



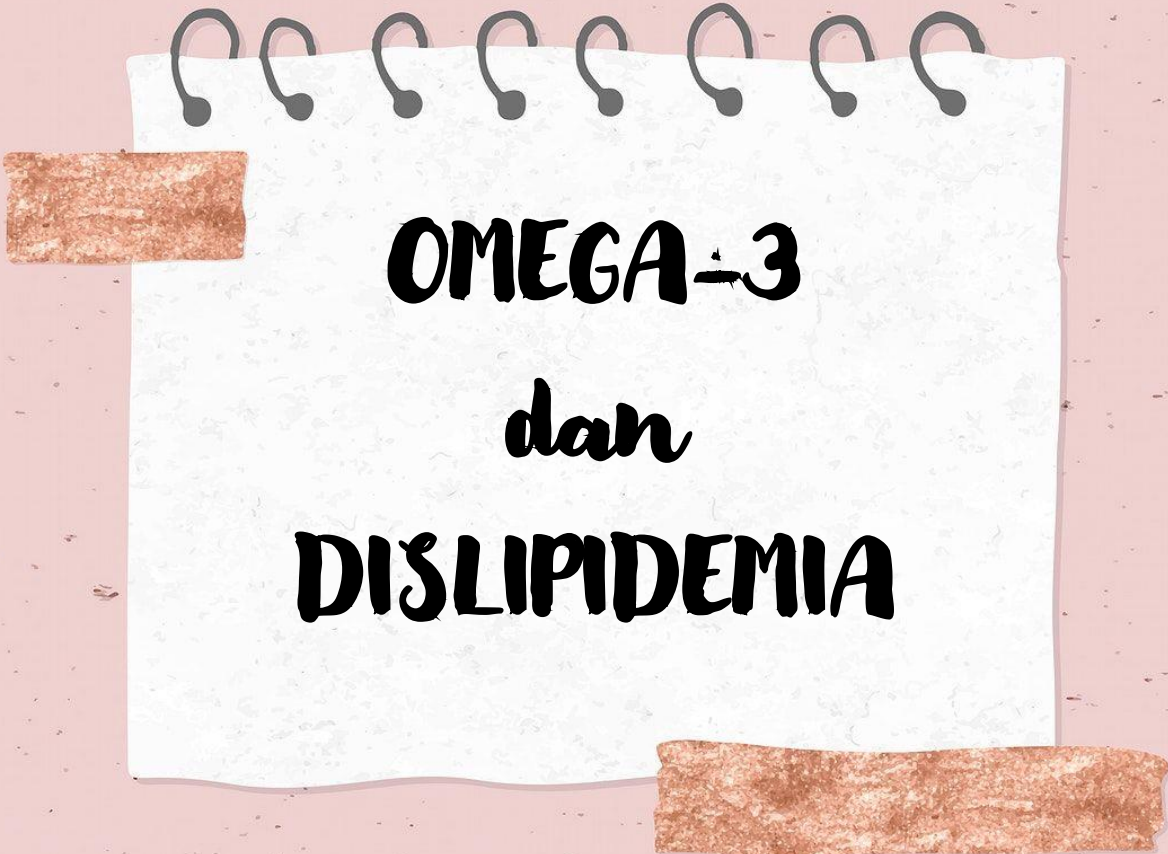
OMEGA-3 dan DISLIPIDEMIA

I Nyoman Yoga Diputra

Amelia Lorensia

Cinthya Farah Septinellya

I Gede Agus Sindhu Aditama



OMEGA-3
dan
DISLIPIDEMIA

I Nyoman Yoga Diputra
Amelia Lorensia
Cinthya Farah Septinellya
I Gede Agus Sindhu Aditama

SKATA PENGANTAR

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

Dislipidemia memiliki prevalensi yang tinggi hampir di seluruh negara. Prevalensi dislipidemia di Indonesia masih cukup tinggi. Dislipidemia adalah kondisi yang ditandai dengan kadar kolesterol, LDL, HDL, dan trigliserida yang tidak normal. Omega-3. Terapi omega-3 merupakan pilihan terapi yang kini dikembangkan secara luas, termasuk untuk metabolisme lipid. Omega-3 terdiri dari 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. Buku ini bertujuan membagikan informasi mengenai manfaat omega-3 terhadap penyakit dislipidemia meliputi trigliserida, LDL dan HDL. Buku ini menjelaskan secara lengkap peran omega3 dalam menunjang pengobatan dislipidemia, baik LDL, trigliserida, dan HDL.

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, Desember 2022
Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	v
1. PENDAHULUAN	
1.1 Prevalensi Dislipidemia	1
1.2 Peran Apolipoprotein dalam Dislipidemia	2
2. OMEGA-3	
2.1 Definisi Omega-3	8
2.2 Klasifikasi Sumber Omega-3.....	8
2.3 Kebutuhan Omega-3	10
2.4 Peran Omega-3	12
3. DISLIPIDEMIA	
3.1 Definisi Dislipidemia	14
3.2 Jenis Lipid	15
3.3 Epidemiologi Dislipidemia	21
3.4 Manajemen Dislipidemia	21
3.5 Metabolisme Lipoprotein	22
3.6 Jalur Metabolisme Lipoprotein	23
3.7 Klasifikasi Dislipidemia	28
3.8 Patogenesis Dislipidemia	30
3.9 Profil Lipid Serum	30
4. TRIGLISERIDA	
4.1 Pengertian Trigliserida	31
4.2 Konsep, Struktur, dan Fungsi Trigliserida	31
4.3 Regulasi Trigliserida dalam Tubuh	31
4.4 Pengaruh Omega-3 dalam Menurunkan Trigliderida	32

5. LDL

5.1 Definisi LDL	36
5.2 Fungsi LDL	36
5.3 Nilai LDL	37
5.4 Hubungan LDL dengan Kesehatan	38
5.5 Pemeriksaan LDL	38
5.6 Pengaruh Omega-3 dalam Menurunkan LDL	39

6. HDL

4.1 Profil HDL	41
4.2 Proses <i>Reverse Cholesterol Transport</i>	41
4.3 Pengaruh Omega-3 dalam Menurunkan HDL	42

DAFTAR PUSTAKA	44
-----------------------------	-----------

PENULIS	47
----------------------	-----------

DAFTAR TABEL

Tabel 1: Klasifikasi WHO	29
Tabel 2: Kadar Lipid Serum Normal	30

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1:	Kaitan ApoB dengan Dislipidemia	4
Gambar 2:	Kaitan ApoE dengan Dislipidemia	7
Gambar 3:	Sumber Omega-3	11
Gambar 4:	Peran Omega-3 dalam Penyakit Kardiovaskular	12
Gambar 5:	Metabolisme Lipid	15
Gambar 6:	Jalur Transportasi Metabolisme Apolipoprotein	23
Gambar 7:	Jalur Metabolisme Kilomikron	24
Gambar 8:	Jalur Metabolisme Eksogen dan Endogen	26
Gambar 9:	Jalur <i>Reverse Cholesterol Transfer</i>	27
Gambar 10:	Mekanisme Omega-3 Menurunkan Trigliserida	34
Gambar 11:	Metabolisme dan <i>Reverse Cholesterol Transfer</i>	41

1. PENDAHULUAN

1.1 Prevalensi Dislipidemia

Dislipidemia merupakan kelainan yang terjadi akibat kadar lemak di dalam darah. Kelainan ini terjadi berupa peningkatan kadar **kolesterol total (hiperkolesterolemia)**, penurunan kadar **High Density Lipoprotein (HDL)**, peningkatan kadar **Low Density Lipoprotein (LDL)**, atau peningkatan kadar **trigliserida** dalam darah (hipertrigliserida) (Pappam & Rehman, 2022).

Dislipidemia, terutama peningkatan kadar kolesterol LDL plasma, merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular, tetapi beberapa bentuk, seperti hipertrigliseridemia, berhubungan dengan penyakit parah pada sistem organ lain, termasuk penyakit hati berlemak non-alkohol dan pankreatitis akut. Dislipidemia dapat ditentukan secara genetik (dislipidemia primer atau familial) atau sekunder akibat kondisi lain (seperti diabetes melitus, obesitas, atau gaya hidup tidak sehat), yang terakhir lebih sering terjadi. Hiperkolesterolemia adalah bentuk paling umum dari dislipidemia dan dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, dengan peningkatan kadar kolesterol LDL plasma menjadi faktor risiko utama ke-15 untuk kematian pada tahun 1990, meningkat menjadi ke-11 pada tahun 2007 dan ke-8 pada tahun 2019. Beban global dislipidemia telah meningkat selama 30 tahun terakhir. Selain itu, kombinasi kadar trigliserida yang tinggi dan kadar kolesterol HDL yang rendah (bersama dengan adanya partikel LDL yang kecil dan padat), disebut sebagai dislipidemia aterogenik, sangat lazim pada pasien dengan diabetes atau sindrom metabolik dan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. . Mengingat meningkatnya prevalensi diabetes di seluruh dunia, mengobati kelainan lipid pada pasien ini dapat mengurangi risiko penyakit kardiovaskular (Pirillo et al., 2021).

Dislipidemia, termasuk kadar kolesterol total yang tinggi, kolesterol lipoprotein densitas rendah, dan trigliserida, dan kadar kolesterol lipoprotein densitas tinggi yang rendah, merupakan faktor risiko utama aterosklerosis yang menyebabkan berbagai penyakit kardiovaskular. Artikel ini membandingkan epidemiologi dislipidemia di antara negara-negara di kawasan Asia Pasifik, termasuk Australia, China, **Indonesia**, Jepang, Korea, Malaysia, Selandia Baru, Singapura, Thailand, dan Taiwan. Terlepas dari faktor-faktor yang dapat mempengaruhi data epidemiologi, beberapa negara memiliki keunikan tersendiri. Misalnya, perbedaan etnis yang substansial ada di **Indonesia** dan Malaysia; sedangkan laporan dari China dan Thailand menunjukkan variasi regional yang signifikan. Namun, fitur umum adalah bahwa kadar lipid serum berubah seiring bertambahnya usia, dan pria dan wanita mungkin memiliki kadar lipid serum yang sangat berbeda bahkan pada rentang usia yang sama (Lin et al., 2018).

Berdasarkan data RISKESDAS tahun 2018 menunjukkan penduduk dengan kadar kolesterol total tinggi mencapai angka 12,6%, trigliserida 16,9%, LDL tinggi mencapai 13% sedangkan pada HDL rendah mencapai 26,7%. Dislipidemia tanpa adanya pengobatan yang baik akan berlanjut memicu terbentuknya aterosklerosis yang dapat menimbulkan faktor resiko terjadinya penyakit kardiovaskular seperti jantung koroner, penyakit vaskular perifer, stroke bahkan bisa sampai kematian (Hajar, 2017).

Dislipidemia yang berbahaya adalah dislipidemia aterogenik. Deposit kolesterol LDL dislipidemia aterogenik pada dinding pembuluh darah arteri menjadi salah satu penyebab terjadinya disfungsi endotel sebagai proses awal terbentuknya plak aterosklerosis (Linton et al., 2019). Klasifikasi dislipidemia menurut *European Atherosclerosis Society* (EAS) adalah hiperkolesterolemia. Hiperkolesterolemia berkaitan erat dengan LDL, salah satu jenis lipoprotein yang bertugas membawa kolesterol kebagian tubuh yang membutuhkan sehingga peningkatan kolesterol juga akan berdampak pada peningkatan LDL (Feingold & Grunfeld, 2000).

1.2 Peran Apolipoprotein dalam Dislipidemia

Apolipoprotein memiliki peran penting dalam struktur dan fungsi lipoprotein dalam tubuh dan salah satu apolipoprotein yang berkaitan dengan TG, kolesterol, LDL dan HDL adalah **apolipoprotein B (ApoB)**. Oleh karena itu variasi dalam gen yang mengkode apolipoprotein dapat menyebabkan kerusakan struktural dan fungsional dalam tubuh (Mendoza-Torres et al., 2019). Terdapat beberapa studi tentang hubungan antara polimorfisme apolipoprotein B dengan tingginya kadar lipid dimana semua hasil penelitian menunjukkan terdapat hubungan signifikan antara polimorfisme ApoB dengan tingginya kadar lipid (Niu et al., 2017; Gu et al., 2017).

Terdapat beberapa terapi dislipidemia untuk menurunkan kadar lipid dalam darah namun yang paling umum digunakan adalah golongan statin (*inhibitor HMG-CoA reduktase*) (Sanchez et al., 2009), dimana statin merupakan *first line* atau terapi utama yang digunakan untuk menurunkan kadar lipid dalam darah, namun penelitian lain menunjukkan bahwa *myalgia* adalah efek samping yang paling sering yaitu sebesar 10% dan *rhabdomyolysis* merupakan efek samping serius yang dapat muncul pada penggunaan statin walaupun sangat jarang yaitu kurang dari 1%. Pada pasien dengan penyakit penyerta terjadi peningkatan efek samping pada penggunaan statin dalam jangka waktu lama (Ramkumar et al., 2016). Pada tahun 2002 *American Heart Association* membuat pernyataan bahwa asam lemak omega-3 direkomendasikan untuk menurunkan trigliserida pada pasien dengan kadar trigliserida berlebih atau hipertrigliserida dan pada tahun yang sama *Food and Drug Administration* (FDA) menyetujui penggunaan dari asam lemak omega-3 sebagai hipertrigliseridemia (Skulas-Ray et al., 2019). Terdapat juga enam penelitian dimana penggunaan omega-3 dapat menurunkan nilai trigliserida rata-rata sebesar 27% (Skulas-Ray et al., 2019), terdapat juga sebuah penelitian *systematic review* dimana penggunaan omega-3 pada orang dengan kadar lipid tinggi mengalami penurunan sebesar 9-26% (Leslie et al., 2015).

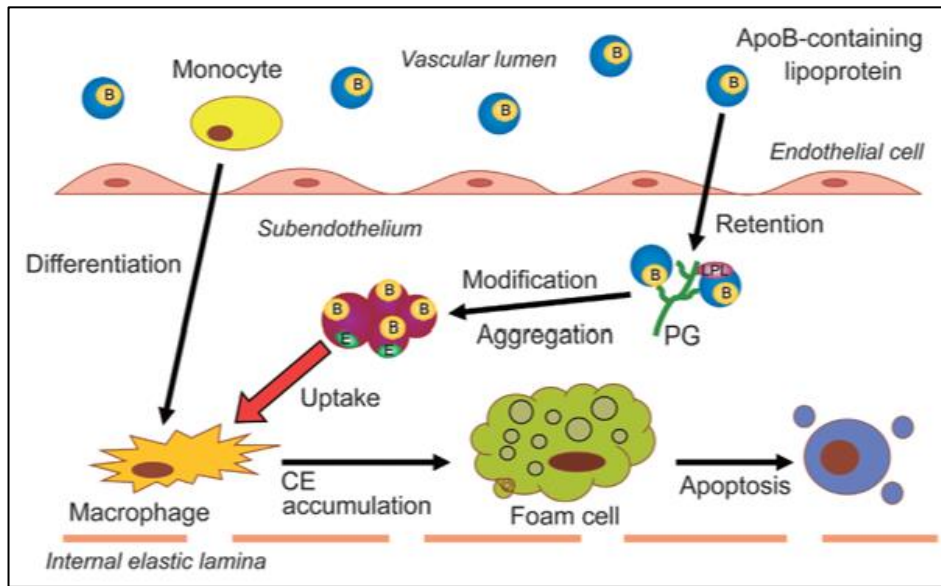
Penelitian di Indonesia tentang efektivitas penggunaan suplemen omega-3 belum jelas dan masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

Apolipoprotein merupakan protein yang mempertahankan struktur lipoprotein, metabolisme lipid, dan sebagai petanda jenis lipoprotein selain menurut ukurannya. Ada beberapa jenis lipoprotein:

1. Apo B

Apo B berbeda dengan Apo lainnya karena ia tidak berpindah tempat dari lipoprotein satu ke partikel yang lainnya. Apo B mempunyai 2 asal yaitu dari hepar (Apo B100) dan usus (Apo B48). Apo B100 terdapat dalam VLDL yang diproduksi oleh hepar, IDL dan LDL, Apo B 48 berada di kilomikron.

Peningkatan kadar lipoprotein yang mengandung apolipoprotein B (apoB), seperti lipoprotein densitas rendah (LDL) dan sisa-sisa kilomikron, berhubungan dengan perkembangan aterosklerosis. Kilomikron yang mengandung apoB-48 disekresikan dari usus selama keadaan postprandial, sedangkan lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL) yang mengandung apoB-100 secara konstitutif terbentuk di hati. Sisa-sisa kilomikron dan sisa-sisa VLDL diproduksi oleh lipolisis trigliserida yang dimediasi lipoprotein lipase, yang diaktifkan oleh apolipoprotein C-II yang terikat pada permukaan partikel. Pengambilan sisa-sisa ini oleh hati difasilitasi oleh apolipoprotein E (apoE), tetapi dihambat oleh apolipoprotein C-I, C-II dan C-III. Di dalam plasma, sisa-sisa VLDL selanjutnya diubah menjadi LDL oleh hidrolisis trigliserida. ApoB-100 bertanggung jawab atas pengambilan LDL oleh hati. Reseptor LDL, protein terkait reseptor LDL dan proteoglikan sulfat heparan terlibat dalam pembersihan hati lipoprotein yang mengandung apoB-100 dan/atau apoE. Retensi subendotel dan modifikasi lipoprotein yang mengandung apoB merupakan peristiwa penting dalam inisiasi aterosklerosis. Di subendotelium, penyerapan lipoprotein yang dimodifikasi oleh makrofag mengarah pada pembentukan sel busa yang menyimpan ester kolesterol dalam jumlah berlebih dan selanjutnya menjadi apoptosis. Ulasan ini menjelaskan pengetahuan terkini tentang metabolisme dan modifikasi lipoprotein yang mengandung apoB yang terlibat dalam dislipidemia dan aterogenesis. Secara khusus, saya fokus pada efek apolipoprotein, komposisi lipid dan ukuran partikel pada metabolisme lipoprotein dan peran kolesterol, sphingomyelinase dan denaturasi apoB dalam pembentukan sel busa makrofag dan apoptosis (Morita, 2016).



Gambar 1: Kaitan ApoB dengan Dislipidemia

Aterosklerosis diprakarsai oleh retensi subendotel lipoprotein yang mengandung apoB. Di subendothelium, lipoprotein yang mengandung apoB berikatan dengan PG. LPL mempromosikan pengikatan lipoprotein ke PG. Lipoprotein ini dimodifikasi oleh agen pengoksidasi dan enzim, SMase, fosfolipase, LPL dan protease, dan selanjutnya diagregasi. Selain apoB, lipoprotein ini mengandung apoE. Monosit memasuki subendothelium dan kemudian berdiferensiasi menjadi makrofag. Penyerapan lipoprotein yang dimodifikasi oleh makrofag menghasilkan pembentukan sel busa yang menyimpan CE dalam jumlah berlebih. Selanjutnya, akumulasi lipoprotein yang dimodifikasi menginduksi apoptosis makrofag (Morita, 2016).

2. Apo A

Apo A berada di HDL dan kilomikron. Apo A terdiri dari Apo A-1, Apo A II dan Apo A-IV. Apo A-1 adalah Apo terbanyak pada serum, Apo utama dalam HDL dan kilomikron, dan juga kofaktor dari LCAT. Apo A-II merupakan bagian penting dari HDL dan bergabung dengan Apo E melalui jembatan dimer disulfida. Apo A-IV hanya terdapat di kilomikron namun tidak pada HDL.

Dislipidemia, yang merupakan salah satu efek samping APD yang paling umum pada pasien skizofrenia, ditandai dengan kadar lipid abnormal seperti peningkatan kolesterol total (TC), trigliserida (TG), dan kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL-C) dan penurunan kolesterol lipoprotein densitas tinggi (HDL-C). Apolipoprotein (Apo) A1 adalah komponen kunci dari high-density lipoprotein (HDL), yang terlibat dalam pengangkutan kolesterol terbalik dan meningkatkan penghabisan kolesterol dari jaringan dan ekskresi di hati (Fan et al., 2021).

3. Apo C

Apo C ialah kofaktor dari LPL, dan merupakan Apo yang berpindah di antara lipoprotein. Apo C memiliki 3 spesies yaitu C-1, C-II, dan C-III.

Dislipidemia dianggap sebagai kelainan metabolik dan merupakan faktor risiko penting yang menyebabkan penyakit kardiovaskular aterosogenik. Merokok sigaret dikaitkan dengan dislipidemia. Penelitian ini bertujuan untuk menunjukkan apakah polimorfisme gen lipoprotein lipase enzyme (LPL) dan Apolipoprotein CII (APOCII) dapat dianggap sebagai faktor risiko genetik independen untuk dislipidemia pada perokok dengan berbagai lama merokok (Al-Samawi et al., 2022).

Penyakit kardiovaskular (CVD) telah mengambil alih penyakit menular dan saat ini menjadi pembunuh utama dunia. Keterkaitan yang cukup kuat antara jenis penyakit ini dan peningkatan kadar plasma trigliserida (TG) selalu diperhatikan. Khususnya, faktor risiko ini terperosok dalam kebingungan yang mendalam, karena perannya dalam aterosklerosis tidak pasti. Salah satu penjelasan yang bertujuan untuk menguraikan teka-teki yang terus-menerus ini diberikan oleh apolipoprotein C-III (apoC-III), sebuah protein kecil yang secara historis diakui sebagai pengatur penting metabolisme TG. Terutama, ratusan penelitian telah dilakukan untuk mengeksplorasi latar belakang genetik APOC3, serta untuk membangun korelasi antara variannya dan gangguan terkait dislipidemia, yang menunjukkan kekuatan prediksi yang sungguh-sungguh untuk hasil di masa depan. Di antara beberapa polimorfisme yang dilaporkan dalam APOC3, situs SstI di wilayah 3'-tidak diterjemahkan (3'-UTR) adalah yang paling konsisten dan kuat terkait dengan peningkatan risiko CVD. Karena semakin banyak data genetik yang mendukung kepentingannya dalam kejadian kardiovaskular, dinyatakan bahwa apoC-III memberikan berbagai efek aterosogenik, baik dengan mengintervensi fungsi dan katabolisme banyak lipoprotein, atau dengan menginduksi peradangan endotel dan sel otot polos (SMC) proliferasi (Dib et al., 2021).

4. Apo D

Apo D merupakan transport sentripetal kolesterol bersama dengan LCAT. Dislipidemia ditandai dengan peningkatan kadar trigliserida dan lipoprotein densitas rendah (*low-density lipoprotein* atau LDL), dan penurunan kadar lipoprotein densitas tinggi (*high-density lipoprotein* atau HDL). Profil lipid **aterogenik** seperti itu sering menjadi predisposisi individu yang berisiko terkena penyakit arteri koroner dengan mekanisme yang tidak sepenuhnya dipahami. Apolipoprotein D (apoD) adalah apolipoprotein atipikal. Tidak seperti apolipoprotein kanonik yang diproduksi terutama di hati dan usus, apoD diekspresikan secara luas di jaringan mamalia. ApoD tidak berbagi tingkat homologi yang signifikan dalam urutan asam amino dengan apolipoprotein lainnya. Sebaliknya, apoD secara struktural mirip dengan lipocalins, keluarga beragam protein pengikat lipid yang bertanggung jawab

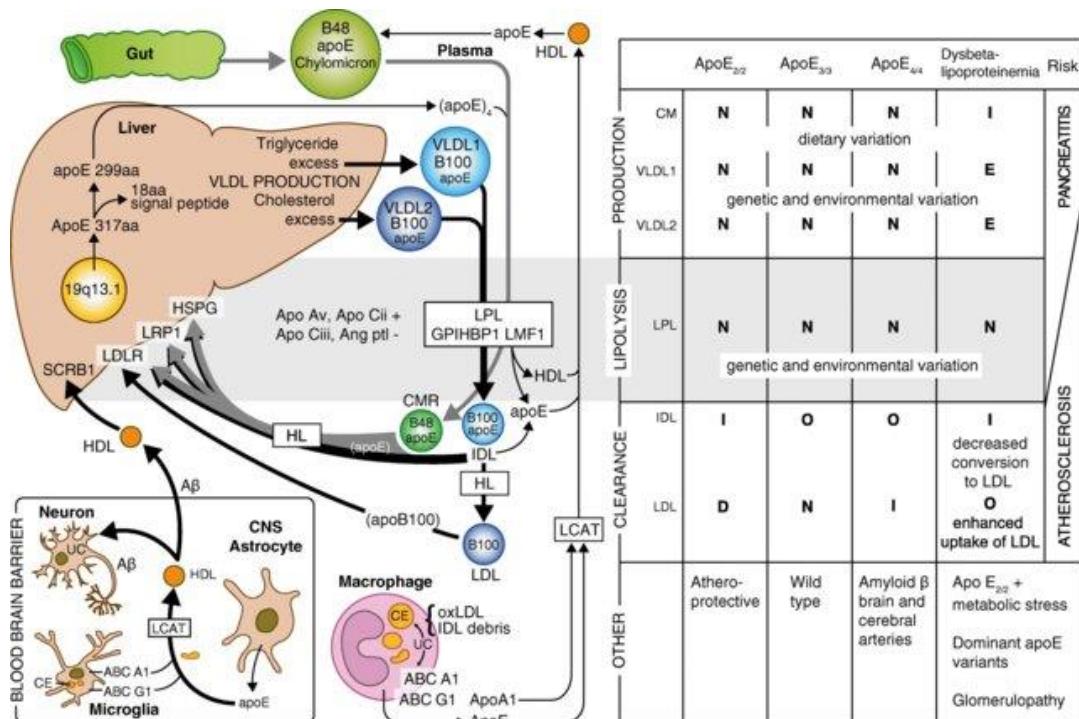
untuk mengangkut lipid dan molekul hidrofobik kecil lainnya untuk metabolisme. ApoD plasma hadir terutama dalam HDL dan pada tingkat lebih rendah dalam lipoprotein densitas rendah (LDL) dan lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL). Varian genetik apoD dikaitkan dengan metabolisme lipid yang abnormal dan peningkatan risiko sindrom metabolik. Deposisi apoD yang meningkat terdeteksi pada lesi aterosklerotik pada manusia dengan penyakit kardiovaskular yang sudah mapan serta tikus dengan aterosklerosis dini. Selain itu, apoD dikaitkan dengan aktivitas anti-oksidasi dan anti-stres, berkontribusi pada perpanjangan umur lalat buah. Subyek lanjut usia dan pasien dengan Alzheimer menunjukkan peningkatan produksi apoD yang nyata di otak. Dengan demikian, apoD muncul sebagai pemain penting dalam metabolisme lipid dan penuaan (Perdomo et al., 2009).

Apolipoprotein (apo) adalah konstituen lipoprotein yang penting untuk homeostasis lipid. Ekspresi apolipoprotein yang menyimpang dikaitkan dengan kelainan metabolik. Di sini kami mengkaraktisasi apolipoprotein D (apoD) dalam metabolisme **trigliserida**. Tidak seperti apolipoprotein kanonik yang sebagian besar diproduksi di hati, apoD adalah apolipoprotein atipikal dengan distribusi jaringan yang luas. Peningkatan produksi apoD, yang berasal dari transfer gen yang dimediasi adenovirus, menghasilkan penurunan kadar trigliserida plasma yang signifikan pada tikus. Efek ini disebabkan oleh peningkatan aktivitas LPL dan peningkatan katabolisme partikel kaya trigliserida. Sebaliknya, produksi trigliserida VLDL tetap tidak berubah sebagai respons terhadap peningkatan produksi apoD. Obesitas produksi apoD yang meningkat menunjukkan profil trigliserida yang meningkat secara signifikan, berkorelasi dengan peningkatan aktivitas LPL plasma dan peningkatan toleransi lemak postprandial. ApoD terbukti mempromosikan hidrolisis VLDL yang dimediasi LPL secara *in vitro*, berkorelasi dengan aksi penurunan TG *in vivo* (Perdomo et al., 2010).

5. Apo E

Metabolisme lipoprotein dan dampak apolipoprotein E pada dislipidemia. Skema yang disederhanakan merangkum produksi apoE di hati dan sekresinya ke dalam sirkulasi, bergabung dengan kilomikron kaya trigliserida yang ditandai dengan apoB48 dan VLDL yang ditandai dengan apoB100. VLDL1 mengandung lebih banyak trigliserida sedangkan VLDL2 yang lebih kecil lebih kaya kolesterol. Lipoprotein ini tunduk pada lipolisis dan menghasilkan sisa yang dibersihkan oleh hati melalui anggota keluarga reseptor LDL dan HPSG oleh ligan yang ditunjukkan dalam tanda kurung untuk sisa dan LDL. Sebagian dari sisa-sisa yang mengandung apoB100 membentuk LDL. LDL teroksidasi, IDL dan puing-puing seluler mengantarkan kolesterol ke makrofag yang menjadi sel busa dengan penyimpanan ester kolesterol. Kolesterol yang tidak teresterifikasi dapat ditransfer oleh transporter ABCA1 dan ABCG1 dari makrofag ke apoA_i dan apoE untuk memulai produksi HDL dengan LCAT. HDL adalah reservoir apoprotein dan juga dapat mengantarkan kolesterol ke hati oleh scavenger receptor B1 (SCRB1). HDL yang

mengandung apoE juga merupakan rute dimana sterol dan protein beta amiloid dapat meninggalkan sistem saraf. Lipolisis dipercepat oleh apoprotein apoAv dan apoCii atau dihambat oleh apoCiii dan angiopoeitin-like protein (Angptl). Perbedaan dalam produksi, lipolisis, dan pembersihan lipoprotein dengan isoform umum apoE dan disbetalipoproteinemia dicantumkan. Konsentrasi lipoprotein: N mengacu pada normal, D untuk menurun, I untuk meningkat, dan O untuk tidak sama sekali sedangkan E mengacu pada peningkatan laju produksi (Marais, 2021).



Gambar 2: Kaitan ApoE dengan Dislipidemia (Marais, 2021)

2. OMEGA-3

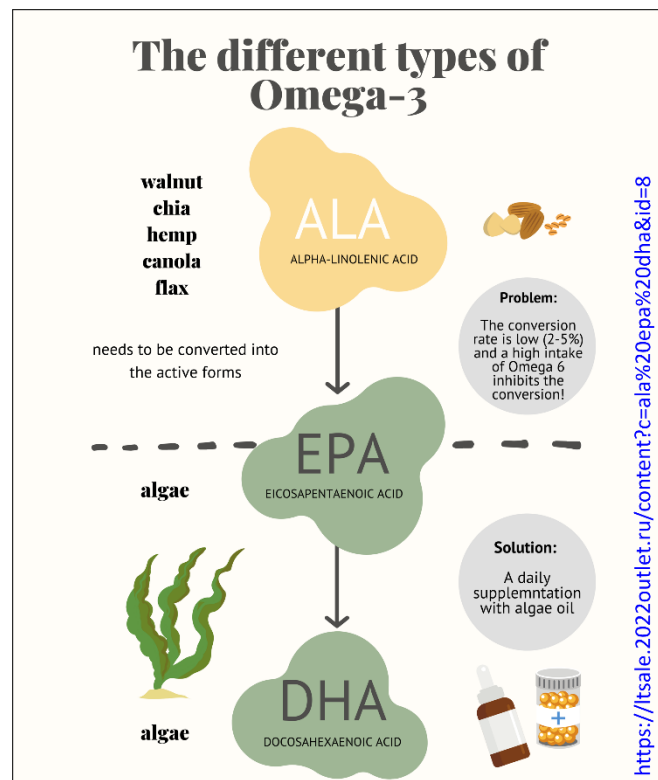
2.1 Definisi Omega-3

Asam lemak omega-3 adalah asam lemah tidak jenuh ganda yang mempunyai ikatan rangkap banyak, ikatan rangkap pertama terletak pada atom karbon ketiga dari gugus metil omega, ikatan rangkap berikutnya terletak pada nomor atom karbon ketiga dari ikatan rangkap sebelumnya. Gugus metilomega adalah gugus terakhir dari rantai asam lemak (Cholewski et al., 2018).

Asam lemak omega-3 terdiri atas: *asam dokosaheksaenoat (DHA)*, *asam eikosapentaenoat (EPA)*, dan *alpha-linolenic acid (ALA)*. Dari ketiganya macam asam lemak omega-3 ini, EPA dan DHA yang lebih bermanfaat bagi tubuh, karena banyak diperoleh dari ikan berlemak, terutama ikan dari laut dingin: ikan salmon, ikan lemuru, dan sebagainya (Swanson et al., 2012; Lorensia, 2021).

2.2 Klasifikasi Sumber Omega-3

Asam lemak dibedakan menurut jumlah karbon yang dikandungnya yaitu asam lemak rantai pendek (6 atom karbon atau kurang), rantai sedang (8 hingga 12 karbon),rantai panjang (14-18 karbon), dan rantai sangat panjang (20 atom karbon atau lebih). Asam lemak esensial sebenarnya terdiri dari *linoleic acid (AL)*, *linolenic acid (ALA)* serta *arachidonic acid (AA)*, asam lemak ini tidak bisa dibuat oleh tubuh baik dari asam lemak lain maupun dari karbohidrat ataupun asam amino (Schönfeld & Wojtczak, 2016). Asam lemak omega-3 dapat ditemukan pada ikan seperti salmon, tuna, makarel, dan makanan laut lainnya termasuk ganggang dan krill, beberapa jenis tanaman dan minyak kacang. Selain sumber alami, asam lemak omega-3 kini banyak ditemukan sebagai bahan aktif dalam suplemen kesehatan, makanan bayi, dan produk farmasi (Lorensia, 2021).



a. Asam Linolenat (*Linolenat Acid*)

Asam linolenat dihasilkan didalam tubuh dari tumbuhan dengan proses denaturasi alfa 12 dan alfa 15 asam oleat. Ikatan rangkap terletak pada atom nomor 9, 12 dan 15 yang dihitung dari gugus karboksilat.³⁷

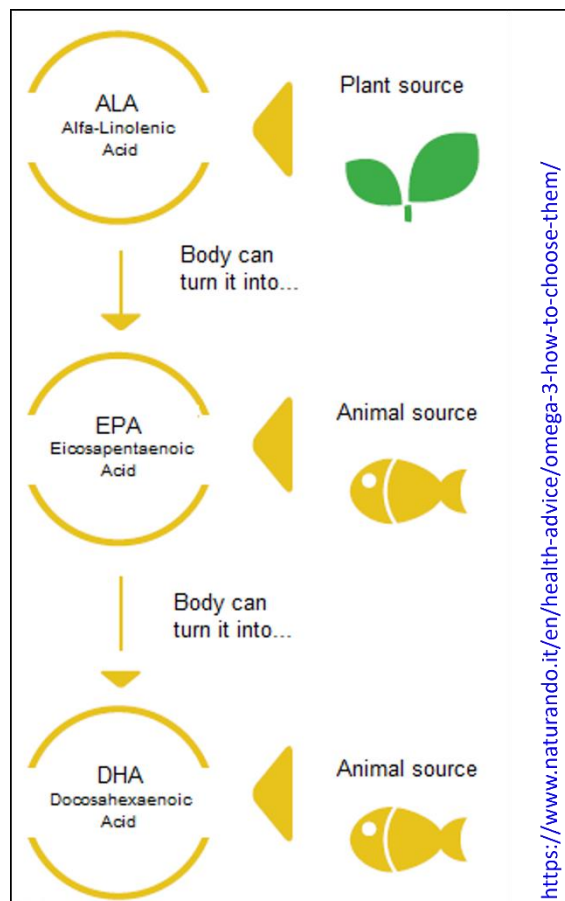
b. EPA (*Eicosapentanoic Acid*)

EPA merupakan senyawa dengan 20 rantai karbon, dimana memiliki lima buah ikatan rangkap dengan ikatan rangkap pertama terletak pada posisi tiga dihitung dari ujung gugus metil. Oleh karena itu EPA dikelompokkan kedalam asam lemak omega-3. Letak ikatan rangkapnya terdapat pada atom nomor 5,8,11,14, dan 17 dihitung dari gugus karboksilat.³⁷

EPA merupakan komponen utama penyusun minyak ikan yang berasal dari laut didalam tubuh manusia. EPA merupakan senyawa metabolit ALA yang dihasilkan pada proses reaksi enzimatik denaturasi. EPA memiliki banyak manfaat diantaranya adalah menurunkan resiko penyakit jantung coroner, anti inflamasi, menurunkan kolesterol dalam darah khususnya LDL.³⁷

c. DHA (*Docosahexanoic Acid*)

DHA adalah senyawa dengan 22 rantai karbon, yang memiliki enam buah ikatan rangkap dengan ikatan rangkap pertama terletak pada karbon posisi tiga dihitung dari ujung metil. DHA dapat digolongkan kedalam asam lemak omega-3 dengan letak ikatan rangkapnya adalah pada atom nomor 4,7,13,16 dan 19 dihitung dari gugus karboksil. DHA sangat penting karena berkontribusi terhadap perkembangan jaringan pada otak dan system saraf.³⁷



2.3 Kebutuhan Omega-3

Lemak akan menghasilkan asam-asam lemak dan kolesterol yang ternyata dibutuhkan untuk membentuk sel-sel membran pada semua organ. Organ-organ penting seperti retina dan sistim saraf pusat terutama disusun oleh lemak. Asam lemak yang sangat dibutuhkan oleh jaringan tubuh terutama adalah asam lemak yang esensial. Asam lemak yang esensial adalah asam lemak yang tidak dapat dibuat di dalam tubuh sehingga harus diperoleh dari makanan, terdiri dari asam **linoleat**, **linulenat** dan **arakidonat** (Djuricic & Calder, 2021).

Kebutuhan lemak tidak dinyatakan secara mutlak. Konsumsi lemak sebanyak 15-30% kebutuhan energi total dianggap baik untuk kesehatan. Jumlah ini memenuhi kebutuhan akan asam lemak esensial dan untuk membantu penyerapan vitamin larut-lemak. Di antara lemak yang dikonsumsi sehari dianjurkan paling banyak 10% dari kebutuhan energi total berasal dari lemak jenuh, dan 3-7% dari lemak tidak jenuh ganda. Konsumsi kolesterol yang dianjurkan adalah <300 mg sehari. Rekomendasi yang diberikan kelompok ahli FAO/WHO sehubungan dengan konsumsi asam lemak jenuh, asam lemak tidak jenuh dan kolesterol adalah: (1) konsumsi asam lemak jenuh hendaknya tidak melebihi 10% dari total energi (2) Dianjurkan konsumsi lemak linoleat menyumbang antara 4-10% dari total energi. Konsumsi yang lebih tinggi dari kisaran tersebut dianjurkan jika konsumsi lemak jenuh dan kolesterol tinggi, dan (3) konsumsi kolesterol dari makanan dianjurkan kurang dari 300 mg/hari.

WHO telah menetapkan rekomendasi tentang asupan omega 3 untuk setiap orang yaitu 0,3-0,5 g/hari (EPA + DHA). Yang termasuk asam lemak tak jenuh itu adalah: omega-3, EPA, DHA, omega-6, AA, omega-9. Asam lemak esensial terutama sangat penting bagi pertumbuhan dan perkembangan normal janin dan bayi, juga untuk perkembangan otak dan penglihatan (Lorensia et al., 2018).

Asam lemak omega-3 terdiri atas: asam dokosaheksaenoat (DHA), asam eikosapentaenoat (EPA), dan Alpha-linolenic acid (ALA).

Dari ketiganya macam asam lemak omega-3 ini, EPA dan DHA yang lebih bermanfaat bagi tubuh, karena banyak diperoleh dari ikan berlemak, terutama ikan dari laut dingin: ikan salmon, ikan lemuru, dan sebagainya. Omega 3 penting diperlukan bagi tubuh karena omega-3 merupakan asam lemak esensial. Artinya, asam lemak omega-3 sangat dibutuhkan oleh tubuh. Karena tubuh tidak bisa membuatnya, maka harus dipasok lewat makanan (Lorensia et al., 2018).

DHA dan EPA adalah asam lemak tak jenuh yang mampu memperbaiki tekanan darah ataupun menurunkan tekanan darah pada hipertensi. Kelebihan lain adalah sebagai pencegahan penyakit jantung. DHA dan EPA mengandung omega-3 juga mempengaruhi pembentukan enzim yang berperan pada kesembuhan penyakit jantung koroner. Dapat meningkatkan daya tahan seluler otot jantung dalam menghadapi serangan jantung. Bahkan ada yang menyebutkan omega-3 bisa mencegah diabetes, membuat mata menjadi lebih awas, meningkatkan kemampuan belajar dan mengingat,

meningkatkan kekebalan tubuh, menghilangkan gejala penyakit radang sendi, menghilangkan gangguan tulang belakang dan otak (*multiple sclerosis*), serta menghambat pertumbuhan kanker (Lorensia et al., 2018).

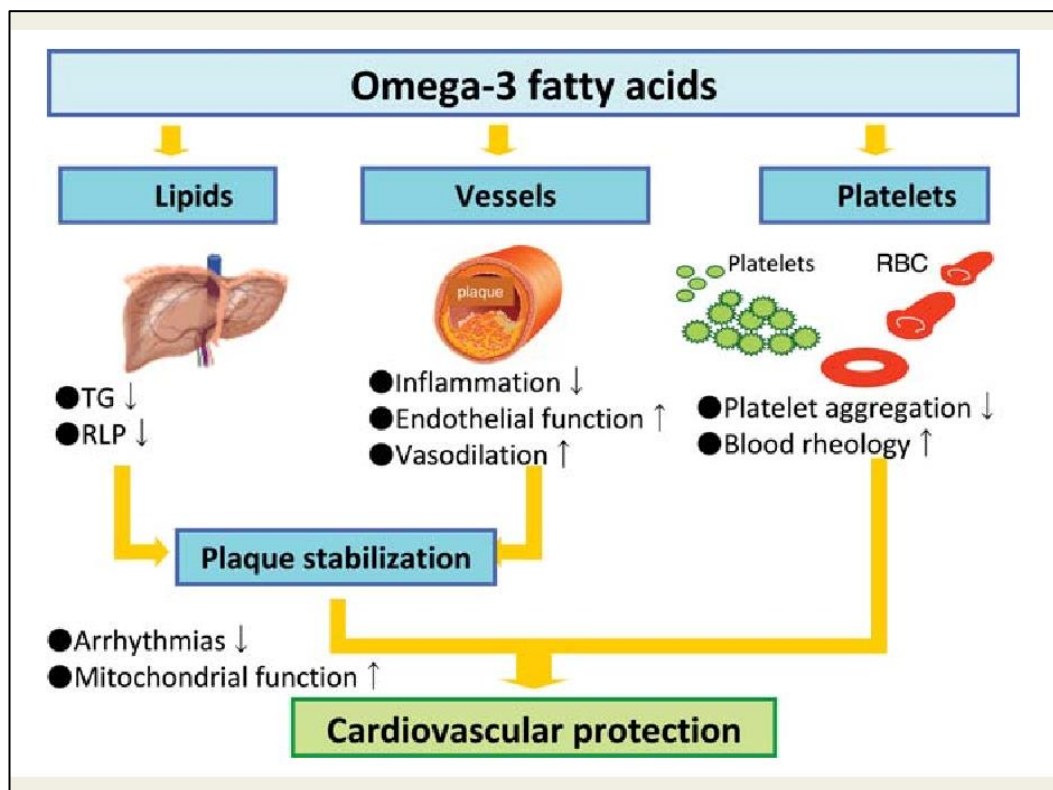


Gambar 3: Sumber Omega-3

2.4 Peran Omega-3

Omega-3 memiliki peran penting bagi Kesehatan manusia. EPA dapat memperbaiki system sirkulasi dan dapat membantu pencegahan, penyempitan, pergeseran pembuluh darah, dan penggumpalan keping darah. Omega-3 (EPA dan DHA) termasuk asam linoleate yang berfungsi untuk pembentukan spingomielin dan merupakan komponen struktural saraf (mielin). EPA berfungsi untuk pembentukan membrane sel.³⁷ Peran omega-3 dalam pencegahan penyakit sebagai berikut :³⁷

- a. Omega-3 dalam kasus penyakit jantung berperan dengan cara melalui penurunan resiko thrombosis dan aterosklerosis akibat perubahan profil lipid plasma dan sintesis eicosanoid. Sintesis eicosanoid dari asam lemak omega-3 berperan dalam mencegah agregasi platelet pada proses thrombosis dan berperan sebagai vasidilator pembuluh darah. Omega-3 berperan menurunkan LDL dan VLDL kolesterol yang beresiko terhadap penyakit jantung.³⁷



Gambar 4: Peran Omega-3 dalam Penyakit Kardiovaskular
(Kromhout et al., 2012)

- b. Omega-3 berperan menghambat kanker dengan cara merubah sintesis eicosanoid, penghambatan proses mitosis, apoptosis, induksi diferensiasi, penekanan angiogenesis, dan perubahan metabolisme estrogen.³⁷

Asam lemak tak jenuh ganda omega-3 (PUFA) dianggap sebagai imunonutrien dan biasanya digunakan dalam terapi nutrisi pasien kanker karena efek biologisnya yang luas. Omega-3 PUFA memainkan peran penting dalam pensinyalan sel dan dalam struktur sel dan fluiditas membran. Mereka berpartisipasi dalam resolusi peradangan dan memiliki efek anti-inflamasi dan antinociceptive. Selain itu, mereka dapat bertindak sebagai agonis reseptor berpasangan protein G, yaitu GPR40/FFA1 dan GPR120/FFA4. Pasien kanker mengalami komplikasi, seperti sindrom anorexia-cachexia, nyeri, depresi, dan sindrom paraneoplastik. Menariknya, pedoman European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) 2017 untuk pasien kanker hanya membahas penggunaan omega-3 PUFA untuk pengobatan kanker-cachexia, mengesampingkan komplikasi terkait kanker lainnya yang berpotensi dapat dikelola oleh omega-3 PUFA suplementasi. Tinjauan kritis ini bertujuan untuk membahas efek dan kemungkinan mekanisme yang mendasari suplementasi omega-3 PUFA dalam komplikasi terkait kanker. Kompilasi data dalam tinjauan kritis ini menunjukkan bahwa penyelidikan lebih lanjut masih diperlukan untuk menilai manfaat faktual suplemen omega-3 PUFA pada penyakit terkait kanker. Namun demikian, bukti praklinis mengungkapkan bahwa PUFA omega-3 dan metabolitnya mungkin memodulasi jalur penting yang mendasari komplikasi sekunder akibat kanker, menunjukkan bahwa ini adalah bidang pengetahuan yang menjanjikan untuk dieksplorasi (Freitas & Campos, 2019).

- c. DHA merupakan asam lemak terpenting untuk perkembangan otak dan retina. DHA berada pada struktur fosfolipid yang merupakan komponen membran otak dan retina.³⁷

Meskipun penurunan retinal *docosahexaenoic acid* (DHA) merupakan faktor risiko retinopati yang diketahui, suplemen asam lemak omega-3 yang tersedia saat ini, yang diserap sebagai triasilgliserol (TAG), tidak secara signifikan memperkaya DHA retina. DHA retina dapat ditingkatkan secara efisien dengan LPC-DHA makanan, tetapi tidak dengan TAG-DHA atau DHA bebas. Karena DHA diketahui melindungi terhadap retinopati dan penyakit mata lainnya (Sugasini et al., 2021).

3. DISLIPIDEMIA

3.1 Definisi Dislipidemia

Dislipidemia didefinisikan sebagai kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total (Ktotal), kolesterol LDL (K-LDL), trigliserida (TG), serta penurunan kolesterol HDL (K-HDL). Agar lipid dapat larut dalam darah, molekul lipid harus terikat pada molekul protein (yang dikenal dengan nama apoprotein, yang sering disingkat dengan nama Apo). Senyawa lipid dengan apoprotein dikenal sebagai lipoprotein. Tergantung dari kandungan lipid dan jenis apoprotein yang terkandung maka dikenal lima jenis lipoprotein yaitu kilomikron, *very low density lipoprotein* (VLDL), *intermediate density lipo protein* (IDL), *low-density lipoprotein* (LDL), dan *high density lipoprotein* (HDL). Dari total serum kolesterol, K-LDL berkontribusi 60-70%, mempunyai apolipoprotein yang dinamakan apo B-100 (apo B). Kolesterol LDL merupakan lipoprotein aterogenik utama, dan dijadikan target utama untuk penatalaksanaan dislipidemia. Kolesterol HDL berkontribusi pada 20-30% dari total kolesterol serum. Apolipoprotein utamanya adalah apo A-I dan apo A-II. Bukti bukti menyebutkan bahwa HDL menghambat proses aterosklerosis (Aman et al., 2019).

Table 1. Jenis Lipoprotein, Apoprotein dan Kandungan Lipid

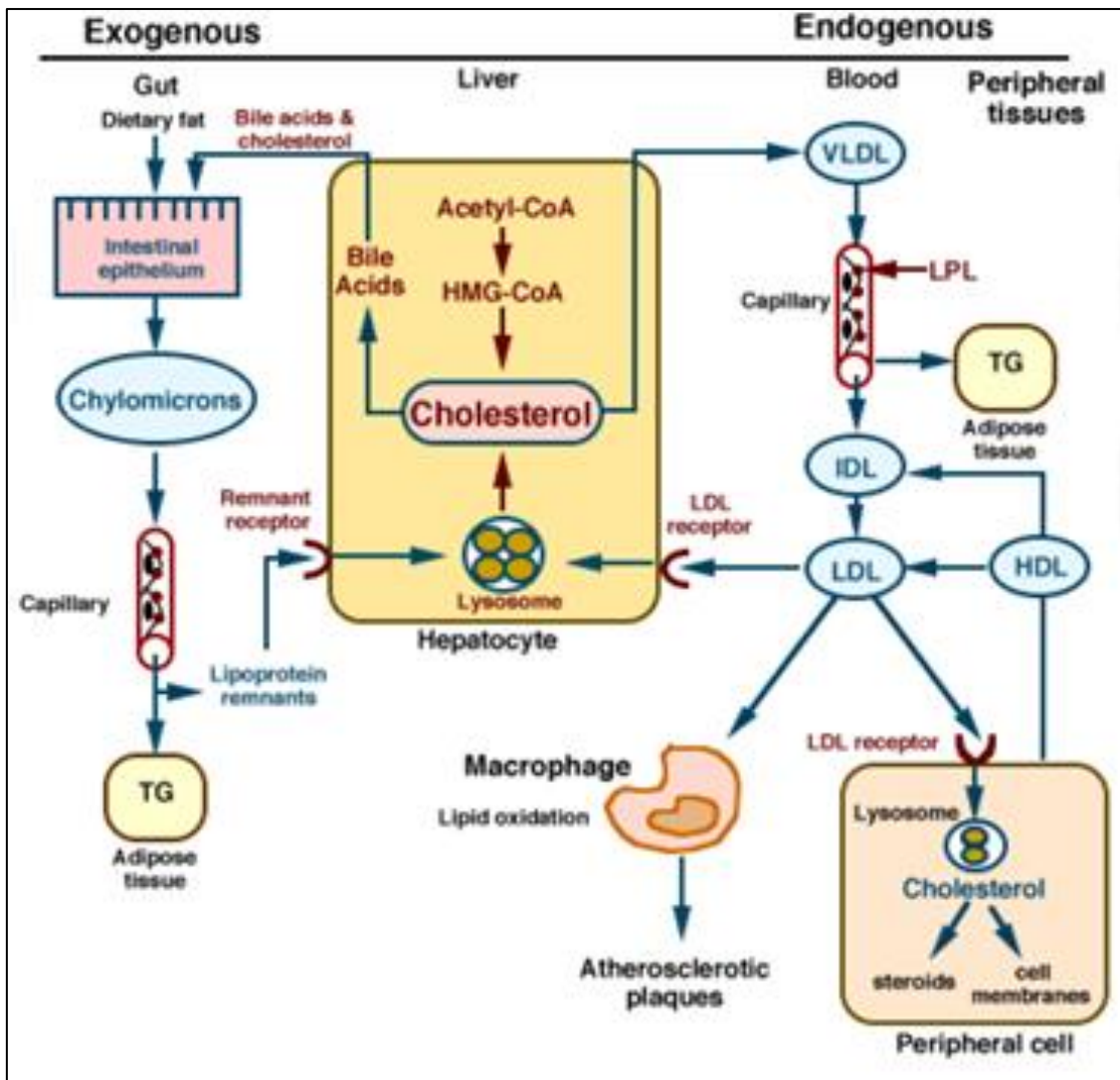
Jenis Lipoprotein	Jenis apoprotein	Kandungan lipid (%)		
		Trigliserida	Kolesterol	Fosfolipid
Kilomikron	ApoB-48	80-95	2-7	3-9
VLDL	ApoB-100	55-80	5-15	10-20
IDL	ApoB-100	20-50	20-40	15-25
LDL	ApoB-100	5-15	40-50	20-25
HDL	Apo-AI dan Apo- AII	5-10	15-25	20-30

(Feingold & Grunfeld, 2000)



3.2 Jenis Lipid

Dislipidemia adalah adanya kelebihan produksi lipid dan lipoprotein dimana ditandai dengan adanya peningkatan kolesterol total, peningkatan LDL, TG dan penurunan HDL.



Gambar 5: Metabolisme Lipid

a. Kolesterol Total

Kolesterol adalah salah satu komponen lemak itu sendiri. Lemak didalam tubuh mempunyai fungsi sebagai zat gizi yang sangat diperlukan oleh tubuh disamping zat gizi lain seperti protein, mineral, karbohidrat dan vitamin yang berfungsi untuk melapisi dinding sel didalam tubuh, sebagai proses terbentuknya asam empedu, membentuk hormon seksual dan mempunyai peranan dalam pertumbuhan jaringan saraf dan otak. Sebanyak 75% kolesterol dibentuk pada organ hati sedangkan 25% diperoleh dari asupan makanan. Peningkatan kadar kolesterol di atas nilai normal ada beberapa faktor yang menyebabkan terjadinya peningkatan yaitu adanya asupan yang berlebih dari makanan yang berasal dari lemak hewani, telur serta makanan seperti *junkfood*.²⁹



<https://p2ptm.kemkes.go.id/infographic-p2ptm/hipertensi-penyakit-jantung-dan-pembuluh-darah/berapa-nilai-normal-kolesterol-total>

b. *Low density lipoprotein (LDL)*

Low density lipoprotein (LDL) adalah β -lipoprotein yang terdiri dari 78% dan mengandung 21% protein. LDL sering disebut sebagai kolesterol jahat dimana LDL berperan membawa kolesterol ke sel dan jaringan tubuh, sehingga ketika jumlahnya berlebih, akan terjadi penumpukan kolesterol dan mengendap di dinding pembuluh darah dan membentuk plak. Plak dibentuk dari unsur lemak, kolesterol, kalsium, produk sisa sel dan materi-materi yang berperan dalam proses pembekuan darah. Dimana akan menebal dan mengerasnya pembuluh darah yang dikenal dengan nama aterosklerosis.²⁹

LDL ialah lipoprotein pada manusia yang berguna sebagai pengangkut kolesterol ke jaringan perifer dan berguna untuk sintesis membran dan hormon steroid. LDL mengandung 10% trigliserida serta 50% kolesterol, dipengaruhi oleh banyak faktor misalnya kadar kolesterol dalam makanan, kandungan lemak jenuh, dan tingkat kecepatan sintesis dan pembuangan LDL dan VLDL dalam tubuh.



<https://p2ptm.kemkes.go.id/infographic-p2ptm/hipertensi-penyakit-jantung-dan-pembuluh-darah/page/7/berapa-nilai-ldl-anda>

c. Trigliserida (TG)

Trigliserida adalah asam lemak dan jenis lemak yang paling banyak ditemui didalam darah (hipertrigliserida) juga sering dikaitkan dengan terjadinya penyakit jantung koroner. Peningkatan trigliserida sering disertai dengan rendahnya kadar HDL. Peningkatan trigliserida diatas 500 mg/dl dapat menyebabkan peradangan pada pankreas. Kadar trigliserida dipengaruhi oleh kandungan karbohidrat makanan dan kegemukan.²⁹



<https://p2ptm.kemkes.go.id/infographic-p2ptm/hipertensi-penyakit-jantung-dan-pembuluh-darah/berapa-nilai-trigliserida-anda>

d. *High density lipoprotein (HDL)*

HDL adalah α -lipoprotein yang mengandung 30% protein dan lemak. HDL disebut kolesterol baik karena berperan membawa kelebihan kolesterol di jaringan kemudian kembali ke hati untuk diedarkan kembali atau dikeluarkan dari tubuh. HDL berperan mencegah terjadinya penumpukan kolesterol, penumpukan kolesterol terutama terjadi di pembuluh darah dan bisa juga terjadi di jaringan.²⁹

Fungsi HDL adalah:

1. Sumber *apoprotein* untuk metabolisme VLDL *remnant* dan kilomikron *remnant*.
2. Meningkatkan sintesis reseptor LDL
3. Sumber bahan pembentukan prostasiklin yang bersifat anti trombosis.²⁹

KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA

7TH ASIAN GAMES 2018 JOHORE BARU

GERMAS

Nilai Normal HDL

Semakin tinggi angka kolesterol HDL, maka akan semakin rendah risiko Anda terkena penyakit jantung

Tinggi; Optimal, menurunkan risiko penyakit jantung
60 mg/dL dan lebih tinggi

Rendah, risiko untuk penyakit jantung meningkat
Kurang dari 40 mg/dL (Pria)
Kurang dari 50 mg/dL (Wanita)

Sumber: Promkes

www.p2ptm.kemkes.go.id @p2ptmkemenkesRI

<https://p2ptm.kemkes.go.id/infographic-p2ptm/hipertensi-penyakit-jantung-dan-pembuluh-darah/berapa-nilai-hdl-anda>

Unsur lipid yang paling dominan dalam HDL ialah kolesterol dan fosfolipid. Komponen HDL adalah 20% kolesterol, <5% trigliserida, 30% fosfolipid dan

50% protein. HDL ialah protein lipid yang memiliki inti dominan ester kolesterol dan terdiri atas Apo – I, Apo-II, Apo C, Apo E, dan Apo D. HDL berfungsi sebagai pengangkut kolesterol dalam jalur kolesterol transport dari ekstra hepar ke dalam hepar.^{21,22} HDL berfungsi sebagai penyimpan apolipoprotein C dan E yang menjadi bahan dalam metabolisme kilomikron dan VLDL.²³ HDL dalam plasma memiliki banyak macam ukuran, bentuk, komposisi dan muatan listrik. HDL memiliki beberapa macam bentuk yaitu HDL-1, HDL-2 dan HDL-3. HDL dalam mikroskop elektron tampak sebagai partikel sferis yang terdapat dalam plasma normal atau berbentuk diskoidal. HDL merupakan hasil produksi dari hepar dan usus yang membentuk HDL dalam limfe dan plasma.

Katabolisme kilomikron dan VLDL juga menghasilkan HDL, karena HDL memberikan Apo C dan Apo E untuk kilomikron dan VLDL yang membentuk HDL nascent.^{22,24} HDL berperan dalam proses Reverse Cholesterol Transport (RCT) sehingga HDL dapat meningkatkan pengangkutan kolesterol dari jaringan untuk dikembalikan ke hepar dan diekskresikan lewat empedu.²⁵ HDL dibentuk di hepar dengan pembentukan Apo A-1 yang kemudian berinteraksi dengan hepatic ATP-Binding Cassette Transporter A1 (ABCA 1) hepar lalu tersekresi dalam plasma dengan bentuk Lipid poor Apo A1 yang berinteraksi dengan ABCA 1 yang mengambil kolesterol berlebih dari sel dan membentuk pre β -HDL (nascent). Kolesterol bebas dari HDL diesterifikasi enzim LCAT untuk merubah pre- β -HDL (nascent) menjadi α -HDL.²¹ LCAT adalah enzim yang bertugas mengikat lipoprotein atau lemak bebas dalam plasma dan disekresi oleh hati. LCAT diduga dapat mempertahankan gradien kolesterol yang tak teresterifikasi antara sel perifer dan HDL.

Pemecahan HDL berada di dalam hepar. HDL mengalami 2 jalur transport ke hepar. Pertama melalui reseptor scavenger, kelas B, tipe 1 (SR-B1) yang merupakan reseptor scavenger hepar. Kedua, dengan berinteraksi melalui VLDL dan LDL dengan enzim CETP yang merupakan glikoprotein plasma yang berguna untuk pertukaran ester kolesterol pada HDL dengan TG pada LDL. Partikel HDL kemudian menjadi lebih kaya akan TG dan kembali ke hepar. Fungsi HDL yang lain, HDL diduga dapat memiliki efek antiaterogenik, seperti menghambat oksidasi LDL, meningkatkan produksi nitrit oksida dalam endotel, menghambat inflamasi dalam endotel, meningkatkan bioavailabilitas protasiklin, menghambat koagulasi serta agregasi platelet.

Lipoprotein yang berperan penting dalam pendistribusian kolesterol ialah HDL dan LDL. Fungsi HDL yaitu mengangkut kolesterol kembali ke hati untuk proses metabolisme. Fungsi LDL ialah sebagai pembawa kolesterol ke sel-sel yang mengandung reseptor LDL guna dimanfaatkan sel tersebut. Lipoprotein mengalami metabolisme melalui 3 jalur, yakni jalur metabolisme eksogen, endogen, dan reverse kolesterol transport. Pertama, jalur eksogen berarti penyerapan trigliserida dan kolesterol dari sumber makanan yang berasal di usus untuk membentuk kilomikron selanjutnya masuk ke sirkulasi limfe, sirkulasi darah, dan dihidrolisis oleh LPL menjadi FFA yang selanjutnya diserap oleh jaringan. Kilomikron yang menjadi kilomikron remnant karena kehilangan

sebagian trigliseridnya masuk ke dalam hepar. Kedua, metabolisme endogen ialah sintesis cVLDL dari TG dan kolesterol dalam hepar. cVLDL dalam darah mengalami hidrolisis oleh LPL menjadi cIDL dan dipecah lagi menjadi cLDL. Hepar dan jaringan perifer steroidogenik yang mempunyai reseptor kolesterol LDL (rLDL atau ApoB/E receptor) akan menangkap cLDL. Kolesterol LDL dioksidasi dan ditangkap oleh makrofag menjadi sel busa (foam cell). Ketiga, jalur reverse cholesterol transport ialah membawa kolesterol untuk dikembalikan ke hepar dengan bantuan cHDL yang merupakan hasil esterifikasi pre- β -HDL oleh LCAT. Sistem reseptor scavenger kelas B tipe (SR-B1) atau melalui bantuan Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP) menukar kolesterol ester HDL dengan TG pada VLDL dan LDL untuk kembali ke hepar melalui rLDL.

3.3 Epidemiologi Dislipidemia

Data dari *American Heart Association* tahun 2014 memperlihatkan prevalensi dari berat badan berlebih dan obesitas pada populasi di Amerika adalah 154.7 juta orang yang berarti 68.2 % dari populasi di Amerika Serikat yang berusia lebih dari 20 tahun (Go et al., 2013). Populasi dengan kadar kolesterol ≥ 240 mg/dl diperkirakan 31,9 juta orang (13.8%) dari populasi. Data di Indonesia yang diambil dari riset kesehatan dasar nasional (RISKESDAS) tahun 2013 menunjukkan ada 35,9 % dari penduduk Indonesia yang berusia ≥ 15 tahun dengan kadar kolesterol abnormal (berdasarkan NCEP ATP III, dengan kadar kolesterol ≥ 200 mg/dl) dimana perempuan lebih banyak dari laki-laki dan perkotaan lebih banyak dari di pedesaan. Data RISKEDAS juga menunjukkan 15,9 % populasi yang berusia ≥ 15 tahun mempunyai proporsi LDL yang sangat tinggi (≥ 190 mg/dl), 22,9 % mempunyai kadar HDL yang kurang dari 40 mg/dl, dan 11,9% dengan kadar trigliserid yang sangat tinggi (≥ 500 mg/dl) (Aman et al., 2019).

3.4 Manajemen Dislipidemia

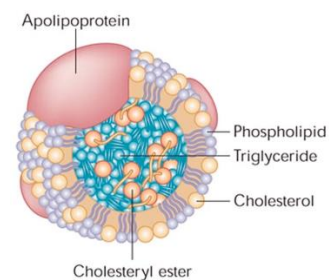
Bukti penurunan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular terkait dengan intervensi gaya hidup tidak sekuat bukti intervensi farmakologis. Pentingnya konseling intervensi gaya hidup terutama terkait dengan perubahan perilaku positif untuk mengontrol profil lipid. Tujuan dari intervensi gaya hidup adalah untuk menurunkan kolesterol LDL, menurunkan kadar TG, dan meningkatkan kolesterol HDL. Intervensi gaya hidup dilakukan pada semua responden dengan atau tanpa obat penurun lipid tambahan, kecuali pasien risiko rendah dengan kolesterol LDL awal < 100 mg/dL. Pasien berisiko rendah ini hanya perlu diyakinkan untuk tetap berada dalam kondisi berisiko rendah. Langkah-langkah yang mungkin dilakukan termasuk mengurangi asupan lemak jenuh, meningkatkan asupan serat, mengurangi asupan karbohidrat dan alkohol, meningkatkan aktivitas fisik harian, mengurangi obesitas, berhenti merokok dan mengkonsumsi suplemen omega-3 (Aman et al., 2019).

3.5 Metabolisme Lipoprotein

Lipoprotein adalah partikel protein berlipid yang membawa zat hidrofobik di lingkungan hidrofilik plasma. Mereka diklasifikasikan berdasarkan hidrasinyakepadatan – dalam urutan menaik – menjadi kilomikron, lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL), kepadatan menengah lipoprotein (IDL), low-density lipoprotein (LDL) dan lipoprotein densitas tinggi (HDL). Istilah IDL sering digunakan secara bergantian dengan 'partikel sisa'. Namun karena sisa-sisa VLDL dapat mendistribusikan keduanya difraksi IDL (1,006–1019 kg/L) dan fraksi VLDL (1.006 kg/L), ekivalensi tidak lengkap (Feingold & Grunfeld, 2000). Untuk sebuah garis besar umum metabolisme lipid, pembaca disebut ke buku teks saat ini, 1 dan literatur tentang penelitian lipid sebelumnya dapat ditemukan di sejumlah ulasan sebelumnya. Permukaan partikel lipoprotein terdiri dari zat hidrofilik atau amfipatik seperti fosfolipid dan kolesterol serta apolipoprotein, yang berfungsi sebagai pengikat reseptor dan protein pengatur. Intipartikel ini mengandung molekul hidrofobik seperti trigliserida (TG) dan ester kolesterol (Feingold & Grunfeld, 2000).

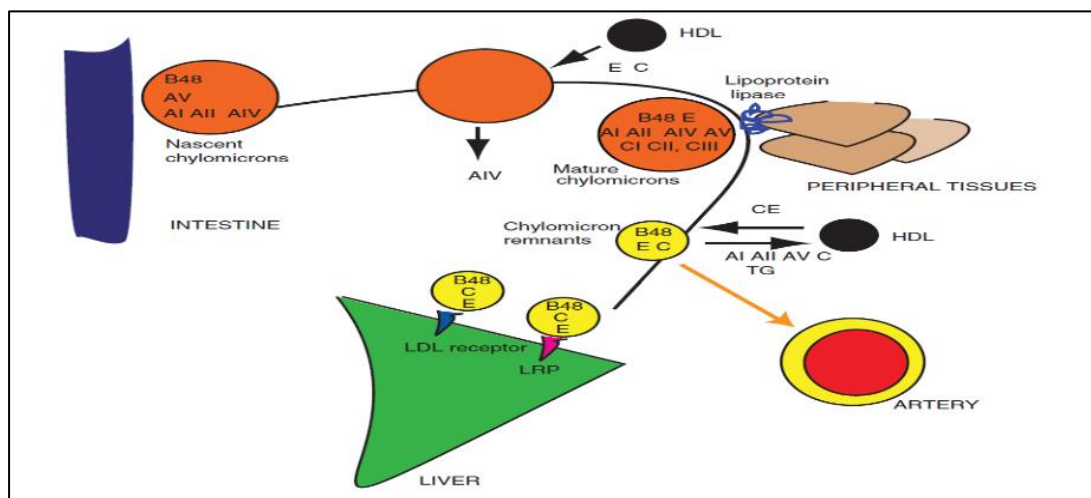
Lipoprotein berbeda dalam ukuran, komposisi lipid dan apolipoprotein kandungan protein. Karakteristik ini berubah sebagai hasilnya aksi enzim seperti lipoprotein lipase (LPL), lipase trigliserida hati (HTGL), lesitin-kolesterolasiltransferase (LCAT) dan transfer ester kolesterolprotein (CETP). Apolipoprotein mengatur aktivitas enzim ini, dan dapat mentransfer antara lipopro-kelastein. Perakitan dan metabolisme lipoprotein adalah dipengaruhi baik oleh kandungan apolipoprotein dan oleh kesesuaiannya aformasi.

Apolipoprotein mengontrol serapan seluler dari lipopro-protein melalui pengikatan pada reseptor lipoprotein membran. Apolipoprotein B100 (apoB100) dan apolipoprotein E (apoE) mengikat untuk itu apoB/E (LDL) reseptor. Apolipoprotein E (apoE) juga berikatan dengan reseptor LDL-protein terkait (LRP). Apolipoprotein A berikatan dengan reseptor. Lipoprotein berkontribusi pada metabolisme bahan bakar tubuh dengan memungkinkan distribusi TG antar jaringan. Mereka juga melayani sebagai reservoir ekstraseluler, dan kendaraan untuk transportasi, dari kolesterol. Pengukuran TG plasma mencerminkan yang pertama, dan pengukuran kolesterol total (TC) dan LDL-kolesterol (LDL-C) fungsi kedua dan ketiga. Gangguan klinis dapat terjadi akibat kedua cacat pada transmisi bahan bakar port dan dalam homeostasis kolesterol. Seringkali cacat dalam satu proses sekunder akan mempengaruhi yang lain.



3.6 Jalur Metabolisme Lipoprotein

Untuk menggambarkan metabolisme lipoprotein, makalah ini menggunakan kerangka konseptual jalur transportasi bahan bakar (metabolisme kilomikron, VLDL dan partikel sisa), jalur **overflow** (metabolisme LDL) dan sebaliknya transportasi kolesterol (metabolisme HDL). Kami percaya bahwa pendekatan ini memfasilitasi pemahaman tentang patogenesis gangguan lipid dan terapi yang relevan intervensi (Dominiczak & Caslake, 2011).



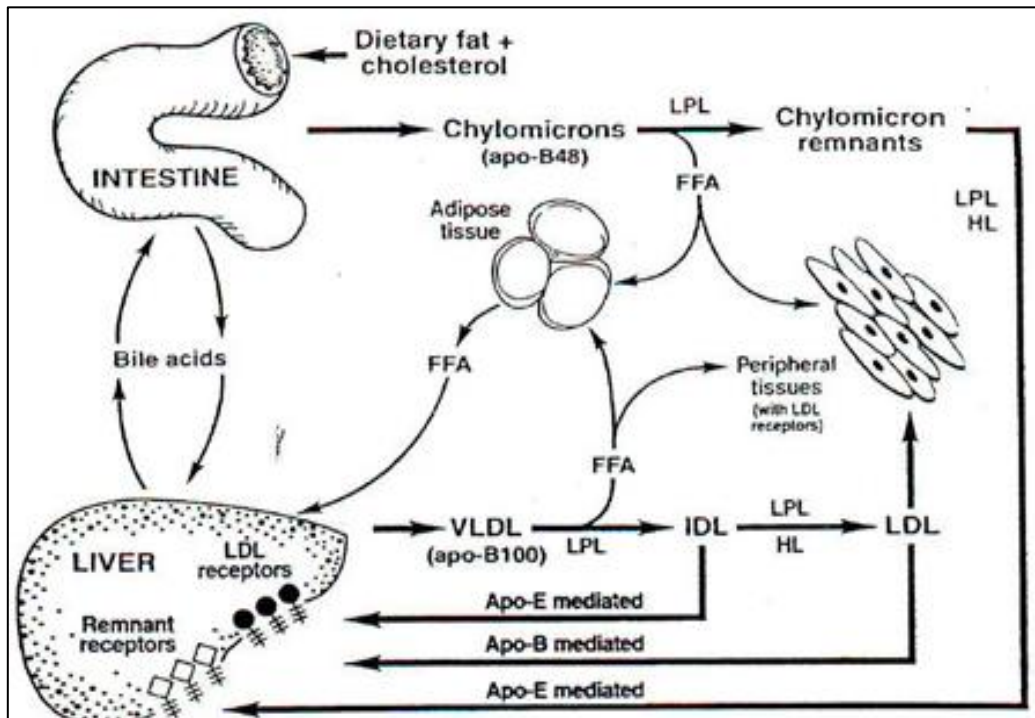
Gambar 6: Jalur Transportasi Metabolisme Apolipoprotein

(Dominiczak & Caslake, 2011)

Metabolisme lipoprotein terdiri atas tiga jalur yaitu jalur eksogen, endogen, dan jalur *reverse cholesterol transport*. Jalur eksogen dan endogen berhubungan dengan metabolisme kolesterol LDL dan trigliserida, untuk jalur *reverse cholesterol transport* di khususkan untuk memetabolisme kolesterol HDL.³⁰

a. Jalur Metabolisme Eksogen

Dalam makanan, lipid yang terbanyak yaitu trigliserida serta sejumlah kecil fosfolipid, kolesterol, dan ester kolesterol. Selain dari makanan, kolesterol juga berasal dari hati. Lipid dalam usus yang berasal dari makanan disebut lipid eksogen. Dalam lambung, lipid mengalami emulsifikasi oleh empedu menjadi partikel lebih kecil sehingga enzim pencernaan dapat bekerja. Trigliserida dihidrolisis di dalam usus oleh lipase pankreas dan lipase usus menjadi asam lemak bebas dan monogliserida. Bersama empedu, asam lemak bebas dan monogliserol dalam bentuk miselus masuk ke *brush border* enterosit untuk diabsorpsi. Empedu dilepas kembali untuk didaur ulang dalam proses pengangkutan.³⁰



Gambar 7: Jalur Metabolisme Kilomikron

Dalam enterosit, asam lemak bebas akan diubah lagi menjadi trigliserida, sedangkan kolesterol akan mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester, keduanya bersama dengan fosfolipid dan apoprotein B-48 akan membentuk lipoprotein yang disebut kilomikron *nascent*. Kilomikron diakumulasi di apparatus golgi dan disekresi ke sisi lateral enterosit, masuk ke saluran limfa dan akhirnya melalui duktus torasikus akan masuk ke dalam aliran darah. Kilomikron *nascent* memiliki *apoB-48*, *apoA-1*, *apoA-IV*, dan mendapat *apoC-II* dan *apo-E* dari HDL di kelenjar limf dan darah. Trigliserida dalam kilomikron akan di hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase (LPL, diaktifkan oleh *apoC-II*) yang berasal dari endotel kapiler di jaringan adiposa, jantung, serta otot rangka, dan melepaskan asam lemak bebas (*free fatty acid*, FFA). Asam lemak bebas yang dilepaskan diambil oleh miosit dan adiposit, dioksidasi untuk menghasilkan energi atau diesterifikasi dan disimpan sebagai trigliserida dalam jaringan adiposa. Bila asam lemak bebas terdapat dalam jumlah besar, sebagian akan diambil oleh hati menjadi bahan pembentuk trigliserida. Kilomikron yang kehilangan sebagian besar trigliseridanya akan menjadi kilomikron reman yang mengandung kolesterol ester dan akan dibawa ke hati melalui ligan *Apo-E* (**Gambar 7**).³⁰

Remnan kilomikron kaya akan kolesterol ester, dan merupakan komponen lipid utama pada lesi aterosklerosis, yang dapat masuk ke subendotel dan selanjutnya difagositosis oleh makrofag. Remnan kilomikron dibersihkan dari plasma oleh reseptor lipoprotein dan akhirnya diambil dan didegradasi oleh hepatosit. Pembersihan plasma termasuk sekuestrasi dalam celah Disse oleh heparan sulfat

proteoglikan, keterlibatan LPL dalam proses lebih lanjut dan mengikat sel permukaan, dan internalisasi yang dimediasi oleh heparan sulfat proteoglikan.³⁰

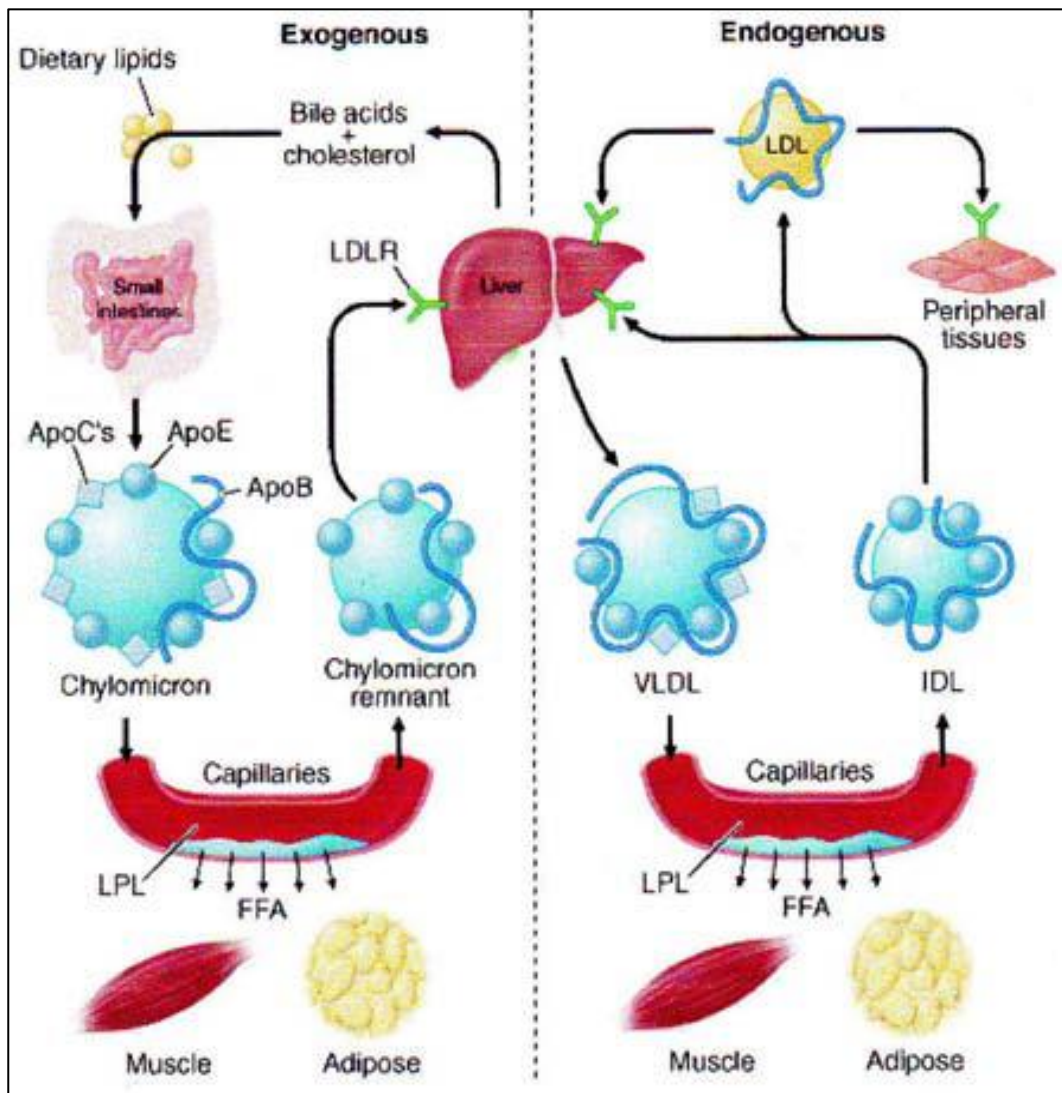
b. Jalur Metabolisme Endogen

Deposit lipid dalam hepatosit dimetabolisme menjadi trigliserida dan kolesterol ester.5 *Packaging* trigliserida hati dengan komponen lain VLDL *nascent* dimediasi oleh enzim *microsomal triglyceride transfer protein (MTP)*. Trigliserida dan fosfolipid yang digunakan untuk pembentukan VLDL disintesis dalam retikulum endoplasma, selanjutnya masuk ke aparatus Golgi, menyatu dengan permukaan lumen hepatosit, melepaskan VLDL ke celah Disse, dan masuk ke kapiler jaringan adiposa dan otot sebagai lipoprotein VLDL *nascent* dengan apoB-100.³⁰

Lipoprotein VLDL terdiri dari 85-90% lipid (55% trigliserida, 20% kolesterol, 15% fosfolipid) dan 10-15% protein. 1,2 Apoprotein apoB-100 merupakan bentuk hepatic dari apoB. Selain itu, VLDL juga berisi apoE dan apoCs yang didapat dari HDL dalam sirkulasi. Trigliserida VLDL akan dihidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase (LPL)* dan *hepatic lipase (HL)* menjadi asam lemak bebas. Lipoprotein VLDL dikonversi ke IDL yang hanya mengandung apoB dan apoE. Lipoprotein IDL dapat diambil oleh reseptor LDL (*LRP, low density lipoprotein receptor-related proteins*) di hati. Lipoprotein IDL dengan apoE normal dihidrolisis oleh LPL dan HL menjadi LDL.³⁰

Lipoprotein LDL merupakan lipo-protein yang paling banyak mengandung kolesterol dan merupakan produk akhir dari hidrolisis VLDL yang dimediasi lipase. Sekitar 70% kolesterol plasma total terdapat di dalam LDL. Lipoprotein LDL terdiri dari 75% lipid (35% kolesterol ester, 10% kolesterol bebas, 10% trigliserida, 20% fosfolipid) dan 25% protein.³⁰

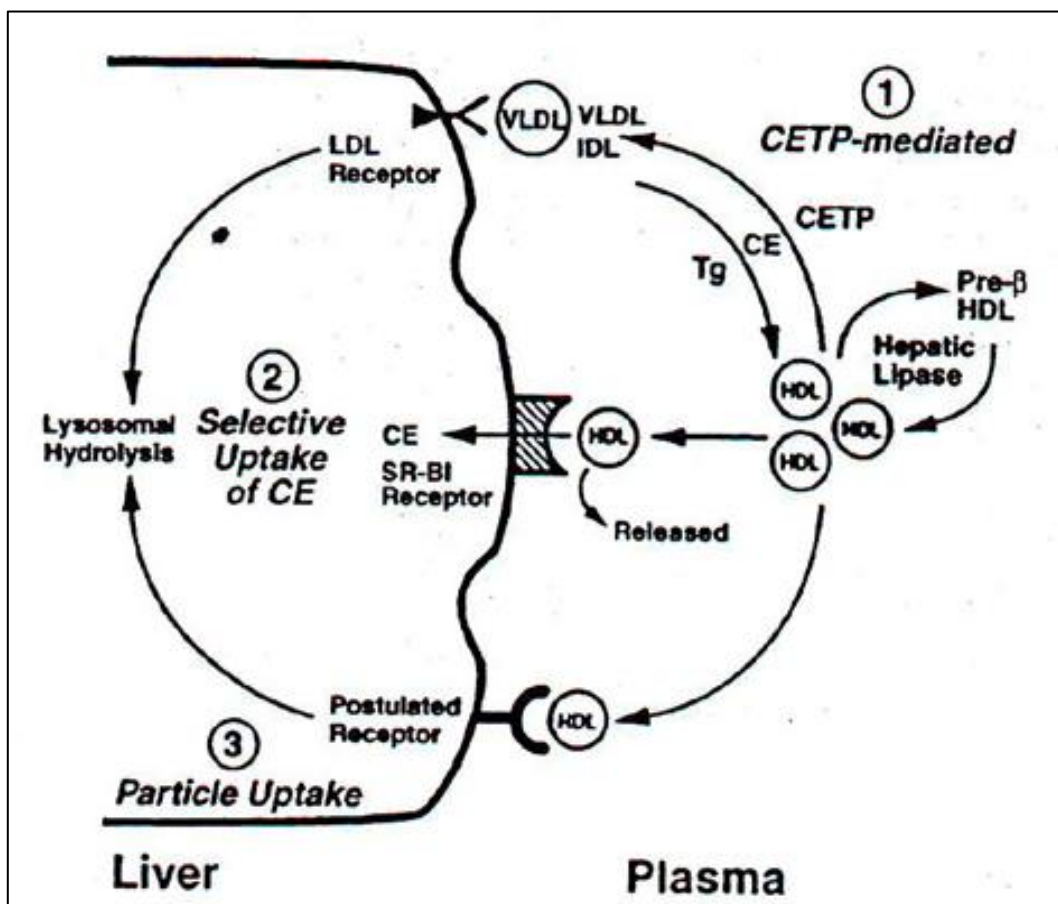
Sebagian kolesterol LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang mempunyai reseptor kolesterol-LDL, dimediasi oleh apoB-100. Lipoprotein LDL didegradasi di hepatosit dan akan melepaskan kolesterol yang digunakan untuk biosintesis VLDL dan sintesis membran atau menjadi prekursor biosintesis asam empedu. Asam empedu dan kolesterol bebas dibawa ke kantong empedu. Sebagian kecil kolesterol-LDL masuk ke subendotel, mengalami oksidasi, ditangkap oleh reseptor *scavenger-A (SR-A)* makrofag, dan difagositosis oleh makrofag yang akan menjadi sel busa (*foam cell*). Makin banyak kadar kolesterol-LDL dalam plasma, maka makin banyak yang akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh makrofag. Jumlah kolesterol yang akan teroksidasi tergantung dari kadar kolesterol yang terkandung dalam LDL (**Gambar 8**).³⁰



Gambar 8: Jalur Metabolisme Eksogen dan Endogen

c. Reverse Cholesterol Transport

Reverse cholesterol transport memerlukan HDL. HDL mengantar kolesterol ke hati melalui tiga mekanisme, yaitu: 1) Sebagian besar kolesterol ester HDL ditransfer dari HDL ke VLDL, IDL, LDL oleh *cholesterol ester transfer protein* (CETP), dan VLDL, IDL, dan LDL remnan diambil oleh hati. Secara tidak langsung, HDL mengantar kolesterol ester ke hati. 2) HDL dapat terikat ke reseptor SR-BI, yang memfasilitasi pemindahan langsung kolesterol dari HDL oleh hati. 3) Reseptor hepatosit dapat berinteraksi dengan HDL untuk memindahkan HDL dari plasma (**Gambar 9**).³⁰



Gambar 9: Jalur Reverse Cholesterol Transfer

3.7 Klasifikasi Dislipidemia

a. Klasifikasi Patogenik

i. Dislipidemia Primer

Dislipidemia primer berhubungan dengan gen yang mengatur enzim dan apoprotein yang berkaitan dengan metabolisme lipoprotein maupun reseptor. Dislipidemia primer biasanya didasari oleh mutasi genetik. Dislipidemia ini banyak disebabkan karena adanya kelainan genetik, dimana dislipidemia ini ada beberapa keadaan :³¹

1. **Hiperkolesterolemia Poligenik**

Keadaan ini merupakan penyebab hiperkolesterolemia terbanyak (>90%). Adanya interaksi antara kelainan gen yang multipel, nutrisi, faktor lingkungan lainnya serta lebih mempunyai banyak dasar metabolik.³¹

2. **Hiperlipidemia Kombinasi Familial**

Keadaan ini bersifat autosomal dominan dan terdapat bentuk homozigot maupun heterozigot. Hiperkolesterolemia familial homozigot memiliki kadar kolesterol total dengan rentang 600 – 1000 mg/dl, menyebabkan PJK, tidak bisa diobati dan stenosis aorta pada masa kanak-kanak dan dewasa muda. Hiperkolesterolemia ini timbul karena ada peningkatan kadar kolesterol LDL yang disebabkan karena kelainan fungsi atau jumlah reseptor LDL.³¹

3. **Dislipidemia Remnan**

Kelainan ini ditandai dengan adanya peningkatan kolesterol dan TG dan derajat berat atau sedangnya kelainan ini bervariasi. Pada pasien yang postur tubuhnya kurus termasuk dalam manifestasi hipertrigliseridemia sedang meskipun kelainan ini jarang terjadi, namun kelainan ini menyebabkan PJK serius dan penyakit kelainan pembuluh darah perifer yang dini.³¹

4. **Hiperlipidemia Kombinasi Familial**

Keadaan ini merupakan kelainan genetik metabolisme lipoprotein yang sering ditemukan berhubungan dengan PJK, dengan angka kejadian 1% dari jumlah penduduk. Diagnosa terkait keadaan ini pada hasil pemeriksaan pada anggota keluarga lainnya. Keadaan ini terjadi pada keluarga dengan riwayat PJK. Peningkatan *Apo-B* merupakan parameter yang bisa dilihat.³¹

5. **Sindrom Kilomikron**

Keadaan ini adanya dikarenakan adanya kelainan hipertrigliseridemia berat yang jarang ditemukan. Penyebab kelainan ini karena adanya kelainan enzim lipoprotein lipase atau *Apo-CII*. Pada keadaan ini hipertrigliseridemia berat dan kadar kolesterol HDL yang sangat rendah tidak mengakibatkan peningkatan resiko PJK.³¹

6. Hipertrigliseridemia Familiar

Keadaan ini ditandai dengan klinis yang sama dengan sindrom kilomikron. Hipertrigliserida yang terjadi skala ringan atau berat. Penandanya adanya peningkatan TG yang ringan menunjukkan kenaikan VLDL, sedangkan bentuk yang lebih berat biasanya disertai kilomikronemia, tidak berpengaruh terhadap resiko PJK.³¹

7. Peningkatan Kolesterol HDL

Peningkatan kadar HDL yang tinggi mengakibatkan hiperkolesterolemia ringan. Keadaan ini tidak perlu diberikan terapi serta disebut sebagai *longevity syndrome*.³¹

8. Peningkatan Apolipoprotein B

Pada beberapa penelitian peningkatan *Apo-B* sering terjadi pada pasien PJK, akan tetapi hubungan antara peningkatan *Apo-B* dengan pasien PJK perlu diteliti lebih lanjut.³¹

ii. Dislipidemia Sekunder

Dislipidemia ini bisa terjadi oleh keadaan lain. Penatalaksanaan penyakit primer akan memperbaiki dislipidemia yang ada. Risiko PJK sangat kecil pada pasien dislipidemia sekunder dibandingkan pada dislipidemia primer. Dislipidemia juga dapat diklasifikasikan berdasarkan klasifikasi lipoprotein. Lipoprotein disini diperiksa dengan ultrasentrifugasi, kemudian bisa terdeteksi dan diklasifikasikan berdasarkan kandungan lipid dan apoprotein yaitu kilomikron, VLDL, ILD, LDL, HDL.³¹

b. Klasifikasi Fenotipik

Klasifikasi ini dibagi menjadi dua, sebagai berikut:³¹

- Klasifikasi European Atherosclerosis Societ (EAS).** EAS menetapkan klasifikasi dengan sederhana yang bertujuan untuk pemilihan terapi, yaitu hiperkolesterolemia, dislipidemia campuran, dan hipertrigliseridemia.^{31,32}
- Klasifikasi WHO.** Klasifikasi WHO merupakan modifikasi klasifikasi Fredrickson yang didasarkan pada pengukuran kolesterol total dan TG, serta penilaian secara elektroforesis subkelas lipoprotein.^{21,31}

Tabel 1: Klasifikasi WHO²¹

Fredrickson	Klasifikasi Generik	Klasifikasi Terapeutik	Peningkatan Lipoprotein
I	Dislipidemia	Hipertrigliseridemia eksogen	Kilomikron
IIa	Hiperkolesterolemia	Hiperkolesterolemia	LDL
IIb	Dislipidemia kombinasi	Hipertrigliseridemia endogen + Dislipidemia kombinasi	LDL + VLDL
III	Dislipidemia remnan	Hipertrigliseridemia	Partikel endogen
IV	Dislipidemia endogen	Hipertrigliseridemia endogen	VLDL
V	Dislipidemia campuran	Hipertrigliseridemia endogen	VLDL + Kilomikron

3.8 Patogenesis Dislipidemia

Metabolisme HDL dipengaruhi oleh obesitas dimana peningkatan jumlah sisa-sisa kilomikron diambil oleh hati melalui beberapa jalur termasuk *Apo-E*, hepatic lipase, reseptor LDL, reseptor LDL berkaitan dengan protein dan heparan sulphate proteoglycans dan VLDL bersama-sama dengan Gngguan lipolisi. Meningkatnya jumlah TG yang kaya dengan lipoprotein hasil dari peningkatan aktivitas (cholesterylester-transfer-protein) CETP, dimana adanya pertukaran cholesterolesters dari HDL ini terjadi oleh hepatic lipase partikel HDL mengecil dengan afinitas dikurangi untuk Apo-AI, yang mengarah ke pemisahan Apo-AI dari HDL. Hal ini pada akhirnya akan mengarah ke tingkat yang lebih rendah dari HDL-C (high-density lipoprotein kolesterol) dan pengurangan dalam sirkulasi partikel HDL dengan reverse cholesterol transport.³²

3.9 Profil Lipid Serum

Keseimbangan lipid dalam darah diatur oleh beberapa mekanisme yaitu meningkatkan atau menurunkan kecepatan pengeluaran lipoprotein dalam darah dan mengurangi pembentukan lipoprotein serta jumlahnya yang masuk dalam darah. Kolesterol LDL meningkatkan risiko serangan jantung karena LDL dapat menembus dinding pembuluh darah dan menghambat aliran darah pada arteri koronaria yang mendarahi jantung. Kolesterol yang dibawa oleh HDL akan menurunkan resiko serangan jantung karena kolesterol ini membawa sisa kolesterol menuju hepar untuk dimetabolisme.

Tabel 2: Kadar Lipid Serum Normal

Profil lipid	Nilai	Kategori
Kolesterol total	<200	Optimal
	200-239	Diinginkan
	≥240	Tinggi
Kolesterol LDL	<100	Optimal
	100-129	Mendekati optimal
	130-159	Diinginkan
	160-189	Tinggi
	≥190	Sangat tinggi
Kolesterol HDL	<40	Rendah
	≥60	Tinggi
Trigliserida	<150	Optimal
	150-199	Diinginkan
	200-499	Tinggi
	≥500	Sangat tinggi

4. TRIGLISERIDA

4.1 Pengertian Trigliserida

Trigliserida adalah molekul lipid nonpolar yang terdiri dari molekul gliserol yang berikatan dengan tiga molekul asam lemak (FA), dan mereka mewakili bentuk utama penyimpanan lipid dan energi dalam tubuh manusia. Mereka disintesis terutama melalui jalur gliserol fosfat, dan lalu lintas TG di jaringan tertentu, seperti otot, hati, dan adiposa jaringan, tergantung pada keadaan gizi individu, dan merupakan proses biologis yang penting bagi kehidupan. Ketidakseimbangan dalam proses ini dapat menyebabkan berbagai gangguan metabolisme, seperti obesitas, lipotoksisitas, atau hipertrigliseridemia. Penjelasan proses ini, pada molekuler dan seluler tingkat, memiliki implikasi yang mendalam untuk pemahaman penyakit terkait dengan TG, serta untuk pengembangan terapi baru.³¹

4.2 Konsep, Struktur, dan Fungsi Trigliserida

Trigliserida adalah molekul lipid yang dibentuk oleh gliserol yang berasal dari karbon hidrat dan / atau asam amino glukoneogenik, terikat pada tiga FA. Ini FA memiliki konformasi serupa di sebagian besar molekul TG: ada yang jenuh FA di posisi 1, FA tak jenuh di posisi 2, dan FA rantai panjang di posisi 3. TG adalah lipid yang paling melimpah di alam, dan karakteristik utama mereka pada dasarnya adalah sifat nonpolar, karena kutub daerah prekursoranya (gliserol hidroksil dan karboksil FA) lenyap saat ikatan ester terbentuk (Viecili et al., 2017).

Lemak hewani dan minyak nabati adalah kompleks yang dibentuk oleh TG, perbedaan di antara mereka menjadi spesifik FA yang menyusunnya. TG dalam lemak hewani sebagian besar tersusun FA jenuh, meminjamkan penampilan solid mereka, sementara FA tak jenuh mendominasi minyak nabati, memberikan konsistensi cairnya. Baik lemak hewani maupun minyak nabati dapat dicerna di dalam organisme berkat hidrolisis oleh lipase. TG disintesis melalui dua jalur utama: gliserol fosfat jalur dan jalur monoasilgliserol (MAG). Gliserol jalur fosfat lebih umum dan hadir dalam berbagai jenis sel (Viecili et al., 2017).

4.3 Regulasi Trigliserida dalam Tubuh

Trigliserida berfungsi sebagai cadangan energi pada hewan. Mereka terutama disintesis di hati dan jaringan adiposa, melalui jalur yang menggunakan fosfatidik asam sebagai perantara, dengan gliserol 3-fosfat (yang menyediakan gliserol) dan FA sebagai substrat. Gliserol 3-fosfat bereaksi dengan asil-KoA molekul dari FA, membentuk asam fosfatidat, yang menghasilkan DAG setelah defosforilasi. Setelah DAG terbentuk, asil-KoA lainnya molekul bereaksi dengan DAG, membentuk TG. TG hadir di hampir semua sel organisme dalam

bentuk lipid tetesan, yang ditutupi dengan lapisan tunggal fosfolipid dan spesifik protein (seperti protein yang berhubungan dengan diferensiasi adiposa - ADRP) yang mengatur pembentukan, pertumbuhan, dan pembubarannya. Karena bermacam-macam fungsi TG dalam organisme, organisme yang lebih tinggi menunjukkan berbagai sintesis jalur dan mekanisme regulasi mereka. Ada lipid yang berbeda dalam sel individu, dan diyakini bahwa sintesisnya melibatkan jalur biologis yang berbeda (Viecili et al., 2017).

4.4 Pengaruh Omega-3 dalam Menurunkan Triglisierida

Peningkatan triglisierida adalah penanda risiko penyakit kardiovaskular (CVD), dengan perkiraan 30% populasi dewasa AS terpengaruh. Asam lemak omega-3 eicosapentaenoic acid (EPA) dan docosahexaenoic acid (DHA) mengurangi konsentrasi triglisierida bila diberikan pada dosis yang lebih tinggi (>3 g/hari digabungkan). Namun, dosis yang lebih rendah (\approx 1 g EPA+DHA/hari) direkomendasikan untuk pengurangan risiko CVD berdasarkan bukti dari uji coba pencegahan sekunder yang besar, yang menunjukkan bahwa asupan ini dapat mengurangi mortalitas kardiovaskular sebesar 20-30% tanpa penurunan triglisierida yang signifikan. Oleh karena itu, aksi kardioprotektif asam lemak omega-3 (n-3) diduga terjadi melalui berbagai manfaat, seperti efek antiaritmia dan antiinflamasi sekunder akibat perubahan sifat membran sel yang memengaruhi sel. pensinyalan dan ekspresi gen. Manfaat ini juga dapat terwujud dalam peningkatan fungsi endotel vaskular ketika asam lemak omega-3 diberikan secara akut atau kronis (Skulas-Ray et al., 2011).

Meskipun penurunan triglisierida yang signifikan dicapai dengan dosis farmakologis asam lemak omega-3 yang lebih tinggi, menetapkan asupan yang direkomendasikan untuk mengurangi risiko CVD pada orang dengan hipertriglisieridemia sedang menjadi rumit. Hipertriglisieridemia sedang sering berdampingan dengan kolesterol LDL tinggi (hiperlipidemia gabungan), dan dosis farmakologis asam lemak omega-3 dapat meningkatkan kolesterol LDL ketika pengurangan besar triglisierida tercapai. Karena kurangnya data morbiditas dan mortalitas dengan asam lemak omega-3 dosis tinggi, pedoman saat ini hanya merekomendasikan dosis yang lebih tinggi bagi mereka yang memiliki peningkatan substansial dalam triglisierida (>500 mg/dL), bukan untuk meminimalkan risiko CVD umum (Skulas-Ray et al., 2011).

Hipertriglisieridemia (triglisierida >150 mg/dL) memengaruhi \sim 25% populasi Amerika Serikat (AS) dan dikaitkan dengan peningkatan risiko kardiovaskular. Hipertriglisieridemia berat (\geq 500 mg/dL) juga merupakan faktor risiko pankreatitis. Tiga formulasi resep asam lemak omega-3 (OM3FA) disetujui di AS untuk pengobatan orang dewasa dengan hipertriglisieridemia berat:

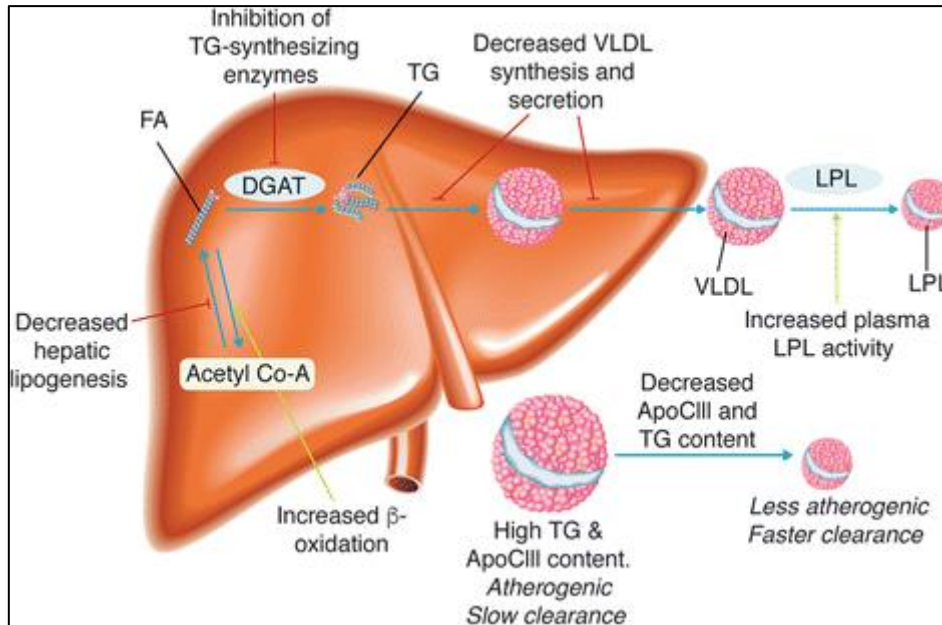
1. OM3FA etil ester (OM3EE), campuran etil ester OM3FA, terutama asam eicosapentaenoic (EPA) dan docosahexaenoic asam (DHA) (Lovaza®, Omtryg™, dan obat generik);
2. icosapent ethyl (IPE), EPA ethyl esters (Vascepa®); dan
3. asam karboksilat omega-3 (OM3CA), campuran OM3FA dalam bentuk asam lemak bebas, terutama EPA, DHA, dan asam docosapentaenoic (Epanova®).

Pada dosis yang disetujui, semua formulasi secara substansial mengurangi kadar trigliserida dan lipoprotein densitas sangat rendah. Formulasi yang mengandung DHA juga dapat meningkatkan kolesterol lipoprotein densitas rendah. Namun, hal ini tidak disertai dengan peningkatan kolesterol non-high-density lipoprotein, yang dianggap memberikan indikasi risiko kardiovaskular yang lebih baik pada populasi pasien ini. Mekanisme aksi OM3FA yang diusulkan termasuk penghambatan diasilgliserol asiltransferase, peningkatan aktivitas lipoprotein lipase plasma, penurunan lipogenesis hati, dan peningkatan oksidasi β hati. Ketersediaan hayati OM3CA (area di bawah kurva konsentrasi-waktu plasma dari nol hingga konsentrasi terukur terakhir) hingga 4 kali lipat lebih besar daripada etil ester OM3FA, dan tidak seperti etil ester, penyerapan OM3CA tidak bergantung pada hidrolisis lipase pankreas. Ketiga formulasi dapat ditoleransi dengan baik (efek samping yang paling umum adalah gastrointestinal) dan menunjukkan kurangnya interaksi obat-obat dengan obat penurun lipid lainnya, seperti statin dan fibrat. OM3FA tampaknya menjadi pilihan pengobatan yang efektif untuk pasien dengan hipertrigliseridemia berat (Backes et al., 2016).

Meskipun kemampuan menurunkan TG dari resep OM3FA sudah mapan, mekanisme aksi penurunan TG yang tepat tidak sepenuhnya dipahami. Hasil dari studi praklinis dan klinis menunjukkan bahwa OM3FA menurunkan konsentrasi TG serum dengan mengurangi sintesis TG, mengurangi penggabungan TG ke dalam VLDL, mengurangi sekresi TG, dan meningkatkan pembersihan TG dari partikel VLDL. Telah diusulkan bahwa OM3FA mengerahkan efek penurun TG ini melalui sejumlah mekanisme:

- [1] OM3FA dianggap menurunkan lipogenesis hati dengan menekan ekspresi protein pengikat elemen pengatur sterol-1c. Hal ini, pada gilirannya, menyebabkan penurunan ekspresi enzim yang mensintesis kolesterol, asam lemak, dan TG.
- [2] Mereka dianggap meningkatkan β -oksidasi asam lemak, menghasilkan pengurangan substrat yang tersedia yang diperlukan untuk sintesis TG dan VLDL.
- [3] Mereka dianggap menghambat enzim kunci yang terlibat dalam sintesis TG hati, seperti fosfatase asam fosfatidat dan diasilgliserol asiltransferase.
- [4] Akhirnya, mereka telah terbukti meningkatkan ekspresi LPL, komponen kunci dari jalur biosintetik TRL, yang menyebabkan peningkatan pembuangan TG dari sirkulasi VLDL dan partikel kilomikron (Backes et al., 2016).

Komponen utama formulasi resep OM3FA, EPA dan DHA, keduanya telah terbukti mengurangi TG. Namun, mereka diketahui memiliki efek yang berbeda pada LDL-C dan HDL-C. Dalam meta-analisis yang membandingkan efek DHA dan EPA, dalam studi perbandingan langsung, DHA dikaitkan dengan penurunan TG yang lebih besar dan peningkatan LDL-C yang lebih besar daripada EPA. DHA juga meningkatkan HDL-C dibandingkan dengan plasebo, sedangkan EPA tidak. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menjelaskan mekanisme dan pentingnya perbedaan ini (Backes et al., 2016).



Gambar 10: Mekanisme Omega-3 Menurunkan Trigliserida (Backes et al., 2016)

OM3CA juga telah terbukti mengurangi kadar apolipoprotein CIII (ApoCIII). ApoCIII dianggap berkontribusi pada perkembangan aterosklerosis dan CVD melalui sejumlah mekanisme, termasuk aktivasi dan peningkatan jalur pro-inflamasi. Ini juga menghambat penyerapan TRL yang dimediasi reseptor dan sisa-sisanya, memperlambat tingkat pembersihannya, dan mendorong pembentukan partikel LDL padat kecil dari VLDL. Selain itu, ApoCIII adalah kontributor utama hipertrigliseridemia, terutama karena aksi penghambatannya pada LPL. LPL menghidrolisis TRL plasma, menghasilkan asam lemak bebas, sisa kilomikron, dan lipoprotein densitas menengah (IDL). Beberapa partikel IDL juga dapat mengalami hidrolisis lebih lanjut yang dimediasi LPL untuk menghasilkan LDL. Telah dihipotesiskan bahwa perbedaan efek DHA dan EPA pada profil lipid mungkin disebabkan oleh efek pembedanya pada sintesis ApoCIII. DHA dianggap mengurangi sintesis ApoCIII dengan mengatur sejumlah faktor transkripsi hepatis, seperti hepatic nuclear factor-4-alpha dan forkhead box-O transcription factor O1. Oleh karena itu, DHA meningkatkan hidrolisis VLDL, menghasilkan konversi yang lebih besar menjadi LDL, dan pembentukan partikel LDL yang lebih besar dan lebih apung. Namun, efek ini tidak pasti dan memerlukan penyelidikan tambahan (Backes et al., 2016).

Selain efek penurunan TG mereka, OM3FA dianggap bertindak pada faktor risiko kardiometabolik tambahan, dan telah terbukti secara signifikan mengurangi sejumlah penanda inflamasi yang terkait dengan aterosklerosis dan CVD. Studi klinis telah menunjukkan bahwa OM3CA dan IPE menurunkan kadar lipoprotein terkait fosfolipase A2 (Lp-PLA2) versus plasebo, dan IPE telah terbukti menurunkan protein C-reaktif sensitivitas tinggi. Studi pra-klinis dan klinis juga menemukan bahwa EPA dan DHA menunjukkan efek antiaritmia dan antioksidan, meningkatkan fungsi endotel, dan mempromosikan profil subfraksi lipoprotein yang kurang aterogenik bila diberikan sebagai tambahan terapi statin. Mereka juga telah terbukti menurunkan biomarker aktivitas trombosit dibandingkan dengan plasebo, terlepas dari penggunaan terapi aspirin dan statin secara bersamaan, dan diyakini bahwa mereka menurunkan agregasi trombosit. Namun, DHA dianggap menunjukkan efek anti-agregasi yang lebih kuat daripada EPA. Selain itu, DHA telah terbukti menurunkan

tekanan darah dan detak jantung, dan tampaknya memiliki efek perlindungan terhadap penurunan kognitif. Penelitian lain telah menunjukkan hubungan terbalik antara ketebalan media intima karotis dan penggunaan OM3FA, menunjukkan bahwa OM3FA dapat melindungi terhadap aterosklerosis karotis, dengan data menunjukkan penurunan inflamasi plak dan peningkatan stabilitas plak. Meskipun mekanisme kardioprotektif yang diusulkan ini, hingga saat ini, efek penurunan TG yang dimediasi OM3FA pada hasil kardiovaskular dan kejadian pankreatitis belum ditentukan dalam uji klinis skala besar (Backes et al., 2016).

Meskipun sebagian besar penelitian tentang potensi terapeutik OM3FA berfokus pada EPA dan DHA, penelitian baru juga mulai menjelaskan mekanisme DPA. Tingkat DPA secara independen terkait dengan penurunan risiko infark miokard dan penyakit jantung koroner, dan tingkat DPA yang rendah juga telah terbukti berhubungan dengan plak kaya lipid dan penyakit arteri perifer. Penelitian telah menunjukkan bahwa dosis EPA, DHA, dan DPA secara dependen menghambat agregasi trombosit. Namun, DPA terbukti menjadi penghambat trombosit yang lebih kuat daripada EPA dan DHA. Seperti DHA dan EPA, DPA juga terbukti mengurangi ekspresi gen inflamasi (Backes et al., 2016).

Karena mekanisme aksi penurun TG OM3FA rantai panjang berbeda dari obat penurun lipid lainnya, seperti statin, mereka berpotensi memberikan manfaat komplementer pada profil lipid bila diberikan dalam kombinasi. Hal ini dikuatkan oleh fakta bahwa tingkat penurunan TG yang dicapai dengan OM3FA memberikan penurunan bertahap pada tingkat TG ketika ditambahkan ke terapi statin (Backes et al., 2016).

5. LDL

5.1 Definisi LDL

Low Density Lipoprotein (LDL) merupakan senyawa lipoprotein berat jenis rendah. Lipoprotein ini disusun oleh inti berupa 1500 molekul kolesterol yang dibungkus oleh lapisan fosfolipid dan molekul kolesterol tidak teresterifikasi. Bagian hidrofilik molekul terletak di sebelah luar, sehingga memungkinkan LDL larut dalam darah atau cairan ekstraseluler. Protein berukuran besar yang disebut apoprotein B-100 mengenal dan mengikat reseptor LDL yang mempunyai peranan penting dalam pengaturan metabolisme kolesterol. Protein utama pembentuk LDL adalah Apo B (apolipoprotein-B). Kandungan lemak jenuh tinggi membuat LDL mengambang di dalam darah. LDL dapat menyebabkan penempelan kolesterol di dinding pembuluh darah.

LDL merupakan senyawa lipoprotein berat jenis rendah (Heslet, 1996). LDL mempunyai densitas yaitu 1.019-1.063 g/ml (Striyer, 1995). LDL mempunyai diameter antara 20 – 25 mikron (Murray dkk, 2003). Lipoprotein ini disusun oleh inti berupa 1500 molekul kolesterol yang dibungkus oleh lapisan fosfolipid dan molekul kolesterol tidak teresterifikasi (**Gambar 10**). Bagian hidrofilik molekul terletak di sebelah luar, sehingga memungkinkan LDL larut dalam darah atau cairan ekstraseluler. Protein berukuran besar yang disebut apoprotein B-100 mengenal dan mengikat reseptor LDL yang mempunyai peranan penting dalam pengaturan metabolisme kolesterol. Protein utama pembentuk LDL adalah Apo B (apolipoprotein-B). Kandungan lemak jenuh tinggi membuat LDL mengambang di dalam darah. LDL dapat menyebabkan penempelan kolesterol di dinding pembuluh darah (Brown dan Goldstein, 1994).

LDL kaya akan kolesterol. Partikel ini mengandung 10 % trigliserida, 40 % kolesterol dan ester kolesterol, 30 % fosfolipid dan 20 % protein (Murray dkk, 2003). LDL membawa lemak dan mengandung kolesterol yang sangat tinggi, dibuat dari lemak endogenus di hati. Kira-kira 50% LDL dimetabolisme oleh jaringan perifer, dan 50% sisanya diambil hepar (Hanafi, 2007). LDL merupakan kolesterol jahat karena memiliki sifat aterogenik (mudah melekat pada dinding sebelah dalam pembuluh darah dan mengurangi pembentukan reseptor LDL). Hal ini akan menyebabkan terjadinya kenaikan kadar kolesterol-LDL. Kelebihan kolesterol dalam pembuluh darah akan dikembalikan oleh HDL ke hati dan mengeluarkannya bersama empedu (Heslet, 1996).

5.2 Fungsi LDL

LDL berfungsi membawa kolesterol dan fosfolipid ke berbagai jaringan untuk sintesis membran sel (Murray dkk, 2003). LDL ini diperlukan tubuh untuk mengangkut kolesterol dari hati ke seluruh jaringan tubuh. LDL berinteraksi dengan reseptor pada membran sel membentuk kompleks LDL-reseptor. Kompleks LDL-reseptor masuk ke dalam sel melalui proses yang khas, yaitu dengan pengangkutan aktif atau dengan endositosis (Heslet, 1996). Kolesterol yang berasal dari LDL akan dimanfaatkan oleh jaringan. Bisa dipakai untuk

membuat atau menyusun membran, mensintesis steroid hormon dan apabila berlebihan dapat menyebabkan penyakit aterosklerosis (Hanafi, 2007).

Reseptor spesifik untuk LDL yang berperan penting dalam pengaturan metabolisme kolesterol, mengambil dan mendegradasi LDL untuk diubah menjadi kolesterol, sehingga secara efektif dapat menurunkan kadar LDL serum. Namun, respon ini tergantung pada jumlah reseptor LDL dan kebutuhan terhadap kolesterol. Terjadinya penurunan jumlah reseptor dan penurunan laju penghilangan IDL dalam sirkulasi darah mengakibatkan konsentrasi LDL plasma meningkat, sehingga akan mempercepat proses aterosklerosis (Jialal dan Revaraj, 1996).

LDL mempunyai densitas 1.019 – 1.063, diameter 9-15 nm dan mengandung cholesteryl esters, apo B-100. Fungsi LDL adalah untuk membawa trigliserida dan endogen dari hati ke jaringan. LDL mengandung paling banyak kolesterol dari semua lipoprotein, dan merupakan pengirim kolesterol utama dalam darah, sel hati memproduksi kolesterol dalam tubuh, kemudian disebarkan oleh sistem tubuh LDL, kolesterol dalam darah ke jaringan-jaringan tubuh. (Soeharto, 2004).

5.3 Nilai LDL

Kandungan LDL normal kurang dari 130 mg%. Kalau kandungan LDL 130-155 mg% berarti seseorang dianggap berisiko sedang, sedangkan kadar lebih dari 160 mg% berarti berisiko tinggi. Kadar lipoprotein, terutama kolesterol LDL, meningkat sejalan dengan bertambahnya usia. Normalnya, pria memiliki kadar yang lebih tinggi, tetapi setelah menopause kadar pada wanita lebih tinggi (LIPI, 2009).

Kolesterol LDL pada manusia berbeda dengan kolesterol LDL pada beberapa hewan. Kolesterol manusia lebih tinggi dibandingkan hewan. Hal ini disebabkan pada manusia hanya sebagian kecil kolesterol yang diubah menjadi asam empedu. Sedangkan pada hewan sebagian kolesterolnya diubah menjadi asam empedu (Grundy, 1991).

Faktor lain yang menyebabkan tingginya kadar lemak tertentu (misalnya VLDL dan LDL) diantaranya adalah diet, antropometrik, kebiasaan merokok, genetik, ras, seks, penyakit. Diet berupa kalori total perhari, jumlah kalori dari lemak dan kolesterol. Antropometrik berupa ratio berat (obesitas) – tinggi badan. Seks berhubungan dengan kadar estrogen (endogen atau eksogen). Penyakit seperti diabetes mellitus, hipotiroidea, uremia, sindroma nefrotik (Kamaluddin, 1993).

5.4 Hubungan LDL dengan Kesehatan

LDL kolestrol merupakan lipoprotein berkepadatan rendah yang dapat menembus tunica intima serta mempunyai sifat melekat pada dinding pembuluh darah yang dapat menyebabkan timbulnya benjolan-benjolan yang berisikan LDL kolestrol (Tanno,dkk,2010).

LDL berukuran kecil sehingga mudah masuk ke pembuluh darah, terutama jika dinding tersebut rusak karna ada beberapa faktor resiko, seperti usia merokok, hipertensi atau faktor keturunan. LDL yang menumpuk membentuk plak lemak sepanjang pembuluh darah bagian dalam, akan menyumbat pembuluh darah sehingga membuat lumennya semakin sempit, keadaan seperti ini sering disebut ateroklorosis, karna darah akan sulit mengalir melalui pembuluh darah sempit sehingga meningkatkan resiko penyakit jantung. (Fikri 2009).

5.5 Pemeriksaan LDL

Metode pemeriksaan LDL Kolestrol, dapat dibagi menjadi dua yaitu indirek dan direk sebagai berikut:

1. Metode Indirek (Secara Tidak Langsung)

Metode Formula Fridewald

$$\text{LDL kolestrol} = \text{Kolestrol Total} - (\text{Trigliserida}/5) - \text{HDL}$$

Validasi suatu formula oleh fridewald dkk telah menghasilkan penggunaan suatu nilai LDL-Kolestrol yang telah dihitung. Prosedur ini konsentrasi total, trigliserida dan HDL-Kolestrol terlebih dahulu diukur dan kemudian konsentrasi LDL-Kolestrol dihitung. Formula tersebut tergantung kepada asumsi bahwa VLDL-C terdapat dalam konsentrasi yang sama dengan seperlima konsentrasi trigliserida. Kadar total kolestrol, HDL dan trigliserida dalam darah dapat diketahui dengan tes laboratorium setelah pasien puasa sekurang-kurangnya 10 jam dan sebaiknya 12 jam. Kadar total kolestrol, HDL dan trigliserida umumnya diukur secara fotometri, sedangkan metode yang digunakan untuk total kolestrol adalah CHOD-PAP, HDL menggunakan metode presipitasi dan trigliserida metodenya GPO-PAP, adapun LDL ditentukan secara tidak langsung yakni destinasi memakai rumus yang disusun oleh Fridewald, Levy dan Fredrickson. (Soeharto, 2004).

Pemeriksaan LDL dengan berkembangnya waktu diperkenalkan suatu metode baru dalam menentukan kadar LDL kolestrol yaitu metode direk (presipitasi), yang dikembangkan dari pemeriksaan LDL indirek (fridewald). Kelamahan cara indirek (fridewald) yaitu, bila kilomikron meninggi, kesalahan menghitung menjadi besar. Pemeriksaan laboratorium rumus fridewald tidak dapat digunakan bila kadar trigliserida >400 mg/dl. Metode formula fridewald banyak digunakan, dimana kolestrol trigliserida dan HDL Kolestrol diukur, kemudian LDL Kolestrol dihitung dengan menggunakan rumus fridewald. (Murat, dkk, 2008).

2. Metode Direk (Secara Langsung)

Metode presipitasi langsung dengan cara mempresipitasikan LDL-Kolesterol dengan polyvinyl sulfat atau heparin pada PH rendah, kadar LDL-Kolesterol dihitung sebagai selisih dari total kolesterol dan kadar yang terdapat pada supernatant. Pada penetapan kadar LDL-Kolesterol, digunakan metode preisppitasi atau pengendapan. Prinsip metode ini adalah LDL diendapkan dan setelah disentrifugasi HDL dan VLDL ada di supernatant. LDL dapat dihitung dari perbedaan kolesterol supernatant dan serum total. Metode presipitasi jauh lebih tidak terpengaruh oleh peningkatan kadar trigliserida bila dibandingkan dengan perhitungan fridewald, metode presipitasi tetap dapat melakukan pemeriksaan walaupun kadar trigliserida tinggi. Metode presipitasi juga dapat langsung memeriksa kadar LDL Kolesterol, tanpa memerlukan memeriksa kolesterol, trigliserida dan HDL kolesterol. Metode presipitasi menguntungkan bagi permintaan LDL Kolesterol secara tunggal. (Sun, dkk, 2005)

Salah satu kelebihan metode presipitasi dibandingkan perhitungan fridewald adalah kemampuannya untuk memeriksa LDL kolesterol dalam specimen non puasa, karena kilomikron dapat di eliminasi oleh reagen. Harus dicatat bahwa semua perbandingan metode pemeriksaan LDL Kolesterol saat ini masih menggunakan specimen puasa. (Putra, 2012)

5.6 Pengaruh Omega-3 dalam Menurunkan LDL

Asupan harian 3 minggu 3 g EPA dan DHA, konsentrat minyak ikan (FOC) (41% EPA dan 23% DHA) dan minyak zaitun diuji pada 49 subjek normolipidemic (Rambjor et al., 1996). FOC dan EPA menghasilkan penurunan yang signifikan pada level TG dan VLDL-C ($P < 0,01$) dan peningkatan level LDL-C ($P < 0,05$). Suplementasi DHA tidak mempengaruhi kadar TG, VLDL, LDL, atau HDL. Sepuluh pria normo- dan 10 dislipidemik diberi suplemen selama 12 minggu dengan 1,14 g DHA dan 1,56 g EPA (Schmidt et al., 2012). Analisis ekspresi gen mengungkapkan beberapa kemungkinan jalur molekuler dimana EPA dan DHA menurunkan TG dan meningkatkan HDL-C.

Omega-3 PUFA secara signifikan menghasilkan penurunan VLDL-C yang signifikan dan sekresi VLDL apoB hati dibandingkan dengan plasebo . Omega-3 PUFA juga dilaporkan mengurangi konsentrasi apoB-100 postprandial sebesar 24%. Pengurangan sekresi apoB-100 hati yang merupakan apolipoprotein dari VLDL dapat menghasilkan penurunan produksi VLDL yang signifikan (Yanai et al., 2018).

DHA meningkatkan LDL 7,23 mg/dL (95% CI, 3,98 - 10,5), sedangkan EPA menurunkan LDL secara tidak signifikan [29]. Peningkatan LDL-C diamati pada 71% kelompok yang hanya menggunakan DHA, tetapi tidak pada penelitian yang hanya menggunakan EPA. DHA mengurangi lebih banyak VLDL daripada EPA. Oleh karena itu, DHA meningkatkan lebih banyak LDL yang merupakan produk VLDL terhidrolisis TG dibandingkan dengan EPA. Selanjutnya, ukuran partikel LDL yang ditinggikan oleh DHA besar, dan LDL berukuran besar mungkin tidak menyebabkan aterosklerosis (Yanai et al., 2018).

Significant increases in LDL particle sizes and significant decreases in blood lipid, lipoprotein and apolipoprotein concentrations were observed with Omega-3 compared with Control. Omega-3 may improve blood lipid profile and increase LDL particle size, resulting in an anti-atherogenic profile (Masuda et al., 2020).

Menurut Habib et al. (2020), kolesterol lipoprotein densitas tinggi yaitu kolesterol baik meningkat dan kolesterol lipoprotein densitas rendah menurun pada pasien diabetes setelah suplementasi dengan asam lemak omega-3 dibandingkan dengan nilai awal mereka. Sekali lagi, setelah 12 minggu, lipoprotein densitas tinggi lebih tinggi dan kolesterol lipoprotein densitas rendah lebih rendah pada pasien diabetes setelah suplementasi dengan asam lemak omega-3 dibandingkan dengan kelompok kontrol. Setelah menganalisis hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa asam lemak omega-3 dapat meningkatkan HDL dan menurunkan kadar LDL pada pasien diabetes dapat membantu meminimalkan komplikasi diabetes mellitus tipe-2.

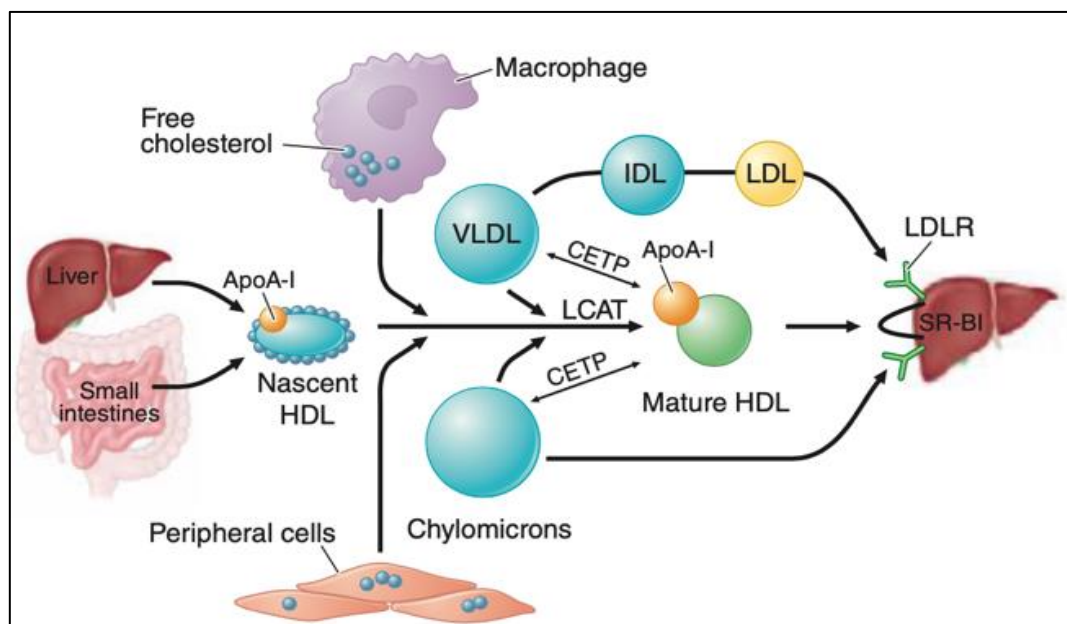
6. HDL

6.1 Profil HDL

HDL (High Density Lipoprotein) merupakan kelompok partikel heterogen yang memiliki perbedaan dalam hal kepadatan, ukuran, mobilitas elektroforesis, dan kandungan apolipoprotein. Apolipoprotein A-I (ApoA-I) dan apolipoprotein A-II (ApoA-II) merupakan apolipoprotein utama dalam HDL. ApoA-I dan ApoA-II diperlukan untuk biosintesis HDL normal. ApoA-I disintesis di usus dan hati, membentuk sekitar 70% protein HDL, dan terdapat pada hampir semua partikel HDL. ApoA-II disintesis hanya di hati, membentuk sekitar 20% protein HDL, dan terdapat pada sekitar dua pertiga partikel HDL pada manusia.¹⁶

6.2 Proses Reverse Cholesterol Transport

Reverse Cholesterol Transport (RCT) umumnya dianggap sebagai efek antiaterogenik sentral dari HDL. RCT adalah mekanisme tubuh untuk membuang kelebihan kolesterol dari jaringan perifer dan mengirimkan kolesterol ke hati dan akan didistribusikan ke jaringan lain (Gambar 2.1).^{45,46} Semua sel berinti didalam tubuh dapat mensintesis kolesterol, tetapi hanya hepatosit dan enterosit yang dapat secara efektif mengeluarkan kolesterol dari tubuh, baik ke dalam empedu atau lumen usus. Pada awalnya, ApoA-I merupakan partikel HDL yang baru disintesis oleh usus dan hati. ApoA-I yang baru disekresikan, dengan cepat akan memperoleh fosfolipid dan kolesterol tidak teresterifikasi dari tempat sintesisnya yaitu usus atau hati melalui *efflux* yang didorong oleh *ATP Binding Cassette Subfamily A Member 1 (ABCA1)*.⁴²



Gambar 11: Metabolisme dan Reverse Cholesterol Transfer

Proses ini menghasilkan pembentukan partikel HDL diskoid, yang kemudian merekrut kolesterol tak teresterifikasi tambahan dari sel atau lipoprotein yang bersirkulasi atau kolesterol bebas yang diperoleh dari makrofag dan sel perifer lainnya. Di dalam partikel HDL, kolesterol diesterifikasi oleh lesitin-kolesterol asiltransferase (LCAT), suatu enzim yang terkait dengan HDL yang menyebabkan HDL menjadi matang.^{42,45} Kolesterol HDL dapat diambil secara selektif oleh hati melalui *scavenger receptor class BI* (SR-BI). Sebagai alternatif, ester kolesterol HDL dapat ditransfer oleh *cholesteryl ester transfer protein* (CETP) dari HDL ke VLDL dan kilomikron, yang kemudian dapat diambil oleh hati.⁴²

6.3 Pengaruh Omega-3 dalam Menurunkan HDL

Asam lemak Omega-3 telah dipelajari secara ekstensif untuk pencegahan primer dan sekunder kesehatan kardiovaskular, tetapi kemampuannya untuk memodulasi fungsi HDL masih belum jelas. Penelitian sebelumnya oleh Cartolano et al. (2022), yang menyelidiki peran omega-3, kaya eicosapentaenoic (EPA) dan docosahexaenoic (DHA), pada fungsi HDL. Untuk itu, 147 orang dengan risiko kardiovaskular tinggi diacak dalam omega-3 (masing-masing 1 g minyak ikan - 370 mg EPA dan 230 mg DHA, 3 kali per hari total EPA+DHA = 1.800 mg) atau omega-6 kelompok (masing-masing 1 g minyak bunga matahari - 760 mg asam linoleat, 3 kali sehari; total asam linoleat = 2.280 mg). Sampel darah puasa dikumpulkan pada waktu awal dan setelah 8 minggu masa tindak lanjut, dan profil lipid dan metabolisme glukosa dievaluasi dari plasma. Dari HDL, profil asam lemak, apolipoprotein (Apo AI, CII dan CIII), paraoxonase-1 (PON1), cholesteryl ester transfer protein (CETP), subfraksi dan aktivitas antioksidan diselidiki. Omega-3 meningkatkan HDL besar (HDL = 28,7%) dan mengurangi HDL kecil (HDL₁₀ = -10,6%) dan asam lemak non-esterifikasi dalam level HDL (NEFAs-HDL) (-16,2%). Penurunan aktivitas CETP yang signifikan diamati pada kelompok ω -3 ($\Delta \omega$ -6 = 3,60 pmol/ul/jam dan $\Delta \omega$ -3 = -1,99 pmol/ul/jam; p = 0,044). Kapasitas antioksidan yang diperkirakan dengan analisis Lag time tidak berubah setelah intervensi ω -3. Perubahan PON1 dan Apo AI berbanding terbalik dikaitkan dengan peningkatan penggabungan EPA (AOR = 0,446; IC = 0,200–0,994) dan DHA (AOR = 0,351; IC = 0,150–0,821) dalam HDL, masing-masing. Profil kardioprotektif yang diperoleh dengan analisis asam lemak gabungan terkait dengan penurunan Apo CIII (r = -0,638; p = 0,002) dan CETP (r = -0,341; p = 0,012) dan peningkatan Apo CII (r = 0,448; p = 0,042) dan PON1 (r = 0,388; p = 0,003). Sebagai kesimpulan, omega-3 efektif dalam mengurangi risiko kardiovaskular yang terkait dengan fungsi HDL dengan peningkatan ukuran dan perubahan komposisi lipid, antioksidan, dan enzimnya.

Partikel *high-density lipoprotein* (HDL) mungkin merupakan lipoprotein yang paling heterogen dan multifungsi pada manusia. Selain lebih dari 110 lipid yang berbeda dan 70 protein dalam strukturnya, HDL membawa enzim sebagai paraoxonase (PON) dan fosfolipase A2 terkait dengan lipoprotein (Lp-PLA2). Komposisinya yang kompleks mencetak HDL sebagai ciri eksklusif yang mampu meningkatkan kesehatan jantung. Saat ini, transpor kolesterol balik—fungsi HDL yang paling banyak dipelajari—membagi skenario penelitian dengan fungsi penting tambahan, seperti stabilitas endotel, efek antioksidan, peran antitrombotik, dan aksi antiinflamasi (Cartolano et al., 2022).

Secara klasik, kolesterol dalam HDL telah dikaitkan dengan perlindungan kardiovaskular dan mengurangi kejadian jantung koroner dan kematian, namun, efek HDL tampaknya sangat

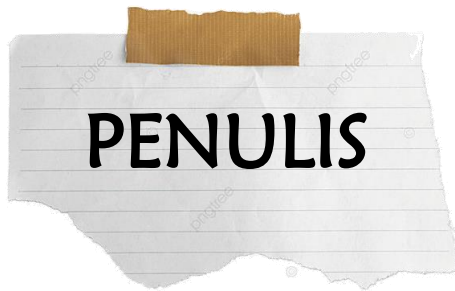
dipengaruhi oleh perancu. Dalam studi EPIC-Norfolk, tindakan perlindungan dikaitkan dengan HDL menghilang setelah memasukkan Apo B dan trigliserida dalam model regresi. Pada tahun 2017, kontroversi seputar manfaat kardiovaskular dari HDL tumbuh ketika dua studi kohort penting termasuk populasi Denmark (>350.000) menunjukkan peningkatan kematian pada individu dengan tingkat HDL-C rendah dan sangat tinggi. Berdasarkan hal tersebut, HDL-C yang sangat tinggi berkontribusi pada semua penyebab kematian pada pria (74 mg/dL) dan wanita (93 mg/dL). Selain itu, komponen lain dalam HDL seperti apolipoprotein (Apo AI, Apo CII dan Apo CIII), paraoxonase (PON1) dan cholesteryl ester transfer protein (CETP) memengaruhi struktur, ukuran, dan kemungkinan fungsinya (Cartolano et al., 2022).

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Samawi RI, Smaism MF. Association of the lipoprotein lipase and Apolipoprotein C-II gene polymorphisms with risk of dyslipidemia in smokers and non-smokers male. *Indian Heart J.* 2022 Jan-Feb;74(1):45-50. doi: 10.1016/j.ihj.2021.12.005. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34921821; PMCID: PMC8891001.
- Aman AM, Soewondo P, Soelistijo SA, Arsana PM, Wismandari, Zufry H, Rosandi R. *Pedoman Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia 2019*. PB Perkeni – Perkumpulan Endokrinologi Indonesia; 2019.
- Backes, J., Anzalone, D., Hilleman, D. *et al.* The clinical relevance of omega-3 fatty acids in the management of hypertriglyceridemia. *Lipids Health Dis* 15, 118 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0286-4>.
- Cartolano FC, Dias GD, Miyamoto S, Damasceno NRT. Omega-3 Fatty Acids Improve Functionality of High-Density Lipoprotein in Individuals With High Cardiovascular Risk: A Randomized, Parallel, Controlled and Double-Blind Clinical Trial. *Front Nutr.* 2022;8:767535. Published 2022 Feb 23. doi:10.3389/fnut.2021.767535
- Cholewski M, Tomczykowa M, Tomczyk M. A Comprehensive Review of Chemistry, Sources and Bioavailability of Omega-3 Fatty Acids. *Nutrients.* 2018;10(11):1662. Published 2018 Nov 4. doi:10.3390/nu10111662.
- Dib I, Khalil A, Chouaib R, El-Makhour Y, Noureddine H. Apolipoprotein C-III and cardiovascular diseases: when genetics meet molecular pathologies. *Mol Biol Rep.* 2021;48(1):875-886. doi:10.1007/s11033-020-06071-5.
- Djuricic, I.; Calder, P.C. Beneficial Outcomes of Omega-6 and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Human Health: An Update for 2021. *Nutrients* 2021, 13, 2421. <https://doi.org/10.3390/nu13072421>.
- Dominiczak MH, Caslake MJ. Apolipoproteins: Metabolic role and clinical biochemistry applications. *Ann Clin Biochem.* 2011;48(6):498–515.
- Fan L, You Y, Fan Y, Shen C, Xue Y. Association Between ApoA1 Gene Polymorphisms and Antipsychotic Drug-Induced Dyslipidemia in Schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;17:1289-1297. Published 2021 Apr 30. doi:10.2147/NDT.S305200.
- Feingold KR, Grunfeld C. Introduction to Lipids and Lipoproteins. *Endotext* [Internet]. 2000;(1):1–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26247089>.
- Freitas RDS, Campos MM. Protective Effects of Omega-3 Fatty Acids in Cancer-Related Complications. *Nutrients.* 2019; 11(5):945. <https://doi.org/10.3390/nu11050945>.
- G. Perdomo, D.H. Kim, T. Zhang, S. Qu, E.A. Thomas, F.G.S. Toledo, S. Slusher, Y. Fan, D E. Kelley, H.H. Dong. A role of apolipoprotein D in triglyceride metabolism. *J. Lipid Res.*, 51 (2010), pp. 1298-1311, [10.1194/jlr.M001206](https://doi.org/10.1194/jlr.M001206).
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: A Report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127(1):2013–4.

- Gu Q I, Han Y, Lan Y m, Li Y, Kou W, Zhou Y s, et al. Association between polymorphisms in the APOB gene and hyperlipidemia in the Chinese Yugur population. 2017;50:1–8.
- Habib, T. B., Akhter, Q. S., Yeasmin, N., Imam, H., Chowdhury, F. U. H., Hossain, M. Z., Mirdha, M. S., Islam, M. K., Rabbani, S. B., & Alam, M. M. (2020). Potential effects of omega-3 fatty acids on high density lipoprotein cholesterol and low density lipoprotein cholesterol in middle aged patients with diabetes mellitus. *Journal of Dhaka Medical College*, 27(2), 190–194. <https://doi.org/10.3329/jdmc.v27i2.45832>
- Hajar R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Heart Views*. 2017;18(3):109-114. doi:10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_106_17.
- Kromhout, Daan et al. “Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: do they really work?” *European heart journal* 33 4 (2012): 436-43 .
- Leslie MA, Cohen DJA, Liddle DM, Robinson LE, Ma DWL. A review of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on blood triacylglycerol levels in normolipidemic and borderline hyperlipidemic individuals. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2015;14(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12944-015-0049-7>.
- Lin CF, Chang YH, Chien SC, Lin YH, Yeh HY. *Epidemiology of Dyslipidemia in the Asia Pacific Region. International Journal of Gerontology*. 2018;12(1):2-6.
- Linton MRF, Yancey PG, Davies SS, et al. The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. [Updated 2019 Jan 3]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000-.
- Lorensia A, Wahyudi M, Yudianto A. Efek Minyak Ikan pada Asma. 2018. STIKes Majapahit Mojokerto.
- Lorensia A. Peran Omega-3 untuk Smoking Cessation. 2021. Direktorat Penerbitan dan Publikasi Ilmiah Universitas Surabaya.
- Ma’rufi R, Rosita L. Hubungan Dislipidemia Dan Kejadian Penyakit Jantung Koroner. *J Kedokt dan Kesehat Indones*. 2014;6(1):47–53.
- Marais AD. Apolipoprotein E and Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2021 May 10;23(7):34. doi: 10.1007/s11883-021-00933-4. PMID: 33970359.
- Masuda D, Miyata Y, Matsui S, Yamashita S. Omega-3 fatty acid ethyl esters improve low-density lipoprotein subclasses without increasing low-density lipoprotein-cholesterol levels: A phase 4, randomized study. *Atherosclerosis*. 2020 Jan;292:163-170. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.014. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31809985.
- Mendoza-Torres E, Sanandrés NSP, Camacho JLV, Sánchez XM, Pérez CDLE, Prieto LLV, et al. Distribution of polymorphism rs693 of apob gene in a sample of colombian caribbeans. *Colomb Med*. 2019;50(3):153–62.
- Morita SY. Metabolism and Modification of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins Involved in Dyslipidemia and Atherosclerosis. *Biol Pharm Bull*. 2016;39(1):1-24. doi: 10.1248/bpb.b15-00716. PMID: 26725424.
- Niu C, Luo Z, Yu L, Yang Y, Chen Y, Luo X, et al. Associations of the APOB rs693 and rs17240441 polymorphisms with plasma APOB and lipid levels: A meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):1–20.
- Pappan N, Rehman A. Dyslipidemia. [Updated 2022 Jul 11]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.

- Perdomo G, Henry Dong H. Apolipoprotein D in lipid metabolism and its functional implication in atherosclerosis and aging. *Aging (Albany NY)*. 2009 Jan;1(1):17-27. doi: 10.18632/aging.100004. PMID: 19946382; PMCID: PMC2784685.
- Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Oct;18(10):689-700. doi: 10.1038/s41569-021-00541-4. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33833450.
- Rambjor GS, Walen AI, Windsor SL, Harris WS. Eicosapentaenoic acid is primarily responsible for hypotriglyceridemic effect of fish oil in humans. *Lipids*. 1996;31(Suppl):S45-49. doi: 10.1007/BF02637050.
- Ramkumar S, Raghunath A, Raghunath S. Statin therapy: Review of safety and potential side effects. *Acta Cardiol Sin*. 2016;32(6):631-9.
- Sanchez P, Chetty G, Sarkar P. Not the typical winter cough. *BMJ Case Rep*. 2009;2009:bcr09.2008.0970. doi: 10.1136/bcr.09.2008.0970. Epub 2009 Feb 2. PMID: 21686532; PMCID: PMC3027967.
- Schmidt S, Willers J, Stahl F, Mutz KO, Scheper T, Hahn A, Schuchardt JP. Regulation of lipid metabolism-related gene expression in whole blood cells of normo- and dyslipidemic men after fish oil supplementation. *Lipids Health Dis*. 2012;11:172. doi: 10.1186/1476-511X-11-172.
- Schönfeld P, Wojtczak L. Short- and medium-chain fatty acids in energy metabolism: the cellular perspective. *J Lipid Res*. 2016;57(6):943-954. doi:10.1194/jlr.R067629
- Skulas-Ray AC, Kris-Etherton PM, Harris WS, Vanden Heuvel JP, Wagner PR, West SG. Dose-response effects of omega-3 fatty acids on triglycerides, inflammation, and endothelial function in healthy persons with moderate hypertriglyceridemia. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(2):243-252. doi:10.3945/ajcn.110.003871.
- Skulas-Ray AC, Wilson PWF, Harris WS, Brinton EA, Kris-Etherton PM, Richter CK, et al. Omega-3 Fatty Acids for the Management of Hypertriglyceridemia: A Science Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(12):E673-91
- Sugasini D, Yalagala PCR, Subbaiah PV. Efficient Enrichment of Retinal DHA with Dietary Lysophosphatidylcholine-DHA: Potential Application for Retinopathies [published correction appears in *Nutrients*. 2021 Jun 24;13(7):]. *Nutrients*. 2020;12(10):3114. Published 2020 Oct 12. doi:10.3390/nu12103114.
- Swanson D, Block R, Mousa SA. Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. *Adv Nutr*. 2012;3(1):1-7. doi:10.3945/an.111.000893.
- Viecili PRN, da Silva B, Hirsch GE, Porto FG, Parisi MM, Castanho AR, et al. Triglycerides Revisited to the Serial. Vol. 80, *Advances in Clinical Chemistry*. 2017. 1-44 p.
- Yanai H, Masui Y, Katsuyama H, et al. An Improvement of Cardiovascular Risk Factors by Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids. *J Clin Med Res*. 2018;10(4):281-289. doi:10.14740/jocmr3362w.



Apt,I Nyoman Yoga Diputra S.Farm.

Lulus S1 dan Program Studi Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Surabaya (UBAYA) tahun 2019 kemudian melanjutkan S2 di Program Magister Ilmu Farmasi minat Farmasi Klinis di Fakultas Farmasi UBAYA tahun 2019. Saat ini adalah Apoteker Penanggung Jawab di Apotek Mitra Sehat Surabaya dan Apoteker Pendamping di Apotek Podojodo Surabaya. Pernah mengajar sebagai dosen sementara di STIKES HARAPAN BANGSA Jawa Timur mengajar mata kuliah Undang-Undang dan Sediaan Sitostatika.

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. Cinthya Farah Septinellya,S.Farm.

Lulus S1 dari Fakultas Farmasi Universitas Surabaya (UBAYA) tahun 2014 dan melanjutkan Program Studi Apoteker ditempat yang sama dan lulus pada tahun 2015. Saat ini melanjutkan studi Magister Ilmu Farmasi minat Farmasi Klinis di Program Studi Farmasi Klinis Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, dan pada saat ini berkerja sebagai Apoteker di Rumah Sakit Siti Khodijah Muhammadiyah Cabang Sepanjang, Sidoarjo.

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.