, DPA dan DHA. Proses ini memerlukan adanya desaturase pada $\Delta 5$ dan $\Delta 6$, proses elongasi pada sistem mikrosom serta proses oksidasi pada peroksisom yang bertujuan untuk memendekkan rantai karbon.³⁹

Asam lemak **omega-3** dan **omega-6** adalah asam lemak tak jenuh ganda rantai panjang dengan ikatan rangkap pertama terletak pada atom karbon keenam yang terkait dengan ujung metil, yang memiliki konfigurasi cis. Keluarga PUFA omega-3 dan omega-6 adalah asam lemak esensial pada manusia, karena tidak dapat disintesis secara in novo. Asam lemak omega-6 adalah PUFA dominan di semua diet, dengan asam linoleat sebagai perwakilannya. Asam lemak α -linolenat adalah omega-3 PUFA, yang merupakan prekursor asam lemak tak jenuh ganda rantai panjang omega-3 lainnya (LC-PUFAs) (Nagy & Tiuca, 2017).



Gambar 4. Tahapan Metabolisme Sintesis Omega-3 (Nagy & Tiuca, 2017)

Untuk metabolismenya, asam lemak omega-3 dan omega-6 menggunakan jalur yang sama, termasuk enzim yang sama. Asam linoleat diubah menjadi asam arakidonat melalui langkah-langkah yang disajikan pada **Gambar 4**. Asam lemak ini adalah asam lemak tak jenuh ganda omega-6 yang paling penting. **Asam arakidonat (AA)** juga dapat dilepaskan dari membran sel melalui aksi fosfolipase A2 dan berfungsi sebagai prekursor untuk sintesis eikosanoid yang aktif secara biologis. Eikosanoid ini adalah **prostaglandin (PG)**, tromboksan, dan leukotrien. Ada tiga jenis PG: PG1, PG2 dan PG3. Yang pertama memiliki banyak efek menguntungkan, mengurangi peradangan dan membantu tubuh pulih dari cedera dengan mengurangi pembengkakan dan kemerahan. PG2 memiliki efek kebalikan dari PG1. Ini meningkatkan peradangan, vasokonstriksi dan pembekuan darah. PG3 memiliki campuran fungsi dalam tubuh, yang paling penting diwakili oleh properti untuk mengurangi peradangan yang disebabkan oleh PG2. **Asam Dihomo- γ -linolenat (DGLA)**, metabolit

perantara dari jalur omega-6, dapat diubah menjadi PG1 anti-inflamasi atau menjadi asam arakidonat, prekursor PG2. Transformasi ini membutuhkan enzim $\Delta 5$ -desaturase, yang aktivitasnya dapat dibatasi. Juga, aktivitas $\Delta 6$ -desaturase dapat dikompromikan selama kondisi peradangan. Kedua aktivitas enzim ini dipengaruhi oleh faktor makanan dan lingkungan. Dalam diet tinggi asam lemak omega-3, sebagian besar enzim $\Delta 5$ -desaturase akan digunakan dalam jalur omega-3, sehingga DGLA akan diubah menjadi PG1 anti-inflamasi. Sebaliknya, diet rendah asam lemak omega-3 akan mengubah DGLA menjadi AA, dan dengan cara ini peradangan akan meningkat. Oleh karena itu, keseimbangan asam lemak omega-3 dan omega-6 sangat penting untuk kesehatan yang baik (Nagy & Tiuca, 2017).

Persaingan antara asam lemak omega-6 dan omega-3 terjadi dalam pembentukan prostaglandin. Eicosapentaenoic acid (EPA) bersaing dengan asam arakidonat untuk sintesis prostaglandin dan leukotrien pada tingkat siklooksigenase dan lipooksigenase. Metabolisme asam arakidonat oleh enzim siklooksigenase menimbulkan 2-seri prostaglandin dan tromboksan dan oleh 5-lipooxygenase (LOX) jalur hidroksi, turunan hidroperoksi dan 4-seri leukotrien terbentuk (Nagy & Tiuca, 2017).

2.3 Sumber Omega-3

Omega-3 merupakan asam lemak esensial yang tidak bisa diproduksi oleh tubuh dan diperoleh melalui asupan makanan dari luar tubuh. Omega-3 dapat diperoleh melalui asupan makanan seperti kacang-kacangan, sayuran hijau, biji kedelai, biji kenari, minyak kanola,, ikan salmon, ikan tuna, ikan trout, ikan sarden, tiram, remis, kepiting. Selain melalui asupan makanan, pemenuhan kebutuhan akan omega-3 dapat diperoleh melalui konsumsi suplemen omega-3.

Pada tahun 1990, Kanada adalah negara pertama yang memberikan rekomendasi diet terpisah untuk asam lemak omega-6 dan omega-3 untuk orang-orang dari segala usia.⁴⁷ Untuk orang dewasa berusia antara 25 dan 49 tahun, Health Canada menyarankan 1500 mg omega-3 dan 9000 mg omega-6 tak jenuh ganda setiap hari untuk pria dan 1100 mg omega-3 dan 7000 mg asam lemak omega-6 setiap hari untuk wanita. Ini menghasilkan rasio omega-6-ke-omega-3 sebesar 6:1. Diperkirakan bahwa sebagian besar orang Kanada tidak memiliki asupan asam lemak omega-3 harian yang sederhana ini. Untuk mengonsumsi asam lemak omega-3 dalam jumlah minimal 1200 mg per hari, masyarakat dapat memilih berbagai makanan dari daftar di **Gambar 5** ini atau mengonsumsi 3-4 kapsul minyak ikan setiap hari (Schwalfenberg, 2006).



Sedangkan **EPA** menghambat aktivitas apoptosis yang dirangsang oleh lipotoksisitas jantung

asam lemak jenuh, melindungi jantung dari cedera. **OM3FA** dapat melindungi dari aritmia dengan menghambat arus natrium ke dalam dengan cara yang bergantung pada dosis, menekan gelombang kalsium (Ca^{2+}) intraseluler, dan membantu memperkuat tonus otonom.[56] OM3FAs juga dapat menyebabkan vasodilatasi dan menurunkan tekanan darah atau afterload untuk membantu pompa jantung lebih mudah karena merangsang pelepasan nitro oksida (NO) dari jaringan endotel vaskular. OM3FA juga melindungi jantung melalui kemampuan antitrombotik dan antiaterosklerotiknya. OM3FAs telah terbukti menekan sintesis platelet-derived thromboxane A2 (TXA2), yang menyempitkan pembuluh darah dan membantu agregasi platelet, dan mengurangi produksi matrix metalloproteinases yang dilepaskan oleh makrofag ketika ada cedera endotel (Krupa et al., 2022).

2.5 Dosis Omega-3

Penggunaan asam lemak omega-3 yang disetujui FDA untuk orang dewasa (≥ 18 tahun) dengan hipertrigliseridemia (≥ 500 mg/dl) sebagai tambahan untuk diet dan olahraga adalah sebagai berikut (Krupa et al., 2022):

- **Icosapent ethyl** diberikan sebagai kapsul dengan dosis harian 4 g/hari diminum sebagai dua kapsul 2 gram dua kali sehari dengan makanan.
- **Etil ester asam omega-3** diberikan sebagai kapsul dengan dosis harian 4 g/hari diminum 4 kapsul sekali sehari dengan makanan atau dua kapsul dua kali sehari dengan makanan.
- **Asam omega-3-karboksilat** diberikan sebagai kapsul dengan dosis harian 2 g/hari diminum 2 kapsul sekali sehari atau 4 g/hari diminum 4 kapsul sekali sehari. Administrasi uji klinis tanpa memperhatikan makanan.
- **Omega-3-asam etil ester A** diberikan sebagai kapsul dengan dosis harian 4 g/hari diminum 4 kapsul sekali sehari dengan makanan atau dua kapsul dua kali sehari dengan makanan.

Semua suplemen **OM3FA** harus dikonsumsi utuh tanpa dihancurkan, dikunyah, atau dilarutkan di dalam mulut. Jika dosis terlewat, pasien harus meminumnya segera setelah mereka ingat dan tidak boleh meminum dosis ganda jika sudah waktunya untuk kapsul berikutnya. Berbagai suplemen makanan dalam bentuk kimia yang berbeda saat ini tersedia tanpa resep tetapi belum disetujui FDA; karenanya mereka tidak diharuskan untuk menunjukkan keamanan dan kemanjuran sebelum memasarkan produk (Krupa et al., 2022).

Berikut merupakan dosis omega-3 yang direkomendasikan dari beberapa pustaka, antara lain:

Tabel 1. Rekomendasi Dosis Omega-3

Usia	Laki-laki	Perempuan	Perempuan Hamil	Perempuan Menyusui
Bayi baru lahir-6 bulan*	0,5 g	0,5 g		
7-12 bulan*	0,5 g	0,5 g		
1-3 tahun**	0,7 g	0,7 g		
4-8 tahun**	0,9 g	0,9 g		
9-13 tahun**	1,2 g	1,0 g		
14-18 tahun**	1,6 g	1,1 g	1,4 g	1,3 g
19-50 tahun**	1,6 g	1,1 g	1,4 g	1,3 g
51 tahun ke atas**	1,6 g	1,1 g		

Keterangan:
 *dihitung sebagai total omega-3
 **dihitung sebagai ALA

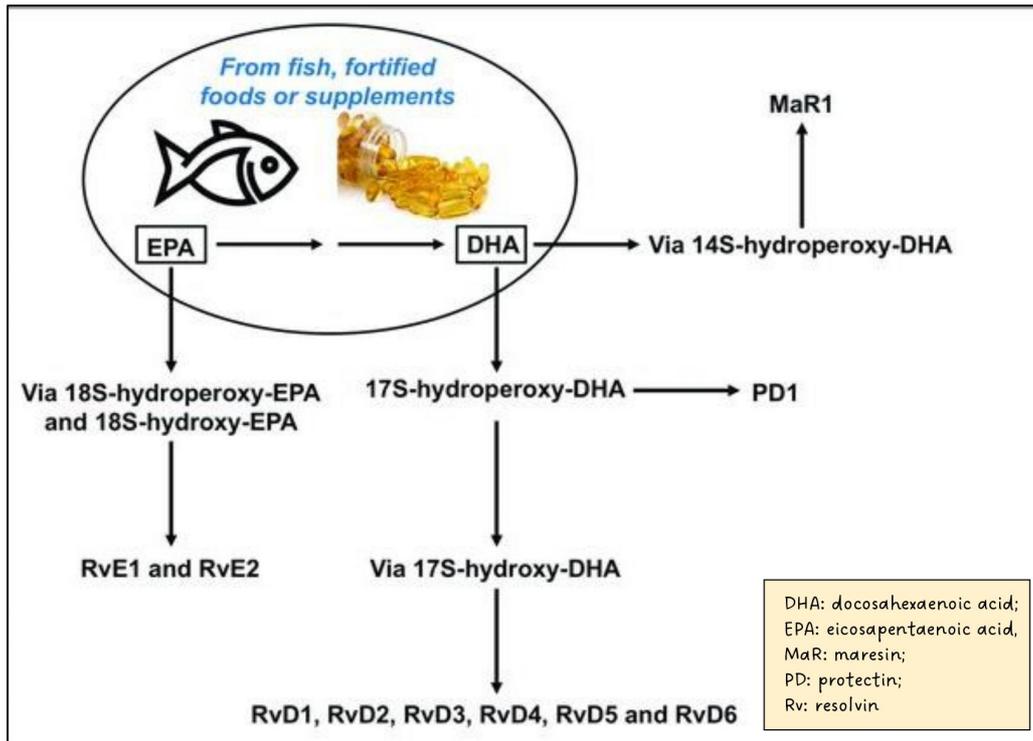
(National Institute of Health, 2021)

Tabel 2. Dosis Omega-3 untuk usia ≥ 18 tahun sebagai terapi pada Hipertrigliseridemia

Bentuk Omega-3	Dosis
Omega-3 icosapent ethyl	4 gram/hari terbagi dalam 2 kali pemberian dengan makanan
Omega-3-acid-ethyl ester	4 gram/hari terbagi dalam 4 kali pemberian atau 2 kapsul dalam 2 kali pemberian sehari dengan makanan
Omega-3-carboxylic acids	2 gram/hari terbagi dalam 2 kapsul
Omega-3-acid ethyl ester	4 gram/hari terbagi dalam 4 kapsul dalam sekali pemberian atau 2 kapsul dalam 2 kali pemberian bersama makanan

(Novotny et al., 2021)





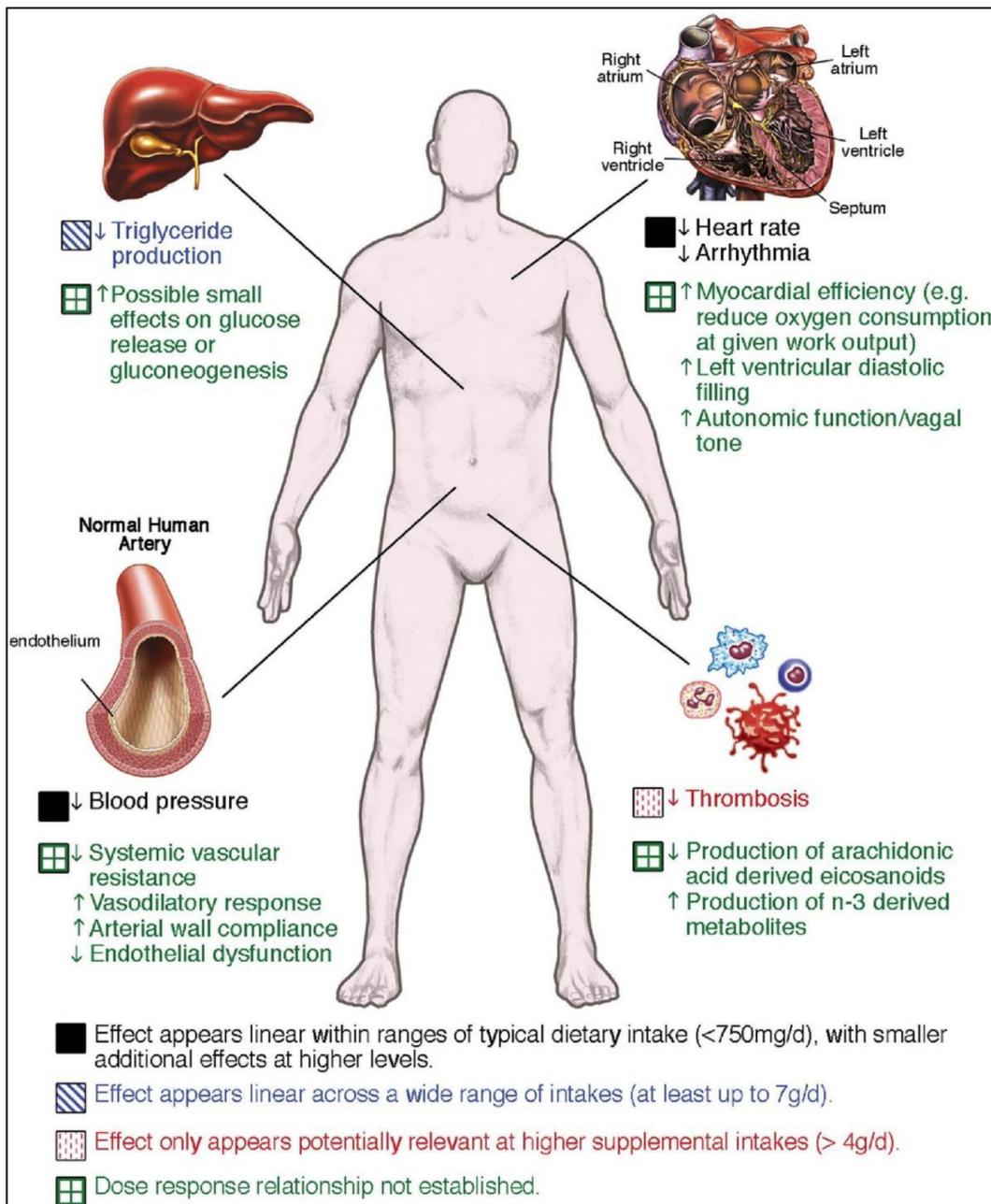
Gambar 6. Jalur sintesis resolvin dari asam lemak tak jenuh ganda omega-3, DHA dan EPA (Barnig et al., 2019)

2.7 Half-Life Omega-3

Tidak semua waktu paruh produk resep *OM3FA* telah ditetapkan. Jumlah maksimum plasma EPA dan DHA dapat ditentukan dalam waktu lima sampai sembilan jam setelah pemberian.[58] Namun, kadar serum EPA dan DHA yang persisten tidak akan terlihat sampai dua minggu suplementasi harian.[58] Dengan pemberian berulang, waktu paruh EPA adalah 37 jam dan 48 jam untuk DHA (Krupa et al., 2022).

2.8 Manfaat Omega-3

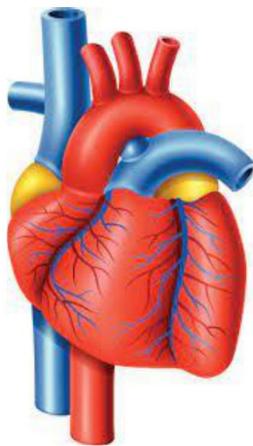
Beberapa manfaat omega-3 yang telah diketahui, antara lain dapat menurunkan risiko terkena penyakit kardiovaskular seperti *coronary artery disease*, gagal jantung dan stroke. Selain itu, penggunaan omega-3 diketahui dapat menurunkan kadar trigliserida, meningkatkan nilai HDL-C, menurunkan ukuran lingkaran pinggang, IMT, asma, penyakit muskulo skeletal seperti *rheumatoid arthritis*.



Gambar 7. Efek Fisiologis PUFA n-3 Yang Mempengaruhi Risiko CVD
(Mozaffarian & Wu, 2011).

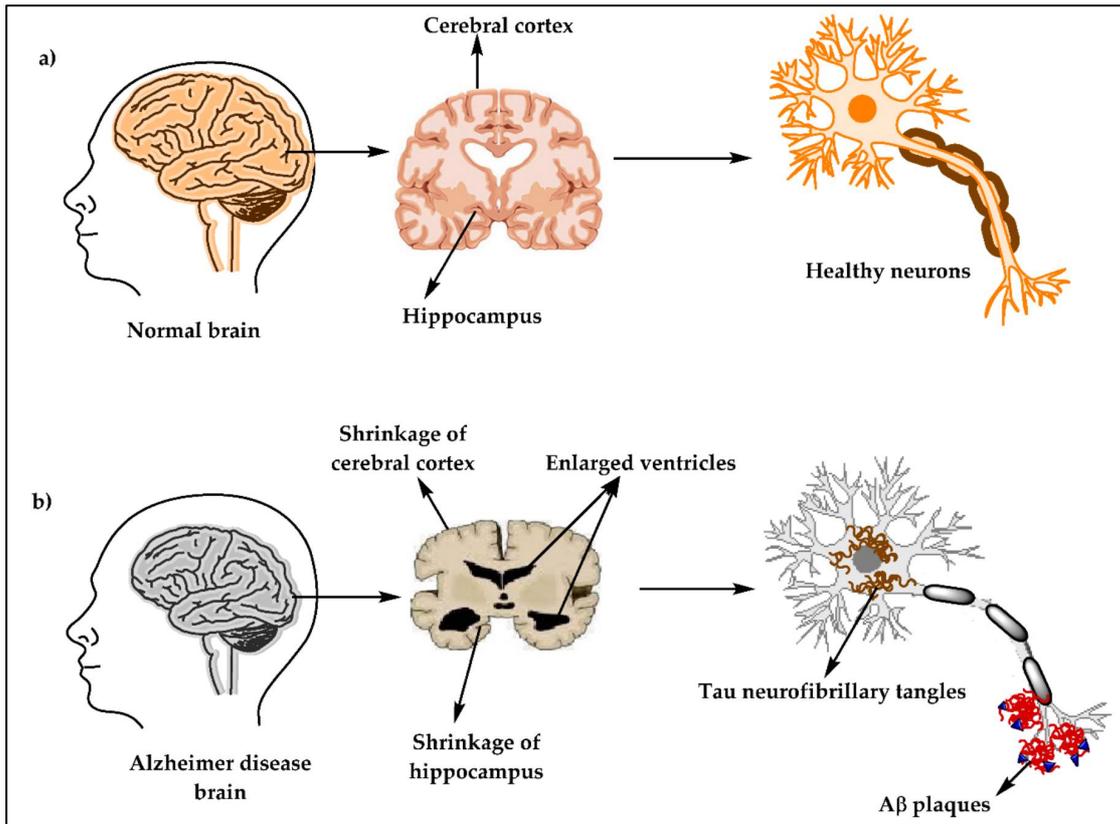
Asam lemak omega-3 dan penyakit kardiovaskular

Penyakit kardiovaskular adalah penyebab 38% dari semua kematian di Amerika Serikat, banyak di antaranya dapat dicegah. Peradangan kronis dianggap sebagai penyebab banyak penyakit kronis, termasuk penyakit kardiovaskular. EPA dan DHA dianggap memiliki efek antiinflamasi dan berperan dalam stres oksidatif dan untuk meningkatkan fungsi seluler melalui perubahan ekspresi gen. Dalam sebuah penelitian yang menggunakan sampel darah manusia, asupan EPA+DHA mengubah ekspresi 1040 gen dan menghasilkan penurunan ekspresi gen yang terlibat dalam jalur terkait inflamasi dan aterosclerosis, seperti pensinyalan faktor transkripsi nuklir κ B, sintesis eicosanoid, aktivitas reseptor pemulung, adipogenesis, dan pensinyalan hipoksia. Penanda peradangan yang bersirkulasi, seperti protein C-reaktif (CRP), TNF α , dan beberapa IL (IL-6, IL-1), berkorelasi dengan peningkatan kemungkinan mengalami kejadian kardiovaskular. Penanda peradangan seperti IL-6 memicu CRP untuk disintesis oleh hati, dan peningkatan kadar CRP dikaitkan dengan peningkatan risiko perkembangan penyakit kardiovaskular. Sebuah penelitian terhadap 89 pasien menunjukkan bahwa mereka yang diobati dengan EPA+DHA mengalami penurunan yang signifikan pada CRP sensitivitas tinggi. Studi yang sama juga menunjukkan penurunan yang signifikan dalam protein kejutan panas 27 titer antibodi, yang telah terbukti diekspresikan secara berlebihan dalam sel otot jantung setelah kembalinya aliran darah setelah periode iskemia (iskemia-reperfusi cedera) dan berpotensi memiliki efek kardioprotektif (Swanson et al., 2012).



Ada hasil yang bertentangan yang dilaporkan tentang EPA dan DHA dan penggunaannya sehubungan dengan kejadian koroner utama dan penggunaannya setelah infark miokard. EPA+DHA telah dikaitkan dengan penurunan risiko kejadian arteri koroner berulang dan kematian jantung mendadak setelah infark miokard akut (dan penurunan kejadian gagal jantung. Sebuah studi yang menggunakan suplementasi EPA dalam kombinasi dengan statin, dibandingkan dengan terapi statin saja, menemukan bahwa, setelah 5 tahun, pasien dalam kelompok EPA yang memiliki riwayat penyakit arteri koroner mengalami penurunan relatif 19% pada kejadian koroner mayor. Namun, pada pasien tanpa riwayat penyakit arteri koroner, kejadian koroner utama berkurang sebesar 18%, namun temuan ini tidak signifikan. Populasi Jepang ini sudah memiliki asupan ikan relatif tinggi dibandingkan dengan negara lain, dan dengan demikian, data ini menunjukkan bahwa suplementasi memiliki manfaat kardiovaskular pada mereka yang sudah memiliki tingkat EPA + DHA awal yang cukup. (Swanson et al., 2012).

Asam lemak omega-3 telah ditemukan berperan dalam **aterosklerosis** dan **penyakit arteri perifer (PAD)**. Diperkirakan bahwa EPA dan DHA meningkatkan stabilitas plak, menurunkan aktivasi endotel, dan meningkatkan permeabilitas vaskular, sehingga mengurangi kemungkinan mengalami kejadian kardiovaskular. Ditemukan bahwa suplementasi EPA dikaitkan dengan jumlah EPA yang jauh lebih tinggi dalam plak karotis dibandingkan dengan plasebo, yang dapat menyebabkan



Gambar 8. Struktur fisiologis otak dan neuron pada (a) otak sehat dan (b) otak penyakit Alzheimer (AD) (Breijyeh & Karaman, 2020).

Sebuah studi kasus-kontrol yang terdiri dari 148 pasien dengan gangguan kognitif [skor Mini-Mental State Examination (MMSE) <24] dan 45 pasien kontrol (skor MMSE ≥ 24) menunjukkan bahwa kadar serum kolesterol ester-EPA dan -DHA secara signifikan lebih rendah di semua kuartil skor MMSE pasien dengan AD dibandingkan dengan nilai kontrol. Studi lain menemukan bahwa diet yang ditandai dengan asupan makanan yang tinggi asam lemak omega-3 (saus salad, kacang-kacangan, ikan, tomat, unggas, sayuran silangan, buah-buahan, sayuran berdaun gelap dan hijau), dan asupan makanan rendah rendah. dalam asam lemak omega-3 (produk susu tinggi lemak, daging merah, daging organ, mentega) sangat terkait dengan risiko AD yang lebih rendah. Analisis gambar bagian otak dari model tikus AD tua menunjukkan bahwa keseluruhan beban plak berkurang secara signifikan sebesar 40,3% pada tikus dengan diet yang diperkaya dengan DHA ($P < 0,05$) dibandingkan dengan plasebo. Pengurangan terbesar (40-50%) terlihat di daerah otak yang dianggap terlibat dengan AD, hippocampus dan korteks parietal. Peristiwa sentral dalam AD dianggap sebagai aktivasi beberapa sel inflamasi di otak. Pelepasan IL-1B, IL-6, dan TNF α dari sel mikroglia dapat menyebabkan disfungsi neuron di otak. Dalam 1 penelitian, pasien AD yang diobati dengan suplementasi EPA+DHA meningkatkan konsentrasi plasma EPA dan DHA mereka, yang dikaitkan dengan penurunan pelepasan faktor inflamasi IL-1B, IL-6, dan faktor

adalah dengan menurunkan produksi prostaglandin E2 dan prostaglandin F2 α , sehingga mengurangi peradangan di dalam rahim, yang dapat dikaitkan dengan persalinan prematur. Beberapa penelitian menyelidiki asupan EPA dan DHA selama kehamilan dan korelasinya dengan usia kehamilan yang lebih lama. Kesimpulannya adalah bahwa suplementasi EPA+DHA selama kehamilan menunda permulaan persalinan sampai aterm atau mendekati aterm; namun, suplementasi tidak menunda persalinan sampai post-term. Ini mendukung bukti bahwa konsumsi EPA+DHA mengarah pada panjang kehamilan yang optimal. Suplementasi EPA+DHA mengurangi SDM kelahiran prematur sebesar 44% pada mereka yang mengonsumsi ikan dalam jumlah yang relatif rendah dan 39% pada mereka yang mengonsumsi ikan dalam jumlah sedang. jumlah ikan; namun, tingkat signifikansi statistik tidak terpenuhi. Hakim dkk. penelitian menemukan bahwa wanita yang mendapat suplementasi DHA dari usia kehamilan minggu ke-24



hingga persalinan cukup bulan mengandung bayi mereka secara signifikan lebih lama daripada wanita dalam kelompok plasebo. Satu studi menemukan bahwa suplementasi DHA setelah kehamilan minggu ke-21 menyebabkan lebih sedikit kelahiran prematur (<34 minggu kehamilan) pada kelompok DHA dibandingkan dengan kelompok kontrol. Juga, berat lahir rata-rata adalah 68 g lebih berat dan lebih sedikit bayi dengan berat badan lahir rendah pada kelompok DHA dibandingkan dengan kelompok kontrol (Swanson et al., 2012).

Ada juga bukti bahwa ibu yang menggunakan suplementasi EPA dan DHA selama kehamilan dan menyusui dapat melindungi anak mereka dari alergi. Ini mungkin karena fakta bahwa suplementasi minyak ikan dikaitkan dengan penurunan kadar sel tubuh yang terkait dengan peradangan dan respon imun. Dalam sebuah penelitian tentang alergi makanan dan eksim terkait IgE, prevalensi periode alergi makanan lebih rendah pada kelompok suplementasi EPA+DHA ibu dibandingkan dengan plasebo, dan kejadian eksim terkait IgE juga lebih rendah pada kelompok suplementasi EPA+DHA ibu dibandingkan dengan plasebo (Swanson et al., 2012).

2.9 Efek Samping Omega-3

Beberapa efek samping yang terjadi akibat penggunaan suplemen omega-3, antara lain diare, mual, sendawa, dispepsia, *arthralgia*, nyeri perut, dan kulit kemerahan.⁴¹

Resep asam lemak yang disetujui FDA (icosapent ethyl, omega-3-acid ethyl esters, omega-3-carboxylic acids, dan omega-3-acid ethyl esters A) umumnya aman dengan efek samping ringan seperti rasa amis, erosi, dispepsia, diare, gas, mual, dan *arthralgia*.^{[4][62][63]} Reaksi merugikan yang terlihat dalam uji klinis untuk masing-masing produk OM3FA yang disetujui FDA adalah sebagai berikut: (Krupa et al., 2022).

- **Etil icosapent:** artralgia dan nyeri orofaringeal.
- **Etil ester asam omega-3:** erosi, dispepsia, penyimpangan rasa, konstipasi, gangguan GI, muntah, peningkatan ALT/AST, pruritus, ruam.
- **Asam omega-3-karboksilat:** Diare, mual, sakit perut atau ketidaknyamanan, erosi, perut kembung, sembelit, muntah, kelelahan, nasofaringitis, arthralgia, dysgeusia.
- **Omega-3-asam etil ester A:** Eruktasi, dispepsia, gangguan pengecapan, konstipasi, gangguan GI, muntah, peningkatan ALT/AST, pruritus, ruam.

INTERACTIONS AND SIDE EFFECTS	CONCERNS
INTERACTIONS	
Coumadin	Increased bleeding time ⁴⁹
Digoxin	Increased response to digitalis ⁵⁰
SIDE EFFECTS	
High doses (>15 g) of fish oil	Increased bleeding time ⁵¹
Flax and flax oil	Rare allergy reported ⁵²
Fish oil	Fishy taste and belching of fishy flavours
Oily fish	Mercury and dioxins in larger fish, especially shark or swordfish. Fish oil has been shown to have less mercury ⁵³

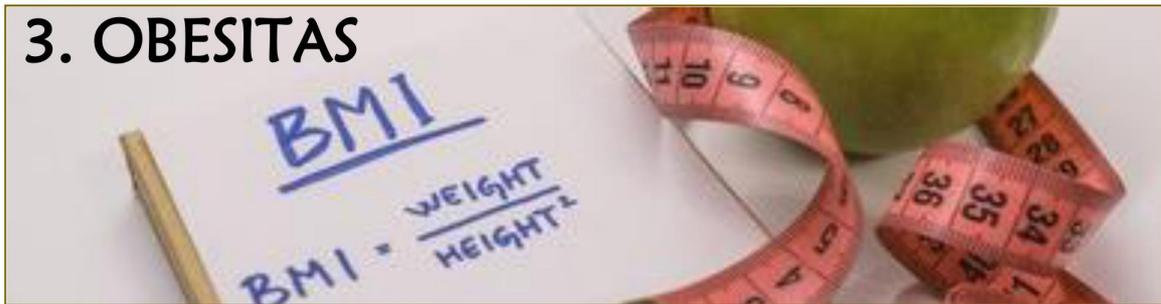
Gambar 9. Efek Samping Omega-3 (Schwalfenberg, 2006)

2.10 Kontraindikasi Omega-3

Kehati-hatian dan pemantauan berkala dianjurkan pada pasien yang memakai obat antiplatelet dan antikoagulan karena kemampuan asam lemak omega-3 untuk mengurangi aktivitas trombosit. Selain itu, asam lemak omega-3 tidak dianggap menyebabkan alergi, tetapi label FDA menyatakan untuk digunakan dengan hati-hati pada pasien yang alergi terhadap makanan laut. **Produk OM3FA dikontraindikasikan bagi mereka yang memiliki hipersensitivitas terhadap formulasi individual** (Krupa et al., 2022).

EPA dan DHA dapat bertindak sebagai substrat alternatif untuk metabolisme CYP450 dan sebagian dimetabolisme oleh jalur metabolisme CYP450, namun penghambatan enzim

3. OBESITAS



3.1 Definisi Obesitas

Obesitas adalah akumulasi lemak atau jaringan adiposa yang berlebihan atau tidak normal dalam tubuh yang mengganggu kesehatan. Obesitas dinyatakan sebagai epidemi/wabah di abad ke-21, dan merupakan faktor penyebab utama banyak gangguan kesehatan. Menurut laporan *World Health Organization* (WHO), obesitas telah diidentifikasi sebagai penyebab utama kecacatan dan kematian dini di negara berkembang.

Obesitas adalah akumulasi lemak atau **jaringan adiposa yang berlebihan atau abnormal dalam tubuh** yang mengganggu kesehatan melalui hubungannya dengan risiko perkembangan diabetes mellitus, penyakit kardiovaskular, hipertensi, dan hiperlipidemia. Ini adalah epidemi kesehatan masyarakat yang signifikan yang semakin memburuk selama 50 tahun terakhir.

Obesitas merupakan penyakit yang kompleks dan memiliki etiologi multifaktorial. Ini adalah penyebab paling umum kedua kematian yang dapat dicegah setelah merokok. Obesitas membutuhkan strategi pengobatan multipel dan mungkin memerlukan pengobatan seumur hidup. Penurunan berat badan sebesar 5% hingga 10% dapat secara signifikan meningkatkan kesehatan, kualitas hidup, dan beban ekonomi individu dan negara secara keseluruhan (Panuganti et al., 2022).



3.2 IMT (Indeks Massa Tubuh) / BMI (*Body Mass Index*)

Obesitas memiliki biaya perawatan kesehatan yang sangat besar melebihi \$700 miliar setiap tahun. Beban ekonomi diperkirakan sekitar \$100 miliar per tahun di Amerika Serikat saja (Panuganti et al., 2022).

$$\text{BMI} = \frac{\text{Berat Badan}}{(\text{Tinggi Badan})^2}$$

Berat Badan dalam kilogram (kg)
Tinggi Badan dalam meter (m)

Indeks massa tubuh (BMI) digunakan untuk mendefinisikan obesitas, yang dihitung sebagai berat (kg)/tinggi (m).

BMI < 18.5: Below normal weight
BMI >= 18.5 and < 25: Normal weight
BMI >= 25 and < 30: Overweight
BMI >= 30 and < 35: Class I Obesity
BMI >= 35 and < 40: Class II Obesity
BMI >= 40: Class III Obesity

Sementara BMI memang berkorelasi dengan lemak tubuh secara lengkung, itu mungkin tidak seakurat orang Asia dan orang lanjut usia, di mana BMI normal dapat menyembunyikan kelebihan lemak yang mendasarinya. Obesitas juga dapat diperkirakan dengan menilai ketebalan kulit di daerah trisep, bicip, subscapula, dan suprailiaka (Panuganti et al., 2022).

Indeks massa tubuh memungkinkan perbandingan bobot secara independen dari tinggi badan di seluruh populasi. Kecuali pada orang yang mengalami peningkatan berat badan tanpa lemak akibat latihan intensif atau latihan ketahanan (misalnya, binaragawan), **BMI berkorelasi baik dengan persentase lemak tubuh, namun hubungan ini secara independen dipengaruhi oleh jenis kelamin, usia, dan ras, terutama Orang Asia Selatan yang buktinya menunjukkan bahwa persen lemak tubuh yang disesuaikan dengan BMI lebih besar daripada populasi lain.**

WHO CLASSIFICATION OF WEIGHT STATUS	
WEIGHT STATUS	BODY MASS INDEX (BMI), kg/m ²
Underweight	<18.5
Normal range	18.5 – 24.9
Overweight	25.0 – 29.9
Obese	≥ 30
Obese class I	30.0 – 34.9
Obese class II	35.0 – 39.9
Obese class III	≥ 40

Di Amerika Serikat, data dari National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II) kedua digunakan untuk mendefinisikan obesitas pada orang dewasa sebagai BMI 27,3 kg/m² atau lebih untuk wanita dan BMI 27,8 kg/m² atau lebih untuk pria. Definisi ini didasarkan pada nilai persentil ke-85 spesifik gender dari BMI untuk orang berusia 20 hingga 29 tahun. Namun, pada tahun 1998, Panel Pakar Institut Kesehatan Nasional (NIH) tentang Identifikasi, Evaluasi, dan Pengobatan Kegemukan dan Obesitas pada Orang Dewasa mengadopsi klasifikasi Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) untuk kelebihan berat badan dan obesitas (Purnell, 2000).

Klasifikasi WHO, yang sebagian besar diterapkan pada orang keturunan Eropa, menunjukkan peningkatan risiko kondisi komorbiditas—termasuk hipertensi, diabetes melitus tipe 2, dan penyakit kardiovaskular—kepada orang dengan BMI lebih tinggi relatif terhadap orang dengan berat badan normal (BMI) sebesar 18,5 - 25 kg/m². Populasi Asia, bagaimanapun, diketahui memiliki peningkatan risiko diabetes dan hipertensi pada rentang BMI yang lebih rendah daripada kelompok non-Asia karena dominasi distribusi lemak sentral (lihat di bawah). Akibatnya, **WHO telah menyarankan poin batas yang lebih rendah untuk pertimbangan intervensi terapeutik di Asia: BMI 18,5 hingga 23 kg/m² menunjukkan risiko yang dapat diterima, 23 hingga 27,5 kg/m² menunjukkan peningkatan risiko, dan 27,5 kg/m² atau lebih tinggi menunjukkan risiko tinggi (Purnell, 2000).**

Prader Willi dan sindrom MC4R, sindrom X yang lebih jarang rapuh, sindrom Bardet-Beidl, defisiensi leptin kongenital Wilson Turner, dan sindrom Alstrom (Panuganti et al., 2022).

3.5 Epidemiologi Obesitas

Hampir sepertiga orang dewasa dan sekitar 17% remaja di Amerika Serikat mengalami obesitas. Menurut data Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (CDC) 2011-2012, satu dari lima remaja, satu dari enam anak usia sekolah dasar, dan satu dari 12 anak usia prasekolah mengalami obesitas. Obesitas lebih umum di Afrika Amerika, diikuti oleh Hispanik dan Kaukasia. Negara bagian AS bagian selatan memiliki prevalensi tertinggi, diikuti oleh Midwest, Timur Laut, dan barat. Tingkat obesitas meningkat pada tingkat yang mengejutkan di seluruh dunia, mempengaruhi lebih dari 500 juta orang dewasa (Panuganti et al., 2022).

3.6 Patofisiologi Obesitas

Obesitas dikaitkan dengan penyakit kardiovaskular, dislipidemia, dan resistensi insulin, pada gilirannya, menyebabkan diabetes, stroke, batu empedu, perlemakan hati, sindrom hipoventilasi obesitas, sleep apnea, dan kanker. Asosiasi genetika dan obesitas sudah ditetapkan dengan baik oleh berbagai penelitian. Gen FTO dikaitkan dengan adipositas. Gen ini mungkin mengandung banyak varian yang meningkatkan risiko obesitas (Panuganti et al., 2022).

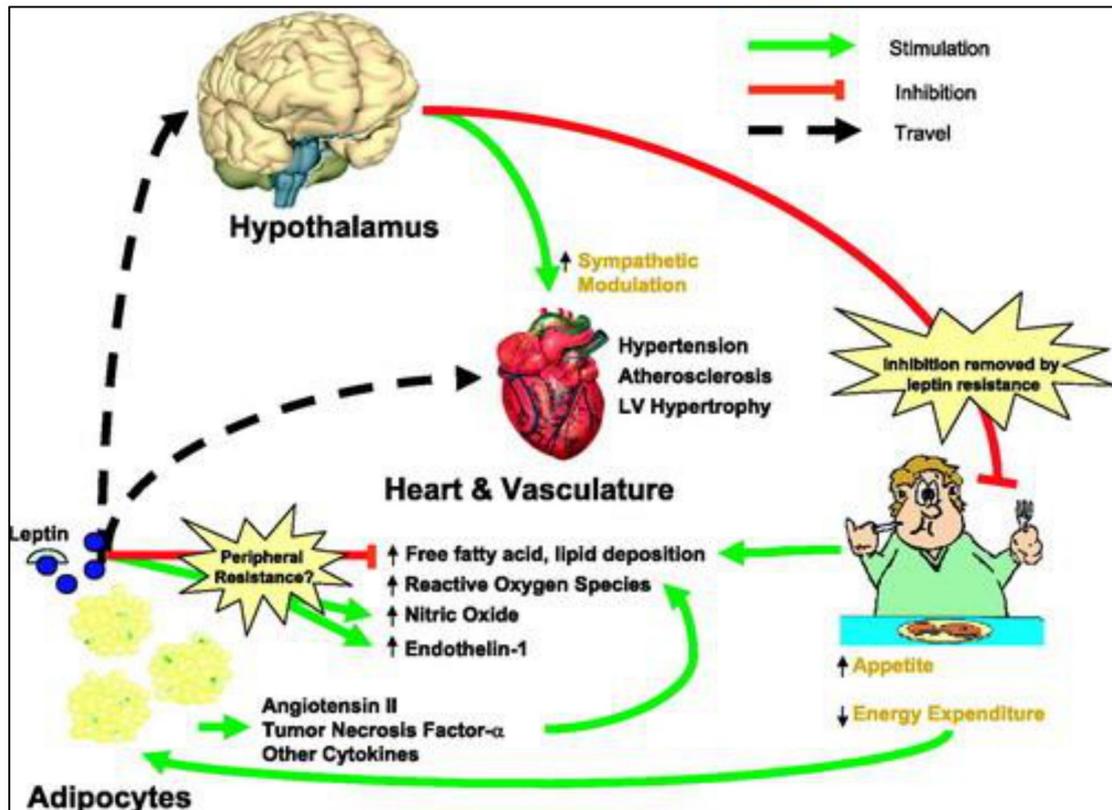
Leptin adalah hormon adiposit yang mengurangi asupan makanan dan berat badan. Resistensi leptin seluler dikaitkan dengan obesitas. Jaringan adiposa mengeluarkan adipokin dan asam lemak bebas yang menyebabkan peradangan sistemik yang menyebabkan resistensi insulin dan peningkatan kadar trigliserida, yang selanjutnya berkontribusi pada obesitas. Obesitas dapat menyebabkan peningkatan deposisi asam lemak di miokardium yang menyebabkan disfungsi ventrikel kiri. Itu juga telah terbukti mengubah sistem renin-angiotensin yang menyebabkan peningkatan retensi garam dan tekanan darah tinggi (Panuganti et al., 2022).

Selain lemak tubuh total, berikut ini juga meningkatkan morbiditas obesitas:

- *Lingkar pinggang (lemak perut membawa prognosis buruk)*
- *Distribusi Lemak (Heterogenitas Lemak Tubuh)*
- *Tekanan intra-abdomen*
- *Usia onset obesitas*

(Panuganti et al., 2022).

Distribusi lemak tubuh penting dalam menilai risiko kesehatan kardiometabolik. Distribusi kelebihan lemak visceral cenderung meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. Ruderman et al. memperkenalkan konsep subjek obesitas metabolik dengan berat badan normal (MONW) dengan BMI normal menderita komplikasi metabolik yang biasanya ditemukan pada individu obesitas. *Obesitas yang sehat secara metabolik (MHO) Individu memiliki BMI lebih dari 30 kg/m² tetapi tidak memiliki karakteristik resistensi insulin atau dislipidemia* (Panuganti et al., 2022).



Gambar 10. Sistemik Fungsi Leptin (Yang & Barouch, 2007)

Adiposit telah terbukti memiliki aktivitas inflamasi dan protrombotik yang dapat meningkatkan risiko stroke. Adipokin adalah sitokin yang terutama diproduksi oleh adiposit dan preadiposit, pada obesitas makrofag menyerang jaringan, juga menghasilkan adipokin. Perubahan sekresi adipokin menyebabkan peradangan tingkat rendah kronis, yang dapat menyebabkan perubahan metabolisme glukosa dan lipid dan berkontribusi terhadap risiko kardiometabolik pada obesitas visceral. Adiponektin memiliki sifat insulin-sensitizing dan anti-inflamasi, tingkat sirkulasi berbanding terbalik dengan obesitas visceral (Panuganti et al., 2022).

pengatur utama dalam adipogenesis, CCAAT-enhancer-binding protein β (C/EBP β), faktor pra-adiposit-1 (Pref-1), protein adiposit 2 (aP2), PPAR γ , dan C/EBP α , dimodulasi oleh modifikasi histone selama diferensiasi adiposit. Enzim berperan dalam modifikasi histon juga berfungsi dalam obesitas. Mereka juga mengatur ekspresi HDAC (histone deacetylases), yang berpartisipasi dalam kontrol epigenetik ekspresi gen yang terlibat dalam sejumlah besar faktor lingkungan (Lin & Li, 2021).

MicroRNAs (miRNAs) adalah 18 hingga 25 nukleotida panjang pendek urutan RNA nonkode yang dapat mengatur ekspresi gen dengan pembungkaman gen dan perubahan pasca-transkripsi. MicroRNA berfungsi dalam berbagai proses biologis, termasuk diferensiasi dan proliferasi adiposit, dan berhubungan dengan peradangan tingkat rendah dan resistensi insulin yang terlihat pada individu obesitas. Peningkatan level miRNA termasuk miR-486-3p, miR-142-3p, miR-486-5p, miR-423-5p dan miR-130b terlihat pada anak-anak dengan nilai BMI tinggi, di antaranya 10 miRNA menunjukkan perubahan signifikan dengan peningkatan berat badan. Zhao dkk. mengidentifikasi miRNA sebagai tanda untuk penambahan berat badan dan menunjukkan bahwa individu dengan skor risiko tinggi untuk 8 dari miRNA ini memiliki peluang kenaikan berat badan lebih dari 3 kali lipat lebih tinggi. Perubahan pada miRNA eksosom yang diturunkan dari adiposit juga terlihat setelah penurunan berat badan dan penurunan resistensi insulin setelah bypass lambung. miRNAs telah terbukti memainkan peran kunci dalam obesitas dan bahwa perubahan metabolisme yang terkait dapat berfungsi sebagai biomarker, atau target terapi potensial untuk intervensi. Pertimbangan penyebab obesitas genetik dan epigenetik memberikan alat yang berharga untuk pengobatan klinis obesitas (Lin & Li, 2021).

3.8 Evaluasi Obesitas

Alat skrining standar untuk obesitas adalah pengukuran indeks massa tubuh (BMI). BMI dihitung menggunakan berat badan dalam kilogram dibagi dengan kuadrat tinggi badan dalam meter. Obesitas dapat diklasifikasikan menurut BMI: (Panuganti et al., 2022)

- Kekurangan berat badan : kurang dari 18,5 kg/m²
- Kisaran normal : 18,5 kg/m² hingga 24,9 kg/m²
- Kegemukan : 25 kg/m² hingga 29,9 kg/m²
- Obesitas, Kelas I : 30 kg/m² sampai 34,9 kg/m²
- Obesitas, Kelas II : 35 kg/m² hingga 39,9 kg/m²
- Obesitas, Kelas III : lebih dari 40 kg/m²

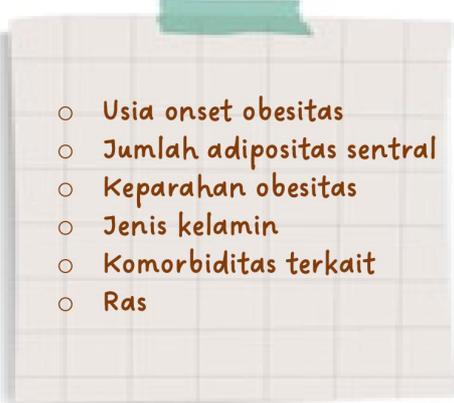
Rasio pinggang ke pinggul harus diukur, pada pria lebih dari 1:1 dan wanita lebih dari 0:8 dianggap signifikan.

penurunan berat badan, komorbiditas terkait. *Selain kriteria AS, ambang alternatif untuk obesitas sentral yang diukur dengan lingkaran pinggang termasuk >94 cm (37 inci) dan >80 cm (31,5 inci) untuk pria dan wanita keturunan Eropa dan >90 cm (35,5 inci) dan > 80 cm (31,5 inci) untuk pria dan wanita asal Asia Selatan, Jepang, dan Cina (Purnell, 2000).*

Untuk praktisi, lingkaran pinggang harus diukur dengan cara standar pada setiap kunjungan pasien bersamaan dengan berat badan. Pengukuran ini dapat digunakan untuk mengidentifikasi peningkatan risiko diabetes dan penyakit kardiovaskular terlepas dari BMI, yang pada gilirannya penting untuk pengembangan pendekatan manajemen berat badan individual dan dalam memotivasi pasien untuk mematuhi gaya hidup dan terapi medis yang direkomendasikan. *Pertimbangan untuk penggunaan ambang batas lingkaran pinggang yang lebih rendah daripada yang saat ini direkomendasikan di AS harus dilakukan saat menasihati pasien keturunan Asia Selatan dan Tenggara atau jika komponen lain dari sindrom metabolik (misalnya, hipertensi, peningkatan glukosa puasa (100 – 125 mg/dL; 5,5 – 6,9 mmol/L), dislipidemia) atau pradiabetes (hemoglobin A1c antara 5,7 dan 6,4%) telah diidentifikasi (Purnell, 2000).*

3.9 Prognosis Obesitas

Obesitas memiliki tingkat morbiditas dan mortalitas yang sangat besar. Pasien obesitas memiliki risiko tinggi kejadian jantung dan stroke yang merugikan. Selain itu, kualitas hidup yang buruk. Faktor-faktor yang memperburuk morbiditas meliputi: (Panuganti et al., 2022).

- 
- Usia onset obesitas
 - Jumlah adipositas sentral
 - Keparahan obesitas
 - Jenis kelamin
 - Komorbiditas terkait
 - Ras

Salah satu efek proaterogenik akibat dari obesitas yaitu dislipidemia dan lebih dari 50% pasien dengan obesitas akan mengalami dislipidemia. Hal tersebut akan mempengaruhi risiko penyakit kardiovaskular yang terus meningkat pada pasien dengan obesitas. *Secara umum, dislipidemia menunjukkan salah satu komponen lipid serum yang abnormal seperti HDL rendah, total kolesterol (TC) tinggi, low density lipoprotein (LDL) tinggi, dan trigliserida (TG) tinggi).*

Dislipidemia yang menonjol pada obesitas adalah rendahnya kadar HDL. Indonesia merupakan salah negara di asia pasifik yang menempati urutan ke-3 dengan nilai HDL < 40 mg/dL dengan prevalensi 23-66%. Secara spesifik, korelasi nilai HDL yang rendah pada orang dengan obesitas paling kuat terjadi pada orang dengan obesitas sentral yang ditandai dengan penumpukan lemak viseral. Produksi berlebih *free fatty acid* (FFA) dan *very low density lipoprotein* (VLDL) dianggap sebagai salah satu alasan yang menyebabkan rendahnya kadar HDL.

Tabel 3. Klasifikasi Obesitas Berdasarkan Ukuran Lingkar Pinggang

Negara/Etnis	Lingkar Pinggang (Cm)
Eropa	Laki-laki > 94 cm Perempuan > 80 cm
Asia Selatan, Populasi China, Melayu, Asia-India	Laki-laki > 90 cm Perempuan > 80 cm
China	Laki-laki > 90 cm Perempuan > 80 cm
Jepang	Laki-laki > 85 cm Perempuan > 80 cm
Sub-Sahara Afrika	Menggunakan klasifikasi Eropa, sampai diperoleh data spesifik
Timur Tengah	Menggunakan klasifikasi Eropa, sampai diperoleh data spesifik

Faktor yang berperan dalam menyebabkan berkembangnya obesitas menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2018), antara lain:

a. **Genetik**

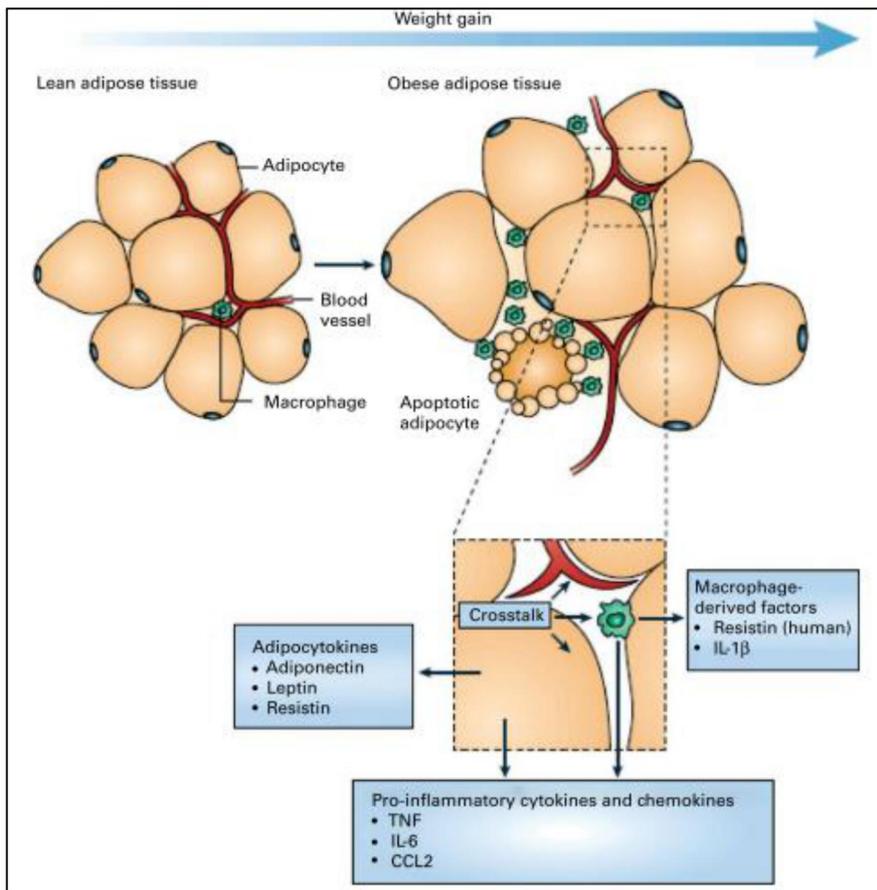
Disebutkan bahwa seseorang memiliki peluang berkembang menjadi obesitas sebesar 40-50% apabila salah satu diantara orang tuanya obesitas. Hal ini akan meningkat menjadi 70-80% apabila kedua orang tua obesitas.

b. **Lingkungan**

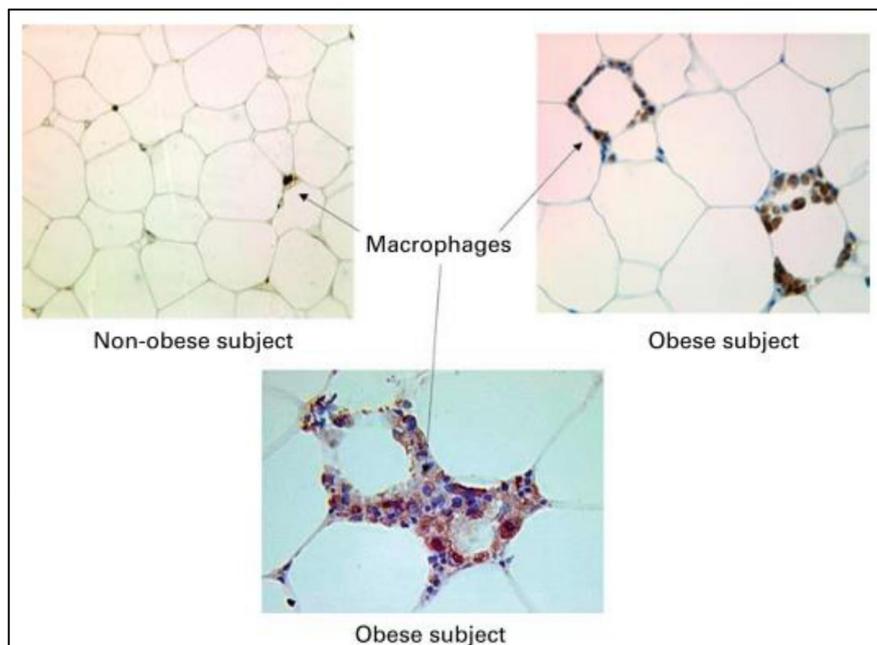
Faktor lingkungan yang mempengaruhi berkembangnya obesitas, yaitu pola makan dan aktivitas fisik. Pola makan dengan asupan energi berlebih, jenis makanan tinggi lemak, gula, dan kurang serat menyebabkan ketidakseimbangan energi. Selain itu, aktivitas fisik yang minim menyebabkan energi yang dikeluarkan tidak maksimal yang menyebabkan peningkatan risiko obesitas.

c. **Hormon dan obat-obatan**

Penggunaan hormonal yang dapat menyebabkan risiko obesitas yaitu penggunaan hormon leptin, hormone ghrelin, hormin tiroid, insulin serta estrogen. Penggunaan obat sejenis kortikosteroid yang penggunaannya secara jangka panjang untuk terapi asma, osteoarthritis dapat menyebabkan terjadinya peningkatan nafsu makan berlebih yang dapat memicu risiko obesitas.



Gambar 11. Jaringan Adiposa dan Hubungannya dengan Mediator Inflamasi



Gambar 12. Perbedaan Jaringan Adiposa Manusia Obesitas dan Non Obesitas

4. PENGUKURAN LINGKAR PINGGANG

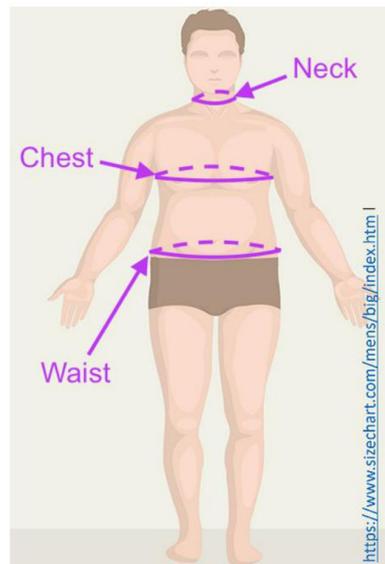


4.1 Ukuran Lingkar Pinggang

Pengukuran ukuran lingkar pinggang merupakan salah satu cara yang sering digunakan sebagai penentu obesitas. Beberapa metode pengukuran obesitas lainnya yang secara umum digunakan antara lain melalui pengukuran Indeks Massa Tubuh (IMT), *waist hip ratio*, *waist height ratio*.

Pengukuran berdasarkan lingkar pinggang sering digunakan sebagai marker untuk menentukan obesitas. *Seseorang dengan ukuran lingkar pinggang yang berlebih baik itu laki-laki maupun perempuan akan cenderung memiliki risiko untuk terkena penyakit metabolik dibandingkan dengan yang memiliki ukuran lingkar pinggang lebih kecil.* Pengukuran lingkar pinggang memiliki keunggulan dibandingkan dengan menggunakan metode lainnya, yaitu secara signifikan dapat mengkorelasikan dengan risiko penyakit kardiovaskular pada perempuan maupun laki-laki.

Seseorang dengan nilai cut-off lingkar pinggang 90 cm untuk laki-laki dan 88 cm untuk perempuan memiliki spesifisitas dan sensitivitas yang tinggi untuk memprediksi risiko terkena penyakit sindrom metabolik.



Pengukuran berdasarkan lingkar pinggang juga lebih baik dibandingkan dengan IMT, sebab pengukuran IMT tidak secara langsung menilai distribusi lemak tubuh dan pengukuran IMT juga tidak sebaik lingkar pinggang dalam hal pengukuran lemak intra-abdomen yang aktif secara metabolik. Selain itu, massa otot tanpa lemak pada orang berotot seperti atlet juga berpengaruh terhadap IMT. Seseorang dengan massa otot berlebih dan sedikit lemak abdominal cenderung memiliki IMT lebih besar.

Lingkar pinggang memiliki prediksi yang lebih baik terhadap penyakit kardiovaskular dibandingkan dengan IMT pada laki-laki dan perempuan berusia 60 tahun ke atas. Lingkar pinggang juga merupakan prediktor yang lebih baik dibandingkan IMT terkait risiko diabetes mellitus. Lingkar pinggang juga sedikit dipengaruhi oleh kehilangan massa lemak otot seiring dengan bertambahnya usia. Pengukuran dengan lingkar pinggang juga lebih mudah dilakukan, kesalahan pengukuran yang lebih kecil dibandingkan dengan IMT, *waist hip ratio*, *waist height ratio*.

4.2 Cara Pengukuran Lingkar Pinggang

Dalam berbagai penelitian, terdapat beberapa perbedaan anatomi yang digunakan untuk menentukan lokasi yang tepat mengukur ukuran lingkar pinggang, antara lain titik tengah antara tulang rusuk terendah dan *iliac crest*, pusar, lingkar pinggang tersempit (minimum) atau lingkar pinggang terlebar (maksimum), tepat dibawah tulang rusuk terendah, dan tepat di atas *iliac crest*.



Gambar 13. Pengukuran Lingkar Pinggang

Pengukuran lingkar pinggang harus dilakukan di sekitar perut tepatnya pada bagian titik tengah antara bagian atas tulang pinggul (krista iliaka) dan tulang rusuk terendah. Pinggul yang diukur dilakukan pada titik terluar pinggul yang dilihat dari sisi samping. Subjek terlebih dahulu sudah membuang nafas sesaat sebelum pengukuran. Subjek diukur dalam posisi berdiri tanpa menggunakan alas kaki, kedua kaki bersentuhan serta lengan tergantung bebas. Pengukuran lingkar pinggang menggunakan alat ukur berupa pita pengukur yang sebaiknya terbuat dari bahan yang lentur namun tidak mudah meregang seperti fiberglass. Penempatan pita diletakkan tegak lurus dengan sumbu panjang tubuh dan horizontal ke lantai. Penerapan pengukuran dengan tegangan yang cukup agar sesuai dengan permukaan tempat pengukuran. Pengukuran lingkar pinggang umumnya dilakukan sejumlah tiga kali pencatatan dengan skala ketelitian 0,1 cm.

4.3 Nuclear Factor Kappa B (NFκB)

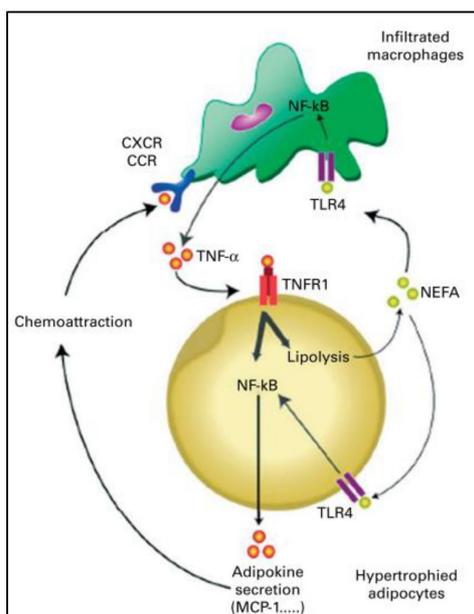
Nuclear Factor of Kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells (NFκB)

pada awalnya ditemukan tahun 1986 oleh laboratorium David Baltimore melalui serangkaian eksperimen yang mengidentifikasi protein yang berikatan dengan urutan DNA spesifik dalam inti limfosit B yang teraktivasi. Sejak ditemukan, NFκB dikaitkan dengan berbagai macam proses biologis dalam tubuh termasuk diantaranya imunitas tubuh, proses peradangan, proliferasi, pembentukan tumor, hipertrofi jantung, dan kelangsungan hidup suatu sel. Secara normal, NFκB dalam bentuk tidak aktif ditemukan di sitoplasma berikatan dengan *Inhibitory Kappa B* (IκB) yang merupakan protein inhibitor spesifik di sitoplasma.

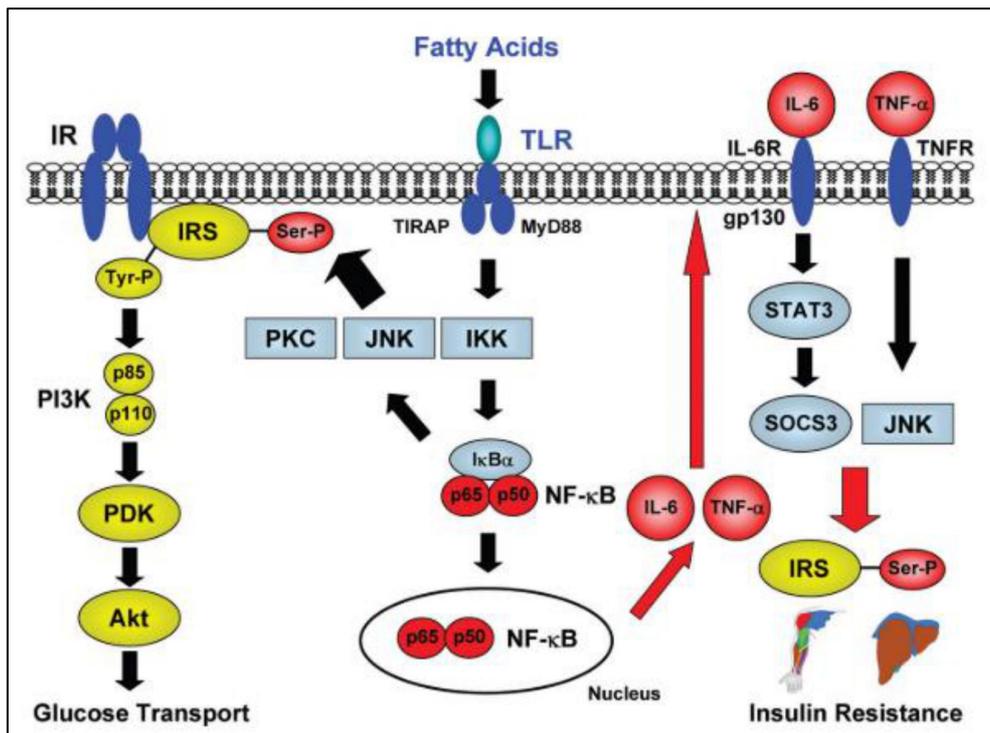
NFκB terbagi menjadi dua sub unit, yaitu dalam bentuk kompleks homodimer dan heterodimer. NFκB memiliki lima sub unit protein, diantaranya sub unit p50 yang merupakan prekursor dari p105, sub unit p52 yang merupakan prekursor p100, sub unit p65 atau dikenal sebagai RelA, RelB, dan c-Rel. **NFκB** sub unit p50 dikodekan oleh gen NFκB1, sub unit 52 dikodekan oleh gen NFκB2, sub unit p65 atau RelA dikodekan oleh gen RELA, RelB dikodekan oleh gen RELB, dan c-REL dikodekan oleh gen REL.

4.4 Nuclear Factor Kappa B (NFκB), Inflamasi, dan Obesitas

NFκB1 memiliki 24 ekson, mencakup 156 kb. NFκB1 mengkodekan protein sub unit p50 yang mana sub unit ini memiliki keterkaitan dengan proses inflamasi dan imunitas.^{53,55} Mekanisme terkait peranan NFκB dan obesitas dapat dilihat pada **Gambar 14** dan **Gambar 15**.



Gambar 14. Kaitan Antara NFκB dan Mediator Inflamasi



Gambar 15. Kaitan Antara Asam Lemak dan Rilisnya Mediator Inflamasi

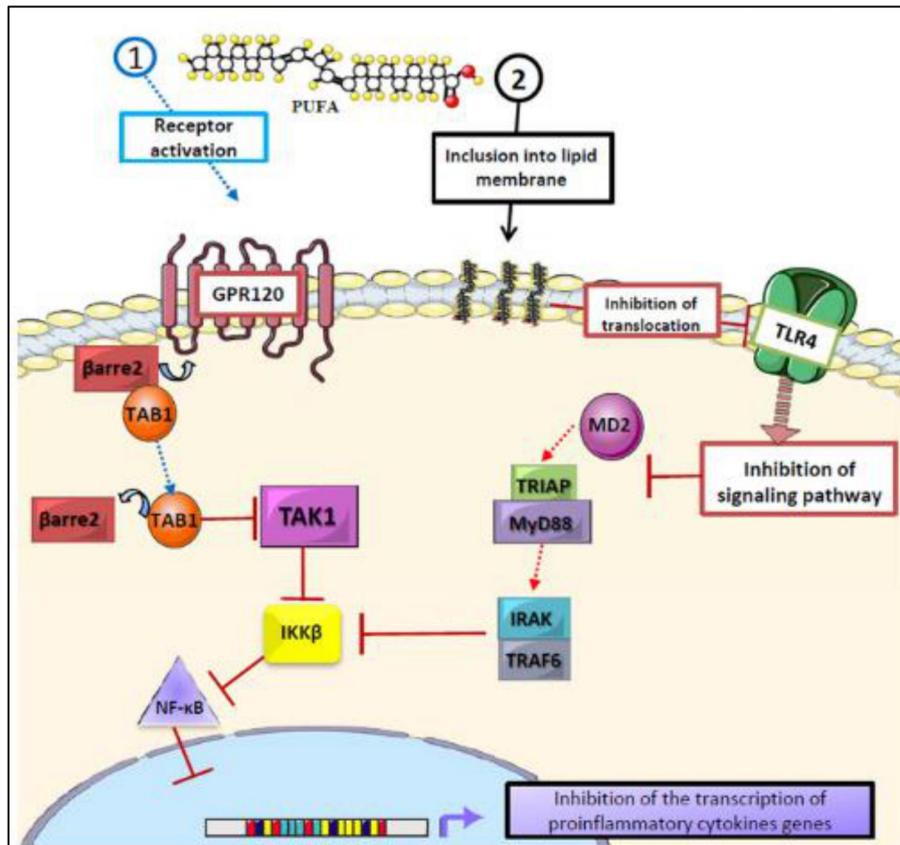
Pada orang dengan obesitas, makrofag teraktivasi dan merilis mediator inflamasi TNF- α melalui reseptor TNF- α -reseptor-1 (TNFR1) dan mekanisme jalur NF κ B. TNF- α juga menginduksi terjadinya proses lipolisis yang menyebabkan terjadinya perilsan *Non-Esterified Fatty Acids* (NEFA). NEFA yang tersaturasi kemudian mengaktivasi *Toll Like Receptors 4* (TLR-4) dan juga mengaktivasi melalui jalur NF κ B yang kemudian akan merekrut makrofag dan merilis mediator inflamasi. Melalui aktivasi NF κ B, adipokin akan memproduksi *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1) yang selanjutnya melalui *CXC Chemokine Receptors* (CXCR), *CC Chemokine Receptors* akan meningkatkan aktivitas kemoatraktan dari makrofag menyebabkan terjadinya akumulasi mediator inflamasi tersebut di jaringan adiposa obesitas (**Gambar 15**).

Asam lemak yang meningkat pada orang dengan obesitas akan berikatan dengan TLR dan mengaktifkan I κ B Kinase (I κ K). I κ K yang teraktivasi akan mendegradasi I κ B α atau yang dikenal sebagai NF κ B inhibitor alpha. Selain itu, I κ K juga menstimulasi translokasi nuklear serta ekspresi NF κ B subunit p50 dan p65 yang kemudian menyebabkan rilisnya mediator inflamasi IL-6 dan TNF- α .

4.5 Nuclear Factor Kappa B (NFκB) dan Obesitas

NFκB dan Omega-3

Penggunaan omega-3 telah diketahui dapat menghambat proses rilisnya mediator inflamasi dalam tubuh.²² Mekanisme tersebut diamati pada **Gambar 16**.



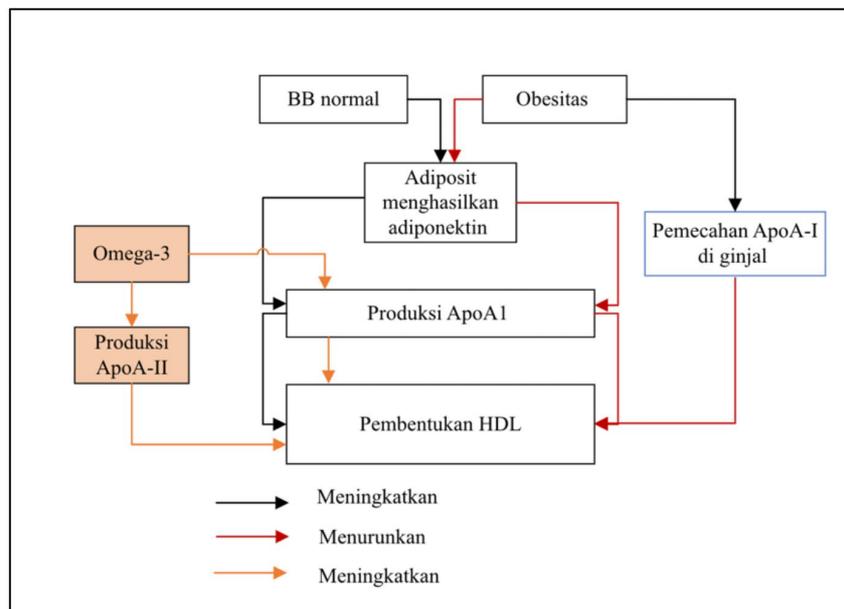
Gambar 16. Mekanisme Omega-3 Menghambat Mediator Inflamasi

Omega-3 akan berikatan dengan *G-Protein Coupled Receptor* (GPR120) sehingga menyebabkan terjadinya aktivasi GPR dan ikatan antara GPR dengan β aresstin-2 dan *TAK1-Binding Protein 1* (TAB1) yang kemudian akan terpisah antara TAB1 dengan β aresstin-2. TAB1 akan menghambat *TGF-Beta Activated Kinase 1 (MAPK3K7) Binding Protein 1* (TAK1), sehingga sinyal kaskade IκKB serta NFκB akan menjadi terganggu dan menyebabkan tidak terjadinya proses transkripsi mediator inflamasi.²² Mekanisme lainnya yang dapat terjadi yaitu melalui gangguan pada translokasi TLR-4. Omega-3 akan masuk ke dalam *lipid bilayer* dan memodifikasi perakitan dari *lipid*. Gangguan translokasi di TLR-4 menyebabkan hambatan sinyal, sehingga tahapan proses sinyal MD2 ke TRIAP-MyD88 dan IRAK/TRAF-6 terganggu. Proses selanjutnya yaitu aktivasi IκKB terhambat, sehingga aktivasi NFκB terhambat dan proses transkripsi mediator inflamasi menjadi terhambat dan tidak dirilisnya mediator inflamasi.

5. PERAN OMEGA-3 PADA OBESITAS



Pada pasien dengan berat badan normal, adiposit menghasilkan adiponektin, yang dapat meningkatkan ekspresi *ATP binding cassette subfamily A member 1* (ABCA1) melalui aktivasi peroksisom liver X reseptor alpha (LXR α), yang kemudian dapat membentuk HDL. Adiponektin juga dapat meningkatkan produksi ApoA-I di hati. Selama keadaan obesitas, terjadi peningkatan peradangan dan akumulasi lemak di adiposit yang kemudian dapat mengurangi produksi adiponektin dan mengganggu fluks kolesterol menjadi HDL. Selain itu, pengurangan adiponektin menurunkan produksi ApoA-I dan ekspresi ABCA1 dalam hepatosit, sehingga mengurangi pembentukan HDL.



Gambar 17. Hubungan Obesitas dan HDL

Berdasarkan teori yang ada, omega-3 secara langsung dapat meningkatkan pembentukan ApoA-I dan ApoA-II dengan cara berinteraksi dengan gen PPAR- α , sehingga dapat meningkatkan nilai HDL. Omega-3 juga dapat meningkatkan aktivitas LPL sehingga hidrolisis TG oleh VLDL meningkat. Sehingga, HDL tidak membawa banyak TG. HDL yang membawa TG akan menjadi substrat yang bagus untuk hepatic lipase (menghidrolisis TG dan fosfolipid sehingga menghasilkan partikel HDL yang lebih kecil) dan menurunkan afinitas Apo-A1 terhadap HDL sehingga Apo-AI akan dibersihkan oleh ginjal mengakibatkan penurunan jumlah ApoA-I yang merupakan komponen utama pembentukan kolesterol HDL.

DAFTAR PUSTAKA

- Allam-Ndoul B, Guénard F, Barbier O, Vohl MC. Effect of n-3 fatty acids on the expression of inflammatory genes in THP-1 macrophages. *Lipids Health Dis.* 2016;15(1):1–7.
- Ama Moor VJ, Ndong Amougou S, Ombotto S, Ntone F, Wouamba DE, Ngo Nonga B. Dyslipidemia in Patients with a Cardiovascular Risk and Disease at the University Teaching Hospital of Yaoundé, Cameroon. *Int J Vasc Med.* 2017;2017.
- Bailey A, Mohiuddin SS. Biochemistry , High Density Lipoprotein [Internet]. Statpearls. 2020 [cited 2021 Jan 1]. p. 20894. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549802/>.
- Barnig C, Bezema T, Calder PC, Charloux A, Frossard N, Garssen J, Haworth O, Dilevskaya K, Levi-Schaffer F, Lonsdorfer E, Wauben M, Kraneveld AD, Te Velde AA. Activation of Resolution Pathways to Prevent and Fight Chronic Inflammation: Lessons From Asthma and Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol.* 2019 Jul 23;10:1699. doi: 10.3389/fimmu.2019.01699. PMID: 31396220; PMCID: PMC6664683.
- Bauman-Fortin J, Ma DWL, Mutch DM, Abdelmagid SA, Badawi A, El-Sohemy A, et al. The association between plasma omega-6/omega-3 ratio and anthropometric traits differs by racial/ethnic groups and nfkb1 genotypes in healthy young adults. *J Pers Med.* 2019;9(1):1–13.
- Brejyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer’s Disease: Causes and Treatment. *Molecules.* 2020; 25(24):5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>.
- Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, Buetler T, Clement K, Cunningham K, et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr.* 2011;106(SUPPL. 3).
- Calder PC. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *J Nutr.* 2012;142(3).
- Calvo MJ, Martínez MS, Torres W, Chávez-Castillo M, Luzardo E, Villasmil N, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular health: a molecular view into structure and function. *Vessel Plus.* 2017;(July).
- Flint AJ, Rexrode KM, Hu FB, Glynn RJ, Caspard H, Manson JE, et al. Body mass index, waist circumference, and risk of coronary heart disease: A prospective study among

- men and women. *Obes Res Clin Pract.* 2010;4(3):1–18.
- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation.* 1989;79(1):8–15.
- Haase CL, Tybjærg-Hansen A, Ali Qayyum A, Schou J, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. LCAT, HDL cholesterol and ischemic cardiovascular disease: A mendelian randomization study of HDL cholesterol in 54,500 individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):248–56.
- Kementerian Kesehatan RI. Epidemi obesitas. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018;1–8.
- Kementerian Kesehatan RI. Epidemi obesitas. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018;1–8.
- Kementerian Kesehatan RI. Hasil utama riset kesehatan dasar (RISKESDAS). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta; 2018.
- Kementerian Kesehatan RI. Profil kesehatan Provinsi Jawa Timur tahun 2018. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur. 2019.
- Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: A consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Associat. *Diabetes Care.* 2007;30(6):1647–52.
- Krupa K, Fritz K, Parmar M. Omega-3 Fatty Acids. [Updated 2022 Sep 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564314/> .
- Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Sep 6;12:706978. doi: 10.3389/fendo.2021.706978. PMID: 34552557; PMCID: PMC8450866.
- Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Nov 8;58(20):2047-67. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.063. PMID: 22051327.
- Munro IA, Garg ML. Dietary supplementation with long chain omega- 3 polyunsaturated fatty acids and weight loss in obese adults. *Obes Res Clin Pract.* 2013;7(3):e173–81.
- Nagy, K., & Tiuca, I. (2017). Importance of Fatty Acids in Physiopathology of Human Body. In (Ed.), *Fatty Acids*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/67407>.
- National Institute of Health. Omega-3 fatty acids fact sheet for health professionals [Internet]. National Institute of Health Office of Dietary Supplements. 2021 [dikutip 30 Maret 2021]. Tersedia pada: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-HealthProfessional/#en5>

- Novotny K, Fritz K, Parmar M. Omega-3 fatty acids [Internet]. StatPearls Publishing. 2021 [dikutip 28 Maret 2021]. hal. 1–11. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564314/>
- Panuganti KK, Nguyen M, Kshirsagar RK. Obesity. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459357/>.
- Purnell JQ. Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity. [Updated 2018 Apr 12]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279167/>.
- Rocha DM, Bressan J, Hermsdorff HH. The role of dietary fatty acid intake in inflammatory gene expression : a critical review O papel da ingestão dos ácidos graxos da dieta na expressão de genes inflamatórios: uma revisão crítica. Sao Paulo Med J. 2017;135(2):157–68.
- Rosenson RS, Brewer HB, Ansell BJ, Barter P, Chapman MJ, Heinecke JW, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2016;13(1):48–60.
- Schwalfenberg G. Omega-3 fatty acids: their beneficial role in cardiovascular health. Can Fam Physician. 2006 Jun;52(6):734–40. Erratum in: Can Fam Physician. 2006 Aug;52:952. PMID: 16812965; PMCID: PMC1780156.
- Stegger JG, Schmidt EB, Berentzen TL, Tjønneland A, Vogel U, Rimm E, et al. Interaction between Obesity and the NFKB1 - 94ins/delATTG promoter polymorphism in relation to incident acute coronary syndrome: A follow up study in three independent cohorts. PLoS One. 2013;8(5):1–8.
- Swanson D, Block R, Mousa SA. Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. Adv Nutr. 2012 Jan;3(1):1-7. doi: 10.3945/an.111.000893. Epub 2012 Jan 5. PMID: 22332096; PMCID: PMC3262608.
- Thamrin, S.A.; Arsyad, D.S.; Kuswanto, H.; Lawi, A.; Arundhana, A.I. Obesity Risk-Factor Variation Based on Island Clusters: A Secondary Analysis of Indonesian Basic Health Research 2018. Nutrients **2022**, *14*, 971. <https://doi.org/10.3390/nu14050971>.
- World Health Organization. Obesity and overweight. World Health Organization. 2020.
- Yang R, Barouch LA. Leptin Signaling and Obesity. Circulation Research. 2007;101:545-9.

PENULIS



apt. I Gede Agus Sindhu Aditama, S.Farm.

Lulus S1 dari Fakultas Farmasi Universitas Surabaya (UBAYA) tahun 2018 dan lulus di Program Studi Profesi Apoteker Universitas Surabaya pada tahun 2019. Menempuh pendidikan S2 di Program Studi Magister Farmasi Klinis Universitas Surabaya pada tahun 2019. Saat ini bekerja sebagai Apoteker Penanggung Jawab Apotek swasta di Surabaya dan sebagai mentor farmasis menekuni bidang kardiovaskular, gastrointestinal dan respiratory di platform akululus.

Dr. apt. Amelia Lorensia, S.Farm., M.Farm-Klin.

Penulis menyelesaikan studi S1 dan Program Studi Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Surabaya (UBAYA) tahun 2006, lulus S2 di Program Magister Ilmu Farmasi minat Farmasi Klinis di Fakultas Farmasi UBAYA tahun 2008, dan menyelesaikan pendidikan doktor di Program Pascasarjana Program Studi Ilmu Farmasi Universitas Gadjah Mada (UGM) pada tahun 2016. Saat ini adalah dosen tetap di Fakultas Farmasi Universitas Surabaya. Mengampu mata kuliah klinis, terutama pada pengobatan penyakit respiratori (pernafasan) dan farmakoekonomi. Menekuni pengembangan penelitian di bidang pengobatan respiratori baik dari obat sintetik, nutrisi, dan pola hidup dalam menunjang peran farmasi klinis di masyarakat luas.

apt. Linda Wahyuni Wongkar, S.Farm.

Lulus S1 dari Fakultas Farmasi Universitas Surabaya (UBAYA) tahun 2018 dan melanjutkan Program Studi Apoteker ditempat yang sama dan lulus pada tahun 2019. Saat ini adalah mahasiswa Magister di Program Studi Farmasi Klinis Fakultas Farmasi Universitas Surabaya