



**OMEGA-3**

dan

Penyakit

Kardiovaskular

Linda Wahyuni Wongkar  
Amelia Lorensia

**OMEGA-3**  
*dan*  
**PENYAKIT**  
**KARDIOVASKULAR**

Linda Wahyuni Wongkar  
Amelia Lorensia

# KATA PENGANTAR

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

Berdasarkan *World Health Organization* (WHO) 2018, penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian nomor satu di Indonesia dengan presentase 35% pada tahun 2016. Aterosklerosis, adalah penyebab utama penyakit jantung dan stroke, dan penyebab utama sekitar 50% dari semua kematian. Studi epidemiologis telah mengungkapkan beberapa faktor risiko lingkungan dan genetik penting yang terkait dengan aterosklerosis. dan trombosis Terapi omega-3 merupakan pilihan terapi yang kini dikembangkan secara luas, termasuk untuk metabolisme lipid. Terdapat beberapa cara untuk melakukan penilaian faktor risiko. Yang paling umum digunakan ialah memakai skor risiko Framingham (Framingham Risk Score) dan di negara Eropa digunakan *Systematic Coronary Risk Estimation* (SCORE). Buku ini menjelaskan secara lengkap peran omega3 dalam pengobatan dan pencegahan penyakit kardiovaskular.

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 GAMBAR .....  | iii |
| <br>   |     |
| 1. PENDAHULUAN .....   | 1   |
| 1.1 Latar Belakang .....   | 1   |
| 1.2 Epidemiologi Penyakit Kardiovaskular .....                     | 9   |
| <br>   |     |
| 2. PENDAHULUAN .....   | 10  |
| 2.1 Definisi Penyakit Kardiovaskular .....                         | 10  |
| 2.2 Etiologi Penyakit Kardiovaskular .....                         | 12  |
| 2.3 Patofisiologi Penyakit Kardiovaskular .....                    | 13  |
| 2.4 Faktor Risiko Penyakit Kardiovaskular .....                    | 14  |
| 2.5 Gejala Umum Penyakit Kardiovaskular .....                      | 14  |
| <br>   |     |
| 3. PFRAMINGHAM RISK SCORE (FRS) .....                              | 15  |
| <br>   |     |
| 4. OMEGA-3 .....   | 19  |
| <br>   |     |
| 5. PERAN OMEGA-3 UNTUK TERAPI PENYAKIT KARDIOVASKULAR ....         | 27  |
| <br>   |     |
| 6. PERAN OMEGA-3 UNTUK PENCEGAHAN PENYAKIT<br>KARDIOVASKULAR ..... | 36  |
| <br>   |     |
| DAFTAR PUSTAKA .....   | 43  |
| <br>   |     |
| PENULIS .....  | 46  |



# DAFTAR GAMBAR

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| Gambar 1. | Metabolisme Omega-3 dan Omega-6 terhadap Inflamasi .....   | 20 |
| Gambar 2. | Sumber Omega-3 .....   | 22 |
| Gambar 3. | Efek Omega-3 pada Kardiovaskular .....   | 23 |
| Gambar 4. | Komposisi Omega-3 .....  | 24 |
| Gambar 5. | Konsumsi Omega-3 .....   | 25 |
| Gambar 6. | Efek Fisiologis Omega-3 yang Dapat Mempengaruhi Risiko CVD .....   | 28 |
| Gambar 7. | Efek Dosis-Respon Konsumsi n-3 PUFA terhadap Trigliserida Plasma<br>Puasa pada RCT .....   | 29 |
|           | Efek berlawanan asam lemak omega-6 dan omega-3 pada kaskade asam arakidonat<br>yang dapat memengaruhi fungsi vaskular, inflamasi, agregasi<br>platelet, dan ambang batas aritmia ..... | 28 |
| Gambar 7. | Mekanisme Kardioproteksi dari Omega-3 .....  | 31 |
| Gambar 8. | Efek anti inflamasi PUFA omega-3 melalui keseimbangan mediator ...   | 33 |
| Gambar 9. | Metabolit EPA, 18-HEPE, dari makrofag jantung yang kaya akan<br>PUFA omega-3 mencegah remodeling jantung di bawah tekanan yang<br>berlebihan .....                                     | 36 |



# 1. PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Pada era yang *modern*, terjadi perubahan pola konsumsi masyarakat yang berdampak pada meningkatnya prevalensi penyakit kardiovaskular dan tingginya biaya pengobatan akibat penyakit kardiovaskular yang terus mengalami peningkatan (Joseph et al., 2017). Berdasarkan *World Health Organization* (WHO) 2018, penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian nomor satu di Indonesia dengan presentase 35% pada tahun 2016 (WHO, 2018). Sindrom metabolik adalah kelompok abnormalitas metabolik pada seorang individu yang dihubungkan dengan risiko yang meningkat dari penyakit kardiovaskular. Prevalensi sindrom metabolik meningkat dengan cepat setiap tahunnya. Data epidemiologi menyebutkan prevalensi sindrom metabolik dunia adalah 20-25% (Soleha & Bimandama, 2016).

*Aterosklerosis*, adalah penyebab utama penyakit jantung dan stroke, dan penyebab utama sekitar 50% dari semua kematian. Studi epidemiologis telah mengungkapkan beberapa faktor risiko lingkungan dan genetik penting yang terkait dengan aterosklerosis. dan trombosis (Low et al., 2016).

*Penyakit kardiovaskular* adalah salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia. Sejumlah studi berbasis populasi dari negara-negara berpenghasilan rendah menunjukkan bahwa karakteristik sosio-demografis dikaitkan dengan penyakit kardiovaskular, dengan bertambahnya usia, jenis kelamin perempuan dan pendidikan yang lebih rendah secara konsisten dikaitkan dengan prevalensi penyakit kardiovaskular yang lebih tinggi (Ruan et al., 2018).

Pencegahan primer penyakit kardiovaskular telah dilakukan pada identifikasi faktor risiko dan pengobatan tanpa upaya untuk mengidentifikasi penyakit kardiovaskular dini. Tes skrining yang digunakan efektif dalam mengungkap penyakit kardiovaskular dini sehingga pengobatan yang ditargetkan bisa efektif dalam mengurangi kejadian kejadian kardiovaskular

pada individu yang rentan. Dokumentasi sensitivitas dan spesifisitas pendekatan ini membutuhkan studi longitudinal (Cohn et al., 2003; Adams et al., 2018).

**Penelitian terdahulu terkait deteksi dini penyakit kardiovaskular antara lain:**

- a) **Total area plak (*total plaque area/TPA*).** Pada penelitian oleh Adams et al., Pengukuran ketebalan TPA dan plak menggunakan ultrasound adalah metode skrining yang murah dan sederhana, dan disarankan untuk semua orang yang berusia di atas 35 tahun. (Adams et al., 2018). Selain itu, sonografi dan peralatan ultrasound yang berbeda pada awal dan tindak lanjut mewakili kelemahan metodologis, yang mungkin mempengaruhi presisi dan reproduktifitas pengukuran TPA. Hal ini dapat menghasilkan estimasi yang tidak tepat tentang hubungan sebenarnya antara faktor risiko dan TPA. Fakta bahwa plak adalah struktur yang lebih besar dan peningkatan laju perkembangan TPA berdasarkan usia dapat membuat plak lebih kuat terhadap variabilitas pengukuran semacam ini (Herder et al., 2012).
- b) ***Naive Bayes Classifier*.** Metode ini membutuhkan waktu komputasi yang singkat dan mencapai kinerja yang baik, namun *naive Bayes* membutuhkan jumlah *record* yang sangat banyak untuk mendapatkan hasil yang baik. Pengklasifikasi *naive Bayes*, atau pengklasifikasi *Bayes* sederhana, terdiri dari dua komponen utama, yaitu, set pelatihan tupel dan label kelas yang terkait. Hasil tes darah dan urin dari database laboratorium klinis digunakan sebagai dataset pelatihan, sedangkan label kelas ditentukan berdasarkan hasil sesi wawancara. Pengklasifikasi *Bayesian* naif lebih akurat daripada pengklasifikasi lain. Jenis data medis lain yang diperoleh dari elektrokardiografi (EKG), ekokardiografi, atau angiografi koroner dikenal sebagai bukti diagnosis kardiovaskular. Penambangan sinyal dan data gambar masih merupakan area penelitian terbuka (Miranda et al., 2016).
- c) **Transmisi EKG, dapat mengidentifikasi pasien dengan ACS, terutama STEMI.** Transmisi dini sinyal EKG adalah metode yang baik untuk pencegahan kematian mendadak pada gagal jantung. Namun dalam pelaksanaannya membutuhkan pelatihan tambahan untuk semua staf darurat dan meningkatkan kesadaran tentang bagaimana dan mengapa keputusan untuk mengirim (atau tidak mengirim) sinyal EKG ke pusat referensi dapat membantu menyelamatkan nyawa (Rosiek & Leksowski, 2016).

Peningkatan resiko penyakit kardiovaskular pada pasien dengan obesitas sebagian besar disebabkan oleh dislipidemia. Lebih dari 50% pasien dengan obesitas akan mengalami dislipidemia (Feingold & Grunfeld, 2013). Asupan makanan dapat menimbulkan respon yang bervariasi terhadap kadar lipid plasma antar individu yang disebabkan oleh adanya faktor genetic (Pollin & Quartuccio, 2013; Hannon et al., 2018). Salah satu gen penting dalam homeostasis lipid yaitu *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Alpha* (PPAR- $\alpha$ ). PPAR- $\alpha$  adalah salah satu faktor genetik penting karena memiliki fungsi sebagai pengatur utama metabolisme asam lemak, lipoprotein, dan keseimbangan energi (Azhar, 2010). Aktivasi PPAR- $\alpha$  dapat dilakukan oleh ligan alami dan sintetik. Aktivasi PPAR- $\alpha$  menggunakan ligan sintetik (fibrat) untuk meningkatkan HDL secara efisien masih terbatas (Han et al., 2017).

Polimorfisme yang dapat terjadi pada gen **PPAR- $\alpha$**  yaitu polimorfisme pada basis pertama kodon 162 yang menciptakan mutasi missense yang mengubah leusin menjadi valin (L162V) dan memiliki konsekuensi fungsional pada aktivitas reseptor (Tai et al., 2005). Satu

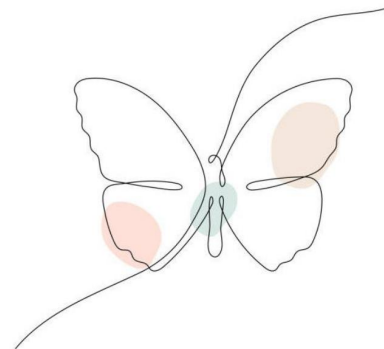
## 1.2 Epidemiologi Penyakit Kardiovaskular

Penyakit kardiovaskular (CVD) tetap menjadi salah satu dari 2 penyebab utama kematian di Amerika Serikat sejak tahun 1975 dengan 633.842 kematian atau 1 dari setiap 4 kematian, penyakit jantung menempati penyebab utama kematian pada tahun 2015 diikuti oleh 595.930 kematian terkait kanker. CVD juga merupakan penyebab kematian nomor 1 secara global dengan perkiraan 17,7 juta kematian pada tahun 2015, menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO). Beban CVD semakin meluas karena dianggap sebagai penyakit yang paling mahal bahkan sebelum penyakit Alzheimer dan diabetes dengan biaya tidak langsung yang dihitung sebesar \$237 miliar dolar per tahun dan diproyeksikan meningkat menjadi \$368 miliar pada tahun 2035.

Meskipun tingkat yang disesuaikan dengan usia dan kematian akut dari MI telah menurun dari waktu ke waktu, mencerminkan kemajuan dalam diagnosis dan pengobatan selama beberapa dekade terakhir, risiko penyakit jantung tetap tinggi dengan risiko 50% yang dihitung pada usia 45 tahun pada umumnya. populasi. Insiden meningkat secara signifikan seiring bertambahnya usia dengan beberapa variasi antar jenis kelamin karena insiden lebih tinggi pada pria di usia yang lebih muda. Perbedaan kejadian menyempit secara progresif pada keadaan pasca-menopause.

Setidaknya tiga perempat kematian dunia akibat CVD terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Orang yang tinggal di negara berpenghasilan rendah dan menengah seringkali tidak mendapatkan manfaat dari program perawatan kesehatan primer untuk deteksi dini dan pengobatan orang dengan faktor risiko CVD. Orang-orang di negara berpenghasilan rendah dan menengah yang menderita CVD dan penyakit tidak menular lainnya kurang memiliki akses ke layanan perawatan kesehatan yang efektif dan adil yang sesuai dengan kebutuhan mereka. Akibatnya, bagi banyak orang di negara-negara ini, deteksi sering terlambat dalam perjalanan penyakit dan orang meninggal pada usia yang lebih muda akibat CVD dan penyakit tidak menular lainnya, seringkali pada tahun-tahun paling produktif mereka.

Orang termiskin di negara berpenghasilan rendah dan menengah paling terpengaruh. Di tingkat rumah tangga, muncul bukti bahwa CVD dan penyakit tidak menular lainnya berkontribusi terhadap kemiskinan karena pengeluaran kesehatan yang sangat besar dan pengeluaran pengeluaran yang tinggi. Pada tingkat ekonomi makro, CVD memberikan beban berat pada ekonomi negara berpenghasilan rendah dan menengah.





## 2. PENYAKIT KARDIOVASKULAR

- 2.1 Definisi Penyakit Kardiovaskular
- 2.2 Etiologi Penyakit Kardiovaskular
- 2.3 Patofisiologi Penyakit Kardiovaskular
- 2.4 Faktor Risiko Penyakit Kardiovaskular
- 2.5 Gejala Umum Penyakit Kardiovaskular

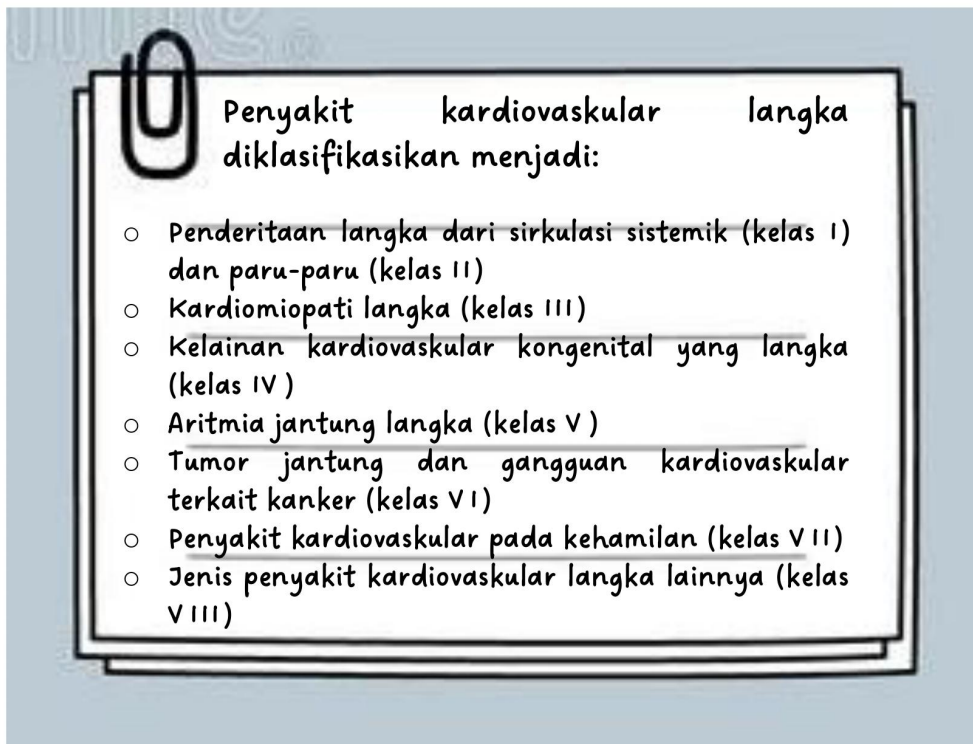
### 2.1 Definisi Penyakit Kardiovaskular

Sistem kardiovaskular terdiri dari jantung dan pembuluh darah. Ada beragam masalah yang mungkin timbul dalam sistem kardiovaskular, misalnya endokarditis, penyakit jantung reumatik, kelainan pada sistem konduksi, antara lain penyakit kardiovaskular (CVD) atau penyakit jantung mengacu pada 4 entitas berikut yang merupakan fokus artikel ini:

1. **Penyakit arteri koroner (CAD):**  
Kadang-kadang disebut sebagai Penyakit Jantung Koroner (PJK), hasil dari penurunan perfusi miokard yang menyebabkan angina, infark miokard (MI), dan/atau gagal jantung. Itu menyumbang sepertiga hingga setengah dari kasus CVD.
2. **Penyakit serebrovaskular (CVD):**  
Termasuk stroke dan transient ischemic attack (TIA)
3. **Penyakit arteri perifer (PAD):**  
Penyakit arteri terutama yang melibatkan anggota badan yang dapat menyebabkan klaudikasio
4. **Aterosklerosis aorta:** Termasuk aneurisma toraks dan perut

Penyakit kardiovaskular (CVD) adalah istilah kolektif yang menunjuk semua jenis penderitaan yang mempengaruhi sistem peredaran darah, termasuk jantung dan pembuluh darah, yang masing-masing menggantikan dan mengalirkan darah. Gangguan multifaktorial ini mencakup banyak penyakit bawaan dan didapat. CVD merupakan penyebab utama kematian tidak menular di Eropa (~50% dari semua kematian; ~30% dari semua kematian di seluruh dunia). Pada tahun 2008, sembilan juta orang meninggal karena penyakit tidak menular sebelum usia 60 tahun; sekitar delapan juta dari kematian dini ini terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah.

**Penyakit kardiovaskular** mencakup **aterosklerosis** dengan subtipe (koroner [CoAD], serebral [CeAD], dan penyakit arteri perifer [PAD]) dengan dua komplikasi utama, infark miokard dan stroke iskemik (lebih umum daripada stroke hemoragik), gagal jantung (HF), valvulopati jantung dan aritmia, penyakit jantung rematik (kerusakan miokardium dan katup jantung yang disebabkan oleh bakteri streptokokus), penyakit jantung bawaan, dan trombosis vena dalam dengan komplikasinya sendiri emboli paru.



Etiologi penyakit tertentu mengacu pada penyebab, serangkaian penyebab, atau cara penyebab suatu penyakit. CVD adalah **multicausal**, dengan faktor klinis (dyslipoproteinemia dan hipertensi) dan perilaku (sedentarity, overnutrition, merokok, dan kehidupan yang penuh tekanan). **Penyebab utama CVD adalah aterosklerosis.**

Diagnosis dari banyak penyakit, selain penilaian prognosis, difasilitasi oleh penggunaan penanda spesifik yang dapat berupa protein dan asam nukleat, seperti microRNAs pendek dan RNA pengkode nonprotein apriori panjang yang terlibat dalam pengaturan metabolisme, kontrol darah, sirkulasi, dan peradangan.

hipertensi, menghasilkan hipertrofi jantung, yang menjadi predisposisi gagal jantung melalui apoptosis. Meskipun pada manusia kerusakan jantung menghasilkan hilangnya sel secara permanen, karena jantung tidak dapat beregenerasi, perkembangan teknologi sel punca menunjukkan bahwa bantuan sudah dekat.

## 2.4 Faktor Risiko Penyakit Kardiovaskular

Faktor risiko perilaku yang paling penting dari penyakit jantung dan stroke adalah pola makan yang tidak sehat, kurangnya aktivitas fisik, penggunaan tembakau, dan penggunaan alkohol yang berbahaya. Efek dari faktor risiko perilaku dapat muncul pada individu sebagai peningkatan tekanan darah, peningkatan glukosa darah, peningkatan lipid darah, dan kelebihan berat badan dan obesitas. “Faktor risiko menengah” ini dapat diukur di fasilitas perawatan primer dan mengindikasikan peningkatan risiko serangan jantung, stroke, gagal jantung, dan komplikasi lainnya.

Penghentian penggunaan tembakau, pengurangan garam dalam makanan, makan lebih banyak buah dan sayuran, aktivitas fisik secara teratur, dan menghindari penggunaan alkohol yang berbahaya telah terbukti mengurangi risiko penyakit kardiovaskular. Kebijakan kesehatan yang menciptakan lingkungan yang kondusif untuk membuat pilihan yang sehat terjangkau dan tersedia sangat penting untuk memotivasi orang untuk mengadopsi dan mempertahankan perilaku sehat.

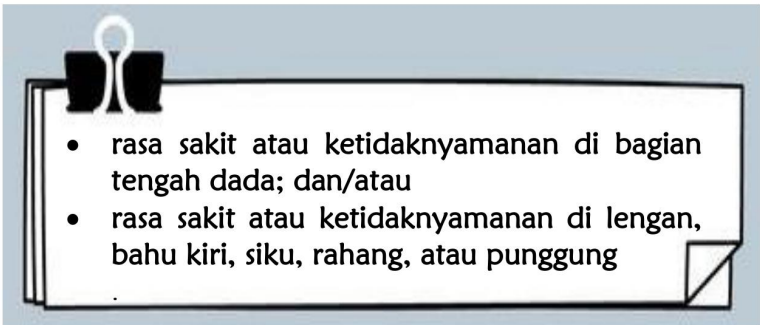
Ada juga sejumlah faktor penentu yang mendasari CVD. Ini adalah cerminan dari kekuatan utama yang mendorong perubahan sosial, ekonomi dan budaya – globalisasi, urbanisasi dan penuaan penduduk. Penentu CVD lainnya termasuk kemiskinan, stres dan faktor keturunan.

Selain itu, perawatan obat hipertensi, diabetes, dan lipid darah tinggi diperlukan untuk mengurangi risiko kardiovaskular dan mencegah serangan jantung dan stroke di antara orang dengan kondisi ini.

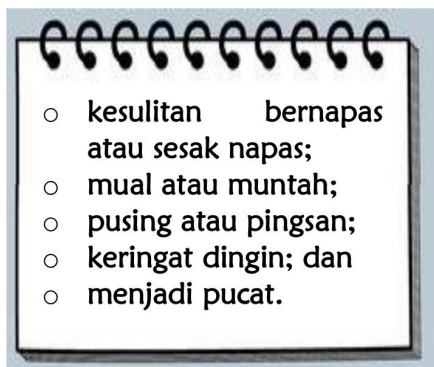
## 2.5 Gejala Umum Penyakit Kardiovaskular

### *Gejala serangan jantung dan stroke*

Seringkali, tidak ada gejala penyakit pembuluh darah yang mendasarinya. Serangan jantung atau stroke mungkin merupakan tanda pertama dari penyakit yang mendasarinya. Gejala serangan jantung meliputi:

- 
- rasa sakit atau ketidaknyamanan di bagian tengah dada; dan/atau
  - rasa sakit atau ketidaknyamanan di lengan, bahu kiri, siku, rahang, atau punggung

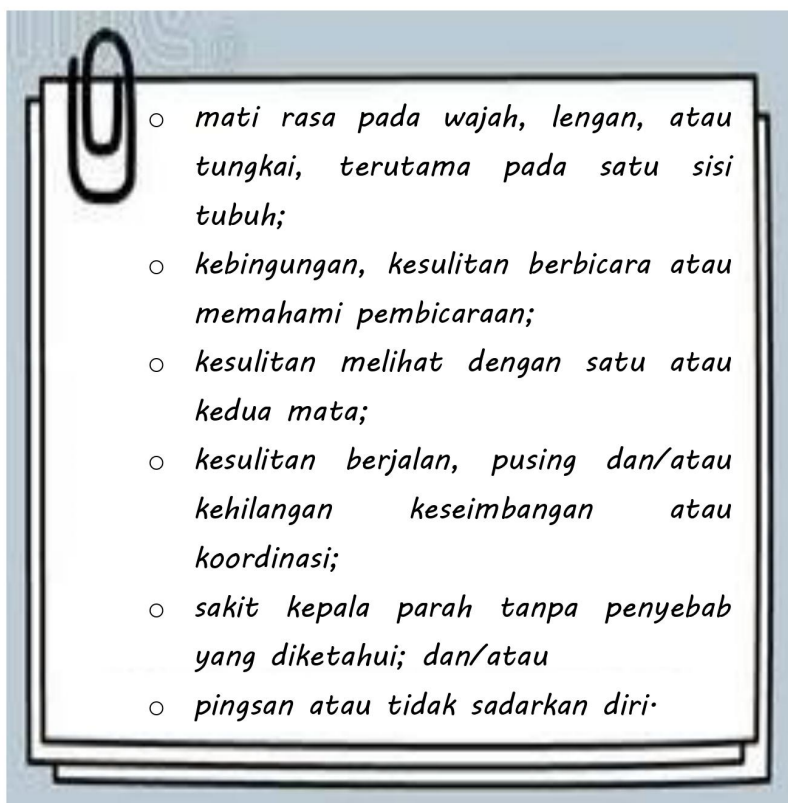
Selain itu, orang tersebut mungkin mengalami:

- 
- kesulitan bernapas atau sesak napas;
  - mual atau muntah;
  - pusing atau pingsan;
  - keringat dingin; dan
  - menjadi pucat.

Wanita lebih mungkin dibandingkan pria untuk mengalami sesak napas, mual, muntah, dan nyeri punggung atau rahang.

Gejala stroke yang paling umum adalah kelemahan mendadak pada wajah, lengan, atau tungkai, paling sering pada satu sisi tubuh.

Gejala lain termasuk serangan tiba-tiba:

- 
- mati rasa pada wajah, lengan, atau tungkai, terutama pada satu sisi tubuh;
  - kebingungan, kesulitan berbicara atau memahami pembicaraan;
  - kesulitan melihat dengan satu atau kedua mata;
  - kesulitan berjalan, pusing dan/atau kehilangan keseimbangan atau koordinasi;
  - sakit kepala parah tanpa penyebab yang diketahui; dan/atau
  - pingsan atau tidak sadarkan diri.



Orang yang mengalami gejala ini harus segera mencari perawatan medis.

### 3. FRAMINGHAM RISK SCORE (FRS)

**FRS** memperkirakan risiko 10 tahun manifestasi CVD klinis (CAD, Stroke, PVD, CHF, kematian jantung). Alat stratifikasi risiko untuk ESC adalah sistem SCORE yang memperkirakan risiko kematian CVD selama 10 tahun. Pasien dengan risiko kematian CVD 10 tahun  $\geq 5\%$  dianggap berisiko tinggi. Pedoman lipid mengenali risiko yang setara sebagai kategori berbeda yang memerlukan penanganan segera. Untuk pasien dengan ESC SCORE  $\geq 5\%$  uji coba gaya hidup selama 3 bulan adalah titik awal yang masuk akal. Jika setelah 3 bulan lipid tetap berada di atas target risiko sedang dan SCORE tetap  $\geq 5\%$  maka terapi intensif untuk mencapai target risiko tinggi dianjurkan.

Framingham Heart Study merekomendasikan Kalkulator Risiko CV Alat Pedoman Pencegahan 2018 untuk menghitung perkiraan risiko 10 tahun dan seumur hidup untuk penyakit kardiovaskular aterosklerotik (ASCVD). Kalkulator 2018 ini disediakan oleh *American Heart Association* dan *American College of Cardiology*. Kalkulator Risiko memungkinkan penyedia layanan kesehatan dan pasien untuk memperkirakan risiko 10 tahun dan seumur hidup untuk penyakit kardiovaskular aterosklerotik (ASCVD), yang didefinisikan sebagai kematian koroner atau infark miokard nonfatal, atau stroke fatal atau nonfatal, berdasarkan Persamaan Kohort yang Dikumpulkan dan karya dari Lloyd-Jones, et al., masing-masing. Informasi yang diperlukan untuk memperkirakan risiko ASCVD meliputi usia, jenis kelamin, ras, kolesterol total, kolesterol HDL, tekanan darah sistolik, penggunaan obat penurun tekanan darah, status diabetes, dan status merokok.



**Durasi tindak lanjut**

Maksimal 12 tahun, prediksi risiko 10 tahun

# FRAMINGHAM RISK SCORE (FRS)

## Estimation of 10-year Cardiovascular Disease (CVD) Risk

### Step 1<sup>1</sup>

In the "points" column enter the appropriate value according to the patient's age, HDL-C, total cholesterol, systolic blood pressure, and if they smoke or have diabetes. Calculate the total points.

| Risk Factor                           |          | Risk Points                |    |         |    | Points |
|---------------------------------------|----------|----------------------------|----|---------|----|--------|
|                                       |          | Men                        |    | Women   |    |        |
| <b>Age</b>                            |          |                            |    |         |    |        |
|                                       | 30-34    |                            | 0  |         | 0  |        |
|                                       | 35-39    |                            | 2  |         | 2  |        |
|                                       | 40-44    |                            | 5  |         | 4  |        |
|                                       | 45-49    |                            | 7  |         | 5  |        |
|                                       | 50-54    |                            | 8  |         | 7  |        |
|                                       | 55-59    |                            | 10 |         | 8  |        |
|                                       | 60-64    |                            | 11 |         | 9  |        |
|                                       | 65-69    |                            | 12 |         | 10 |        |
|                                       | 70-74    |                            | 14 |         | 11 |        |
|                                       | 75+      |                            | 15 |         | 12 |        |
| <b>HDL-C (mmol/L)</b>                 |          |                            |    |         |    |        |
|                                       | >1.6     |                            | -2 |         | -2 |        |
|                                       | 1.3-1.6  |                            | -1 |         | -1 |        |
|                                       | 1.2-1.29 |                            | 0  |         | 0  |        |
|                                       | 0.9-1.19 |                            | 1  |         | 1  |        |
|                                       | <0.9     |                            | 2  |         | 2  |        |
| <b>Total Cholesterol</b>              |          |                            |    |         |    |        |
|                                       | <4.1     |                            | 0  |         | 0  |        |
|                                       | 4.1-5.19 |                            | 1  |         | 1  |        |
|                                       | 5.2-6.19 |                            | 2  |         | 3  |        |
|                                       | 6.2-7.2  |                            | 3  |         | 4  |        |
|                                       | >7.2     |                            | 4  |         | 5  |        |
| <b>Systolic Blood Pressure (mmHg)</b> |          |                            |    |         |    |        |
|                                       | <120     | Not Treated                | 0  | Treated | 0  |        |
|                                       | 120-129  | Not Treated                | 2  | Treated | 2  |        |
|                                       | 130-139  | Not Treated                | 3  | Treated | 3  |        |
|                                       | 140-149  | Not Treated                | 4  | Treated | 5  |        |
|                                       | 150-159  | Not Treated                | 4  | Treated | 6  |        |
|                                       | 160+     | Not Treated                | 5  | Treated | 7  |        |
| <b>Smoker</b>                         | Yes      |                            | 4  |         | 3  |        |
|                                       | No       |                            | 0  |         | 0  |        |
| <b>Diabetes</b>                       | Yes      | statin-indicated condition |    |         |    |        |
|                                       | No       |                            | 0  |         | 0  |        |
| <b>Total Points</b>                   |          |                            |    |         |    |        |

<sup>1</sup> Adapted from: D'Agostino RB et al. (1). General cardiovascular risk profile for use in primary care. The Framingham Heart Study. *Circ* 2008;117:743-53.

<sup>2</sup> Adapted from: Genest J et al. (1). 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2009;25(10):567-579.

<sup>3</sup> Adapted from: Anderson T et al. (1). 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2013;29(2):151-167.

<sup>1</sup> apoB: apolipoprotein B stat, CVD: cardiovascular disease, FRS: Framingham Risk Score, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol.

<sup>2</sup> Statins indicated as initial therapy

<sup>3</sup> Consider LDL-C < 1.8 mmol/L for subjects with acute coronary syndrome (ACS) within past 3 months

### Step 2<sup>1</sup>

Using the total points from Step 1, determine the 10-year CVD risk\* (%).

| Total Points | 10-Year CVD Risk (%) <sup>*</sup> |       |
|--------------|-----------------------------------|-------|
|              | Men                               | Women |
| -3 or less   | <1                                | <1    |
| -2           | 1.1                               | <1    |
| -1           | 1.4                               | 1.0   |
| 0            | 1.6                               | 1.2   |
| 1            | 1.9                               | 1.5   |
| 2            | 2.3                               | 1.7   |
| 3            | 2.8                               | 2.0   |
| 4            | 3.3                               | 2.4   |
| 5            | 3.9                               | 2.8   |
| 6            | 4.7                               | 3.3   |
| 7            | 5.6                               | 3.9   |
| 8            | 6.7                               | 4.5   |
| 9            | 7.9                               | 5.3   |
| 10           | 9.4                               | 6.3   |
| 11           | 11.2                              | 7.3   |
| 12           | 13.3                              | 8.6   |
| 13           | 15.6                              | 10.0  |
| 14           | 18.4                              | 11.7  |
| 15           | 21.6                              | 13.7  |
| 16           | 25.3                              | 15.9  |
| 17           | 29.4                              | 18.51 |
| 18           | >30                               | 21.5  |
| 19           | >30                               | 24.8  |
| 20           | >30                               | 27.5  |
| 21+          | >30                               | >30   |

### Step 3<sup>1</sup>

Using the total points from Step 1, determine heart age (in years).

| Heart Age, y | Men | Women |
|--------------|-----|-------|
| <30          | <0  | <1    |
| 30           | 0   |       |
| 31           |     | 1     |
| 32           | 1   |       |
| 34           | 2   | 2     |
| 36           | 3   | 3     |
| 38           | 4   |       |
| 39           |     | 4     |
| 40           | 5   |       |
| 42           | 6   | 5     |
| 45           | 7   | 6     |
| 48           | 8   | 7     |
| 51           | 9   | 8     |
| 54           | 10  |       |
| 55           |     | 9     |
| 57           | 11  |       |
| 59           |     | 10    |
| 60           | 12  |       |
| 64           | 13  | 11    |
| 68           | 14  | 12    |
| 72           | 15  |       |
| 73           |     | 13    |
| 76           | 16  |       |
| 79           |     | 14    |
| >80          | ≥17 | 15+   |

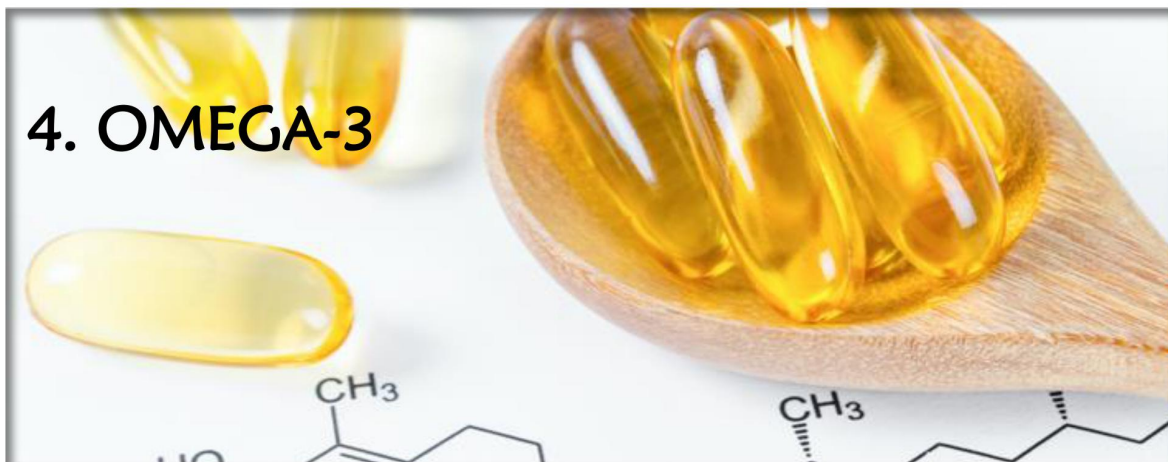
\* Double cardiovascular disease risk percentage for individuals between the ages of 30 and 50 without diabetes if the presence of a positive history of premature cardiovascular disease is present in a first-degree relative before 55 years of age for men and before 65 years of age for women. This is known as the modified Framingham Risk Score.<sup>2</sup>

### Step 4<sup>2,3</sup>

Using 10-year CVD risk from Step 2, determine if patient is Low, Moderate or High risk.<sup>†</sup> Indicate Lipid and/or Apo B targets

| Risk Level <sup>†</sup>                  | Initiate Treatment If:  | Primary Target (LDL-C)   | Alternate Target   |
|--|---|--|--|
| <b>High</b><br>FRS ≥20%                  | • Consider treatment in all<br>(Strong, High)   | • ≤2 mmol/L or ≥50% decrease<br>in LDL-C<br>(Strong, Moderate) | • Apo B ≤0.8 g/L or<br>• Non-HDL-C ≤2.6 mmol/L<br>(Strong, High)     |
| <b>Intermediate</b><br>FRS 10-19%        | • LDL-C ≥3.5 mmol/L<br>(Strong, Moderate)<br>• For LDL-C <3.5 mmol/L<br>consider if:<br>• Apo B ≥1.2 g/L<br>• OR Non-HDL-C ≥4.3 mmol/L<br>(Strong, Moderate)<br>• Men ≥50 and women ≥60 with<br>1 risk factor: low HDL-C, impaired<br>fasting glucose, high waist<br>circumference, smoker,<br>hypertension | • ≤2 mmol/L or ≥50% decrease<br>in LDL-C<br>(Strong, Moderate) | • Apo B ≤0.8 g/L or<br>• Non-HDL-C ≤2.6 mmol/L<br>(Strong, Moderate) |
| <b>Low</b><br>FRS <10%                   | • statins generally not indicated   | • statins generally not indicated                              | • statins generally<br>not indicated                                 |
| <b>Statin-indicated<br/>conditions**</b> | • Clinical atherosclerosis*<br>• Abdominal aortic aneurysm<br>• Diabetes mellitus<br>Age ≥ 40 years<br>15-Year duration for age ≥ 30<br>years (DM1) Microvascular<br>disease<br>• Chronic kidney disease<br>(age ≥ 50 years)<br>eGFR <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> or<br>ACR > 3 mg/mmol                   |  |  |

Lipid targets LDL-C: \_\_\_\_\_ or Apo B: \_\_\_\_\_

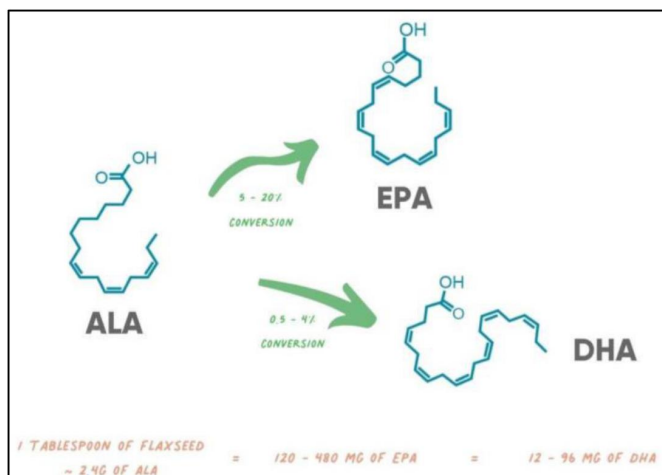


## 4. OMEGA-3

Hingga saat ini, memodifikasi profil lipid telah menjadi salah satu tujuan terpenting dalam kardiologi preventif. Hal tersebut dapat dicapai melalui terapi medis atau menambahkan sumber makanan yang bermanfaat ke dalam rejimen harian. Diantara sumber makanan yang menjanjikan, penggunaan omega-3 diketahui memiliki kepentingan yang cukup besar. Asam lemak omega-3 adalah asam lemak tak jenuh rantai panjang ganda yang mengandung 18 sampai 22 atom karbon dan ikatan rangkap dengan jumlah yang bervariasi dan yang pertama berada pada posisi n-3. **Omega-3 adalah asam lemak esensial dengan kandungan utama asam lemak omega-3 adalah asam *eicosapentaenoic* (EPA) dan *docosahexaenoic acid* (DHA).**

Asam lemak omega-3 dipasarkan sebagai suplemen makanan, dan digunakan pada nutrisi parenteral. Sediaan yang tersedia sangat bervariasi dalam kemurnian dan kandungan asam lemak omega-3, dinyatakan dalam bentuk asam *eicosapentaenoic* dan asam *docosahexaenoic*. Efek kesehatan yang menguntungkan dari asam lemak omega-3 telah dikaitkan dengan efeknya pada metabolisme lipid dan membran sel.

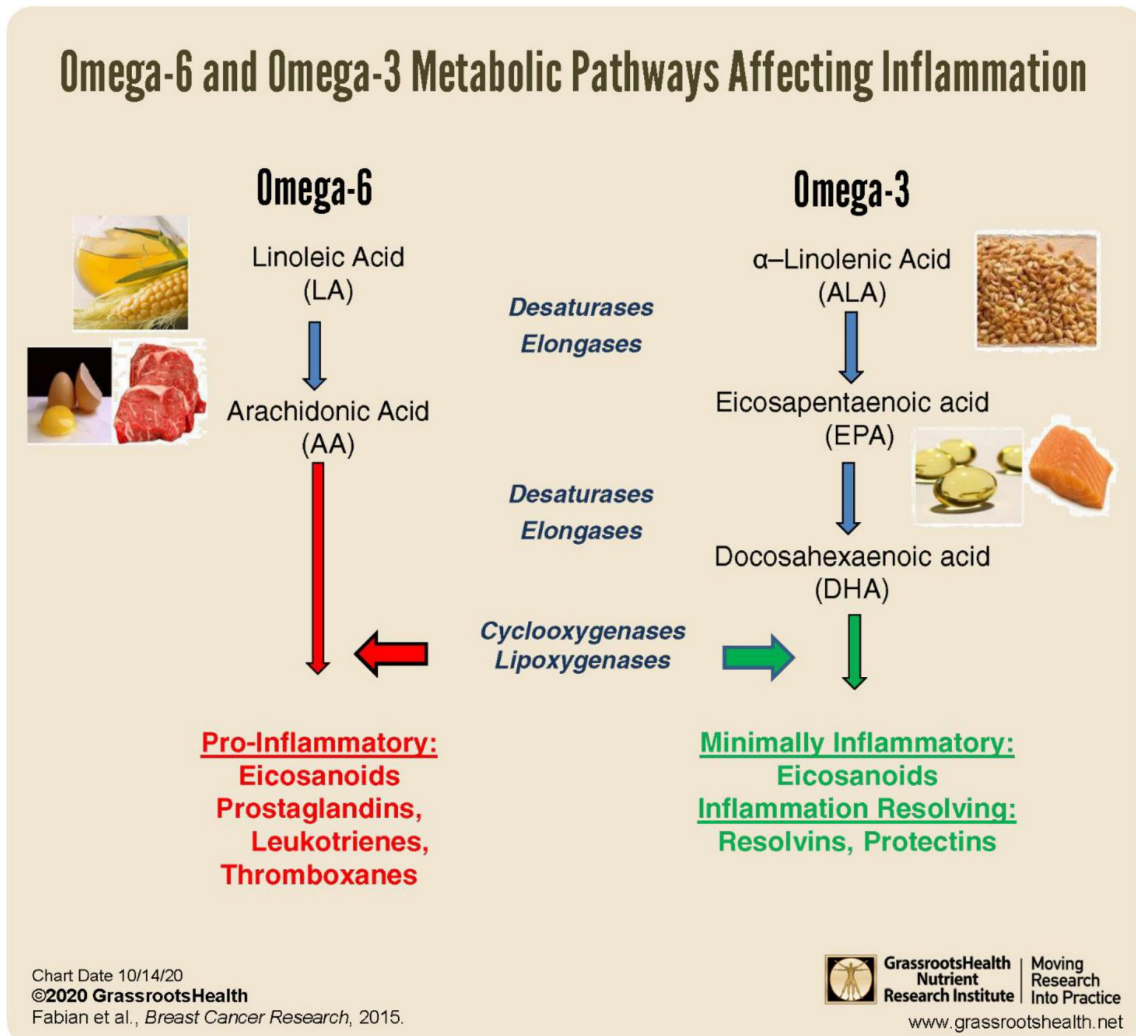
*American Heart Association* (AHA) menyatakan bahwa omega-3 memiliki manfaat terhadap pencegahan sekunder kejadian kardiovaskular pada pasien dengan penyakit jantung koroner (PJK). **AHA merekomendasikan bahwa pasien dengan penyakit jantung koroner harus mengkonsumsi total 1 g DHA dan EPA per hari, dan lebih disukai yang berasal dari ikan yang berminyak.**



Omega-3 sangat penting karena tidak disintesis oleh tubuh dan harus diperoleh melalui makanan atau suplementasi. Studi epidemiologi telah menyarankan efek menguntungkan dari omega-3 terhadap manfaat kardiovaskular seperti hiperlipidemia.



Hal tersebut menyebabkan suplemen minyak ikan diproduksi secara komersial untuk melengkapi rejimen asupan ikan yang rendah.



**Gambar 1. Metabolisme Omega-3 dan Omega-6 terhadap Inflamasi**

Penelitian lain menunjukkan bahwa **omega-3** memiliki efek yang menguntungkan untuk pencegahan sekunder *infark miokard* dengan menggunakan dosis 1 g/hari dengan sediaan yang mengandung 46% *eicosapentaenoic acid* dan 38% *docosahexaenoic acid* dan secara signifikan mengurangi risiko kematian mendadak yang disebabkan oleh aritmia jantung serta semua penyebab kematian pada pasien dengan penyakit jantung koroner yang diketahui.

Salah satu profil lipid yang penting untuk diamati setelah menggunakan omega-3 yaitu HDL. HDL memiliki peran yang penting sebagai ateroproteksi. **HDL secara independen**

dapat memprediksi CVD dan setiap penurunan HDL sebanyak 1 mg/dL dapat menyebabkan peningkatan risiko 3–4%. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggunaan omega-3 dapat meningkatkan nilai HDL.

Penggunaan omega-3 umumnya aman dan ditoleransi dengan baik. Penelitian meta analisa dengan 24,460 partisipan yang dilakukan Chang *et al.*, (2018) menunjukkan bahwa penggunaan omega-3 berhubungan dengan beberapa efek samping yang tidak serius seperti *dysgeusia (fishy taste)* dan abnormalitas pada kulit (eksim) dan gangguan gastrointestinal seperti sendawa.

## Sumber omega-3?

Omega-3 adalah asam lemak tak jenuh ganda (**PUFA**) dengan lebih dari satu ikatan rangkap karbon-karbon di tulang punggungnya. Mereka tak jenuh ganda karena rantai mereka terdiri dari beberapa ikatan rangkap. Salah satu cara penamaan asam lemak ditentukan oleh lokasi ikatan rangkap pertama, dihitung dari ekor, yaitu omega ( $\omega$ -) atau ujung-n. Jadi, dalam asam lemak omega-3, ikatan rangkap pertama adalah antara atom karbon ketiga dan keempat dari ujung ekor. Nutrisi penting ini harus diperkenalkan melalui diet. Dapat ditemukan pada ikan seperti **sarden, salmon, tuna, halibut, dan makanan laut lainnya seperti alga dan krill, dan pada trout danau, pada beberapa tumbuhan, dan minyak kacang**. PUFA ini, yang disimpan dalam fosfolipid membran, bertanggung jawab atas berbagai fungsi seluler termasuk pemeliharaan struktur membran sel, fluiditas, pensinyalan, dan interaksi sel-ke-sel.

**N-3 PUFA** dapat mengurangi peradangan dan dapat membantu menurunkan risiko penyakit kronis seperti penyakit jantung, kanker, dan radang sendi. Mereka juga mengatur tekanan darah, pembekuan darah, toleransi glukosa, dan perkembangan dan fungsi sistem saraf. Di antara omega-3, terdapat asam  $\alpha$ -linolenat (**ALA**), asam eicosapentaenoic (**EPA**), dan asam docosahexaenoic (**DHA**). Asam lemak omega-3 juga dinamai "**vitamin F**" dari "asam lemak".









**EPA** dan **DHA** ditemukan pada ikan air dingin, yang memiliki jumlah lemak tubuh lebih banyak, meskipun kandungan **EPA** dan **DHA**-nya bergantung pada beberapa variabel seperti iklim, lingkungan, dan pola makan ikan.



**ALA** ditemukan dalam biji rami, minyak canola (rapeseed), kedelai, biji labu, minyak biji perilla, kenari, dan minyak turunannya. Efek sehat sebagian besar berasal dari **EPA** dan **DHA**. **ALA** dari rami dan sumber vegetarian lainnya perlu diubah dalam tubuh menjadi **EPA** dan **DHA**.

Sumber laut penting lainnya dari n-3 PUFA termasuk kehidupan laut seperti krill, ganggang, mikroalga, dan krustasea. Minyak krill, khususnya krill Antartika, merupakan sumber yang kaya akan antioksidan, seperti karotenoid laut (misalnya astaxanthin dan fucoxanthin), vitamin A dan E, dan fosfolipid yang mengandung PUFA n-3 rantai panjang. Faktanya, sumber laut EPA dan DHA alternatif seperti spons, bakteri, jamur, tanaman, dan, khususnya, makroalga dan mikroalga autotrofik, saat ini sedang dieksplorasi untuk produksi omega-3 komersial skala besar karena keseimbangan optimalnya. antara asam lemak n-3 dan n-6. Secara khusus, alga coklat dan merah dicirikan oleh adanya EPA dan ALA serta rumput laut hijau, seperti *Ulva pertusa*, yang kaya akan asam hexadecatetraenoic, dan asam octadecatetraenoic, yang melimpah di *Laminaria* sp. . dan *Undaria pinnatifida*.



| Fatty acids 3 fish oil omega content in selected fish                               |          |  |
|---|----------|--|
| Foto  | Fish     | 3 fatty fish oil omega content [100 g portion] |
|  | Herring  | 2 040 mg                                       |
|  | Tuna     | 1 380 mg                                       |
|  | Salmon   | 750 mg   |
|  | Mackerel | 630 mg   |
|  | Eel      | 260 mg   |
|  | Carp     | 190 mg   |
|  | Halibut  | 140 mg   |
|  | Roach    | 140 mg   |

<https://www.quora.com/What-are-the-sources-of-rich-protein-and-omega-3-fatty-acid-besides-supplements>

Gambar 2. Sumber Omega-3

## 5. PERAN OMEGA-3 UNTUK TERAPI PENYAKIT KARDIOVASKULAR

*Asam lemak omega-3* telah terbukti secara signifikan mengurangi risiko kematian mendadak yang disebabkan oleh aritmia jantung dan semua penyebab kematian pada pasien dengan penyakit jantung koroner yang diketahui. Asam lemak omega-3 juga digunakan untuk mengobati hiperlipidemia dan hipertensi.

Tidak ada interaksi obat yang signifikan dengan asam lemak omega-3.

*The American Heart Association* merekomendasikan **konsumsi dua porsi ikan per minggu** untuk orang yang tidak memiliki riwayat penyakit jantung koroner dan **setidaknya satu porsi ikan setiap hari** bagi mereka yang diketahui memiliki **penyakit jantung koroner**. Sekitar 1 g/hari asam eicosapentaenoic ditambah asam docosahexaenoic direkomendasikan untuk perlindungan kardio. Dosis asam lemak omega-3 yang lebih tinggi diperlukan untuk mengurangi kadar trigliserida yang tinggi (2-4 g/hari). Penurunan sederhana dalam tekanan darah terjadi dengan dosis asam lemak omega-3 yang jauh lebih tinggi (Jain et al., 2015).

Peningkatan EPA dan DHA memiliki sedikit atau tidak berpengaruh pada kematian dan kejadian kardiovaskular (bukti kepastian tinggi) dan mungkin membuat sedikit atau tidak ada perbedaan pada kematian kardiovaskular, stroke, atau kelainan jantung (bukti kepastian sedang). Namun, peningkatan EPA dan DHA mungkin sedikit mengurangi risiko kematian koroner dan kejadian koroner (bukti kepastian rendah, kejadian koroner adalah penyakit arteri yang mensuplai jantung). Untuk mencegah satu orang mengalami

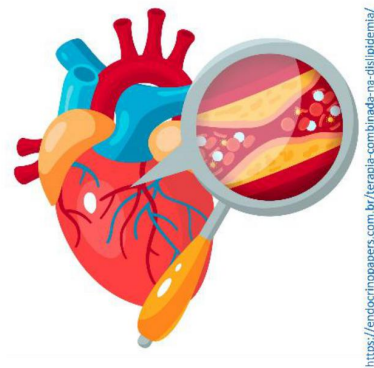
kejadian koroner, 167 orang perlu meningkatkan EPA dan DHA mereka, dan 334 orang perlu meningkatkan EPA dan DHA mereka untuk mencegah satu orang meninggal akibat penyakit koroner. EPA dan DHA mengurangi trigliserida sekitar 15% tetapi tidak memengaruhi kegemukan atau lipid lainnya (bukti kepastian tinggi) (Abdelhamid et al., 2020).

Makan lebih banyak ALA (misalnya, dengan meningkatkan kenari atau margarin yang diperkaya) mungkin membuat sedikit atau tidak ada perbedaan untuk semua penyebab, kematian kardiovaskular atau koroner atau kejadian koroner tetapi mungkin sedikit mengurangi kejadian kardiovaskular dan ketidakteraturan jantung (bukti kepastian sedang atau rendah). Untuk mencegah satu orang mengalami kejadian koroner, 500 orang perlu meningkatkan ALA mereka, 91 orang untuk mencegah satu orang mengalami aritmia (Abdelhamid et al., 2020).

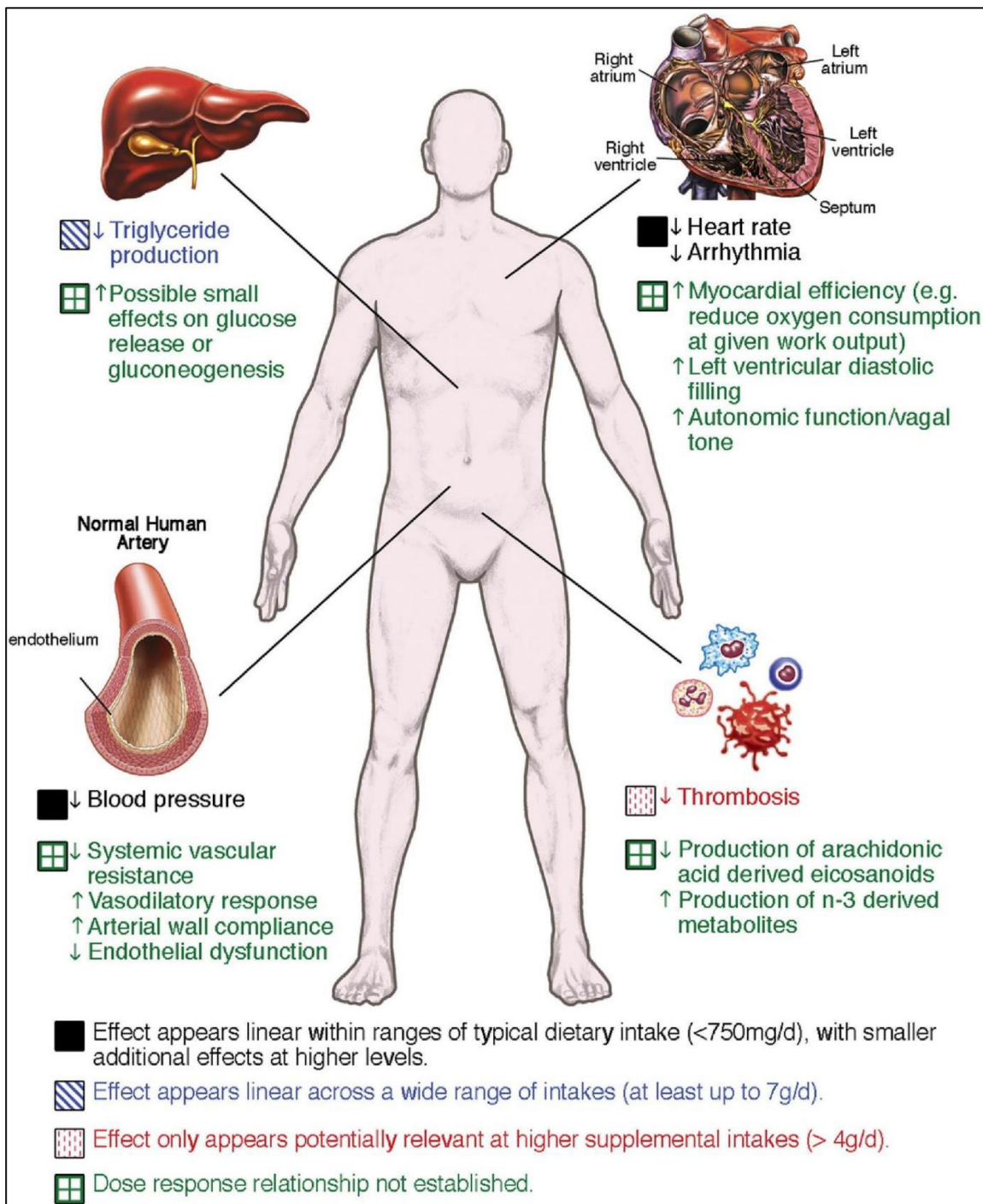
Ada sedikit bukti efek makan ikan. EPA dan DHA mengurangi trigliserida. EPA, DHA, dan ALA mungkin sedikit melindungi beberapa penyakit jantung dan peredaran darah (Abdelhamid et al., 2020).

## Dislipidemia

Beberapa ulasan pada *randomized controlled trial* menyimpulkan bahwa asam lemak omega-3 mengurangi kadar trigliserid plasma secara konsisten dengan cara yang bergantung pada dosis. Efek menguntungkan lainnya pada tekanan darah, fungsi endotel dan tingkat lipoprotein densitas tinggi (HDL) berpartisipasi dalam menurunkan angka kematian PJK. *American Heart Association* (AHA) merekomendasikan konsumsi ikan secara rutin sebagai pencegahan sekunder pada pasien yang berisiko. Peran asam lemak omega-3 dalam pencegahan primer tidak meyakinkan dan perlu penyelidikan lebih lanjut mengenai manfaat biaya dan risiko perdarahan (Fonda et al., 2017).



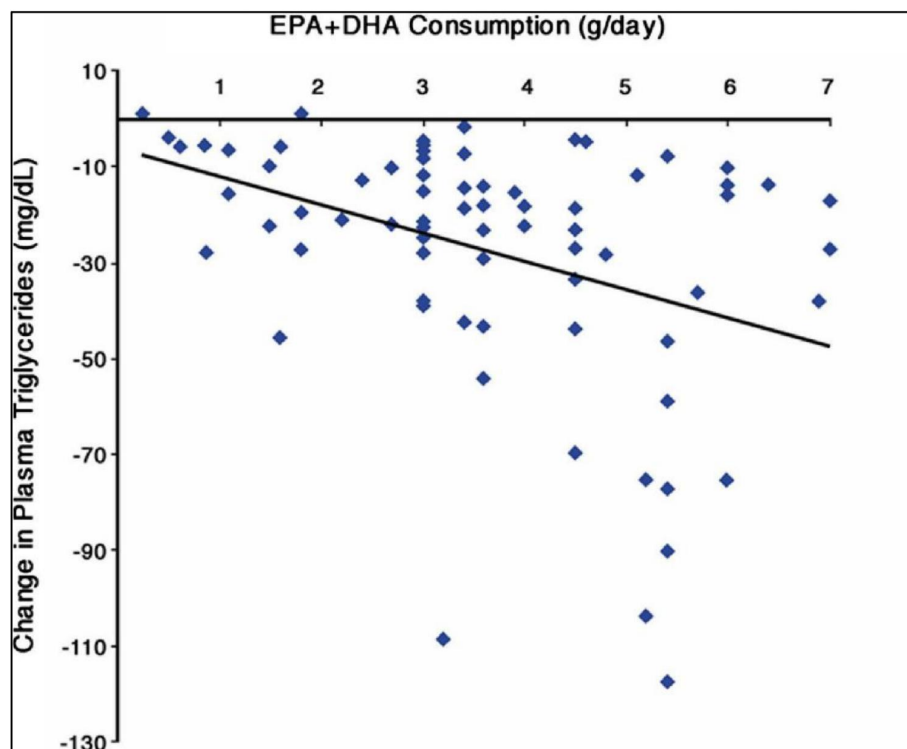
Dislipidemia adalah suatu kelainan pada salah satu atau keseluruhan metabolisme lipid yang dapat berupa peningkatan ataupun penurunan profil lipid, meliputi peningkatan kadar kolesterol total, peningkatan kadar trigliserida (TG), peningkatan kadar low density lipoprotein (LDL), dan penurunan kadar *high density lipoprotein* (HDL). *National Cholesterol Education Program* (NCEP) merekomendasikan deteksi dini, evaluasi, dan penatalaksanaan kadar kolesterol yang tinggi—terutama kolesterol LDL—sebagai target terapi primer untuk kelompok individu dengan risiko PJK. Namun demikian, beberapa bukti studi menunjukkan peningkatan kadar triasilgliserol plasma sebagai faktor risiko independen terhadap kejadian PJK (Fonda et al., 2017).



**Gambar 6. Efek Fisiologis Omega-3 yang Dapat Mempengaruhi Risiko CVD**

(Mozaffarian & Wu, 2011)

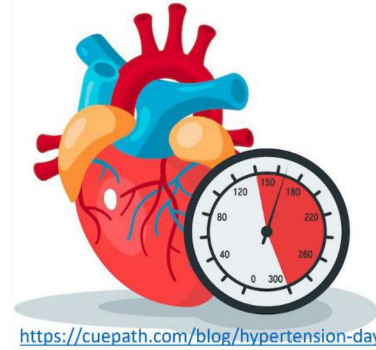
Omega-3 PUFA memiliki beberapa efek fisiologis terkait CVD (**Gambar 6**). Menurunkan trigliserida plasma sudah dikenal dengan baik (40). Berkurangnya sintesis lipoprotein densitas sangat rendah hati berkontribusi pada efek ini, dengan mekanisme yang terlibat termasuk berkurangnya ketersediaan asam lemak untuk sintesis trigliserida karena penurunan de novo lipogenesis (DNL) (proses mengubah karbohidrat menjadi lemak), peningkatan beta-oksidasi asam lemak, dan mengurangi pengiriman asam lemak nonesterifikasi ke hati; mengurangi aktivitas enzim hati untuk sintesis trigliserida; dan peningkatan sintesis hati fosfolipid daripada trigliserida. Dalam model eksperimental dan studi manusia, pengurangan DNL tampaknya sangat penting. Penurunan trigliserida secara linier bergantung pada dosis di berbagai konsumsi tetapi dengan respons individu yang bervariasi, termasuk pengurangan absolut yang lebih besar di antara individu dengan tingkat awal yang lebih tinggi (**Gambar 7**). Pada dosis diet tipikal, hanya terjadi penurunan trigliserida sederhana dan tidak mungkin hal ini memberikan kontribusi yang cukup besar terhadap penurunan risiko klinis yang terlihat dengan suplemen minyak ikan dosis rendah dalam uji coba acak atau kebiasaan konsumsi ikan dalam studi observasional (lihat teks berikut). Sebaliknya, manfaat sederhana yang didapat dari penurunan DNL hati, yang dipertahankan dari waktu ke waktu dari kebiasaan konsumsi n-3 PUFA, sebagian dapat berkontribusi untuk menurunkan risiko kardiovaskular, misalnya mengurangi perkembangan steatosis hati dan resistensi insulin hati (Mozaffarian & Wu, 2011).



**Gambar 7. Efek Dosis-Respon Konsumsi n-3 PUFA terhadap Trigliserida Plasma Puasa pada RCT (Mozaffarian & Wu, 2011)**

## Hipertensi

Asam lemak omega-3 juga menunjukkan efek hipotensif bergantung dari dosis yang diberikan dan derajat hipertensi yang diderita. Pada studi meta-analisis, Morris et al. ditemukan penurunan tekanan darah yang signifikan sebesar -3,4/-2,0 mmHg pada studi terhadap kelompok yang mendapat suplementasi asam lemak omega-3 sebesar 5,6 gram per hari. Hasil yang serupa ditemukan oleh Appel et al. yang menunjukkan penurunan tekanan darah sebesar -5,5/-3,5 mmHg. DHA menunjukkan efek yang lebih bermakna dibandingkan dengan EPA dalam menurunkan tekanan darah. Namun demikian, masih perlu studi lebih lanjut mengenai penggunaan dosis tinggi untuk menurunkan tekanan darah (Fonda et al., 2017).



Omega-3 konsumsi PUFA mengurangi detak jantung istirahat (HR) dan tekanan darah sistolik dan diastolik. Studi eksperimental menunjukkan bahwa penurunan SDM dapat dihasilkan dari efek langsung pada jalur elektrofisiologi jantung. n-3 PUFA mungkin juga menurunkan HR dengan lebih banyak efek tidak langsung, seperti dengan meningkatkan pengisian diastolik ventrikel kiri atau meningkatkan tonus vagal. Dalam uji coba jangka pendek, konsumsi n-3 PUFA meningkatkan produksi oksida nitrat, meredakan respons vasokonstriksi terhadap norepinefrin dan angiotensin II, meningkatkan respons vasodilatasi, dan meningkatkan kepatuhan arteri. Efek tersebut dapat berkontribusi untuk menurunkan resistensi pembuluh darah sistemik dan tekanan darah (Mozaffarian & Wu, 2011).

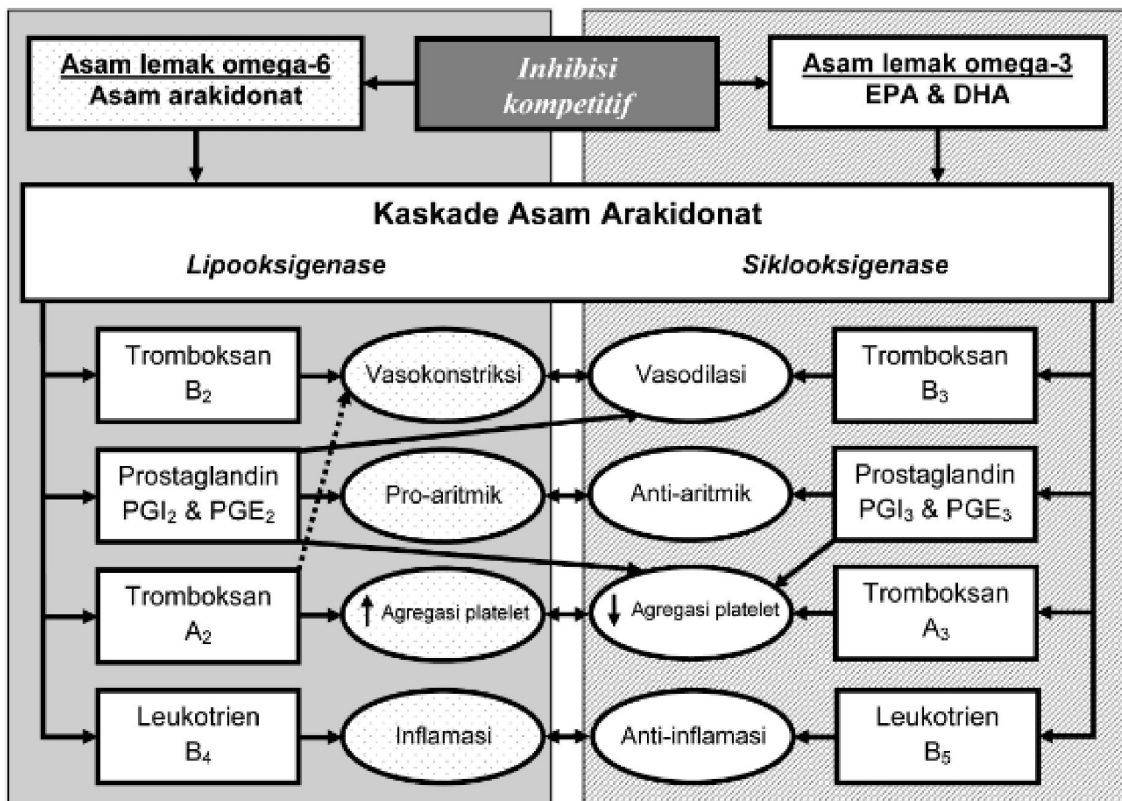
## Trombosis dan hemostasis

Asam lemak omega-3 terbukti dapat menurunkan agregasi platelet, menyebabkan pemanjangan waktu perdarahan. Beberapa studi menunjukkan bahwa minyak ikan dapat meningkatkan fibrinolisis. Dengan adanya EPA, produksi tromboksan A<sub>3</sub> meningkat dibandingkan dengan tromboksan A—sebuah vasokonstriktor yang poten dan aktivator platelet yang berasal dari asam arakidonat. EPA kemudian menetralkan efek tromboksan A<sub>2</sub> dengan memproduksi prostaglandin yang menghambat agregasi platelet dan menyebabkan vasodilasi. Sekalipun konsumsi omega-3 berasosiasi negatif dengan kadar fibrinogen, faktor VIII, dan faktor von-Willebrand, bukti terbaru studi Coronary Artery Risk Development In young Adults (CARDIA) menemukan hubungan yang tidak signifikan antara asupan ikan dan asam lemak omega-3 dengan faktor koagulasi ini. Minyak ikan dengan dosis empat gram per hari tidak memengaruhi waktu perdarahan ataupun angka episode perdarahan pada studi terhadap 511 pasien yang mendapat aspirin atau warfarin setelah prosedur CABG. Namun demikian, karena potensi memanjangnya waktu perdarahan dan interaksi dengan warfarin, pasien dalam pengobatan antikoagulan harus dimonitor dengan ketat dan dosis antikoagulan harus disesuaikan bila perlu. Inflamasi, trombosis, dan fungsi



endotel memiliki mekanisme molekular yang serupa dan pada dasarnya merupakan sebuah proses yang saling terkait secara intrinsik (Fonda et al., 2017).

Efek anti-inflamasi dari **asam lemak omega-3** diperkirakan dimediasi oleh berkurangnya sintesis molekul inflamasi dari asam lemak omega-6. Produk metabolisme asam arakidonat, termasuk prostaglandin, leukotriene, lipoksin, dan produk epooksigenase, merupakan regulator penting dari fungsi seluler; mayoritas produk ini memiliki efek aterogenik dan trombotik. EPA merupakan substrat kompetitif untuk enzim yang bekerja pada kaskade asam arakidonat (Gambar 8). Keterlibatan EPA menghasilkan produk akhir yang berbeda, yang kebanyakan berlawanan dengan produk hasil metabolisme asam arakidonat (Fonda et al., 2017).



**Gambar 6. Efek berlawanan asam lemak omega-6 dan omega-3 pada kaskade asam arakidonat yang dapat memengaruhi fungsi vaskular, inflamasi, agregasi platelet, dan ambang batas aritmia.** DHA=asam dokosaheksaenoik; EPA = asam ekosapentaenoik; PGE = prostaglandin E; PGI = prostaglandin I (Fonda et al., 2017)

**Asam lemak omega-3** juga melawan metabolit asam lemak omega-6 dengan meningkatkan produksi leukotriene B5 yang inaktif dan secara kompetitif menghambat leukotriene B4 dari asam arakidonat yang bersifat sangat inflamatorik. Terdapat hipotesis bahwa properti anti-inflamasi tersebut yang dapat menurunkan inflamasi aterogenik vascular (Fonda et al., 2017).

## 6. PERAN OMEGA-3 UNTUK PENCEGAHAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR

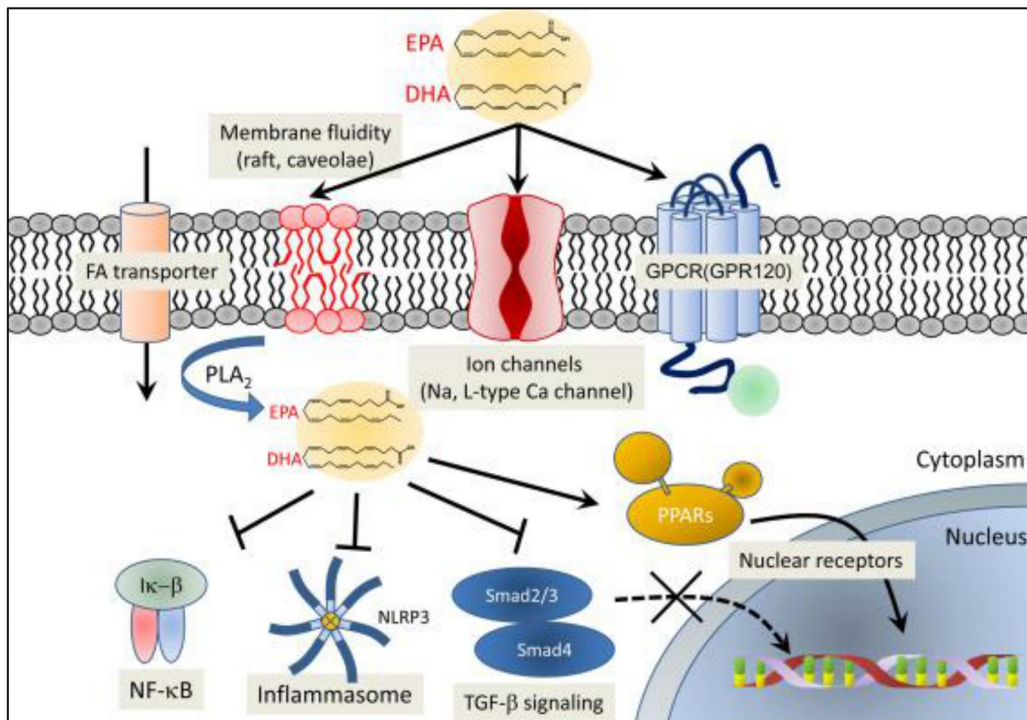


Efek pada stroke tidak jelas. Analisis sensitivitas hanya mempertahankan uji coba pada risiko ringkasan bias yang rendah memindahkan ukuran efek ke nol untuk semua hasil primer LCn3 kecuali aritmia, tetapi untuk sebagian besar hasil ALA, ukuran efek dipindahkan untuk menyarankan perlindungan. Tidak ada bukti bahwa peningkatan LCn3 atau ALA mengubah efek samping yang serius, adipositas atau lipid, meskipun LCn3 sedikit mengurangi trigliserida dan meningkatkan HDL. ALA mungkin mengurangi HDL (bukti berkualitas tinggi atau sedang).

### Modifikasi lingkungan membran sel dengan penggabungan PUFA omega-3

Membran sel terdiri dari fosfolipid (PLs) yang mengandung berbagai jenis asam lemak. Panjang dan saturasi asam lemak dalam PL ini diperkirakan mempengaruhi sifat-sifat membran sel dengan mengubah "rakit" dan "caveola" mikrodomain yang mengkonsentrasikan protein dan lipid membran dan berfungsi sebagai platform pensinyalan. Karena PUFA omega-3 memiliki banyak ikatan rangkap dan karbon rantai panjang, penggabungannya ke dalam PL di dalam membran dapat mengubah sifatnya dan memengaruhi fungsi berbagai protein membran, termasuk supresi protein kinase C pensinyalan theta dan interleukin (IL) -2 produksi, dan gangguan dimerisasi dan perekrutan toll-like receptor 4. Sebagai catatan, perubahan lingkungan mikro lipid dalam kardiomyosit melalui penyertaan PUFA omega-3 dapat memodulasi fungsi saluran ion, yang menyebabkan efek antiaritmia (Endo & Arita, 2016).

Omega-3 PUFA memodulasi properti membran sel ketika dimasukkan ke dalam bilayer fosfolipid dan mengontrol saluran ion membran untuk mencegah aritmia yang mematikan. Omega-3 PUFA juga mengerahkan efek anti-inflamasi dan anti-fibrotik dengan memodifikasi pensinyalan NF- $\kappa$ B, inflammasome NLRP3, pensinyalan PPAR $\alpha/\gamma$ , GPR120, dan TGF- $\beta$  (Endo & Arita, 2016).



Gambar 7. Mekanisme Kardioproteksi dari Omega-3 (Endo & Arita, 2016)

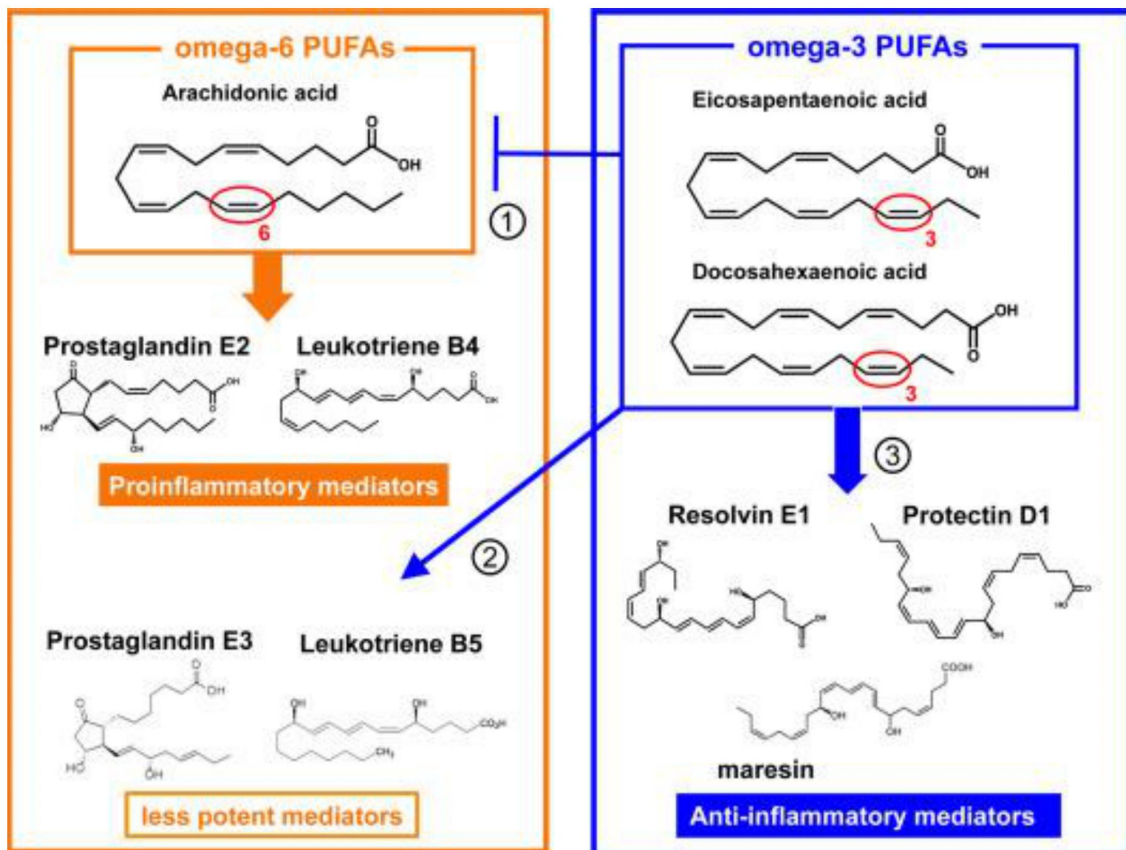
## Efek anti-aritmia omega-3 PUFA karena modulasi saluran ion

Hasil klinis dari beberapa uji coba, termasuk GISSI-Prevenzione, menunjukkan bahwa PUFA omega-3 dapat mencegah terjadinya kematian jantung mendadak yang dipicu oleh aritmia yang mematikan. Mengumpulkan bukti dari percobaan in vivo dan in vitro telah menunjukkan bahwa PUFA omega-3 mengerahkan efek antiaritmia melalui modulasi elektrofisiologi miosit. Omega-3 PUFA mengurangi aktivitas saluran natrium membran pada kardiomyosit, sehingga meningkatkan ambang batas depolarisasi potensial membran. EPA dan DHA juga memodulasi aktivitas saluran kalsium tipe-L, yang menyebabkan penurunan ion kalsium sitosol bebas, yang menstabilkan rangsangan listrik miosit untuk mencegah aritmia yang fatal. EPA memblokir saluran natrium-kalsium; namun, mutasi titik asam amino tunggal pada saluran ini melemahkan efek penghambatan EPA. **Temuan ini menunjukkan bahwa efek kardioprotektif n-3 PUFA dimediasi oleh interaksi langsung dengan saluran ion membran** (Endo & Arita, 2016).

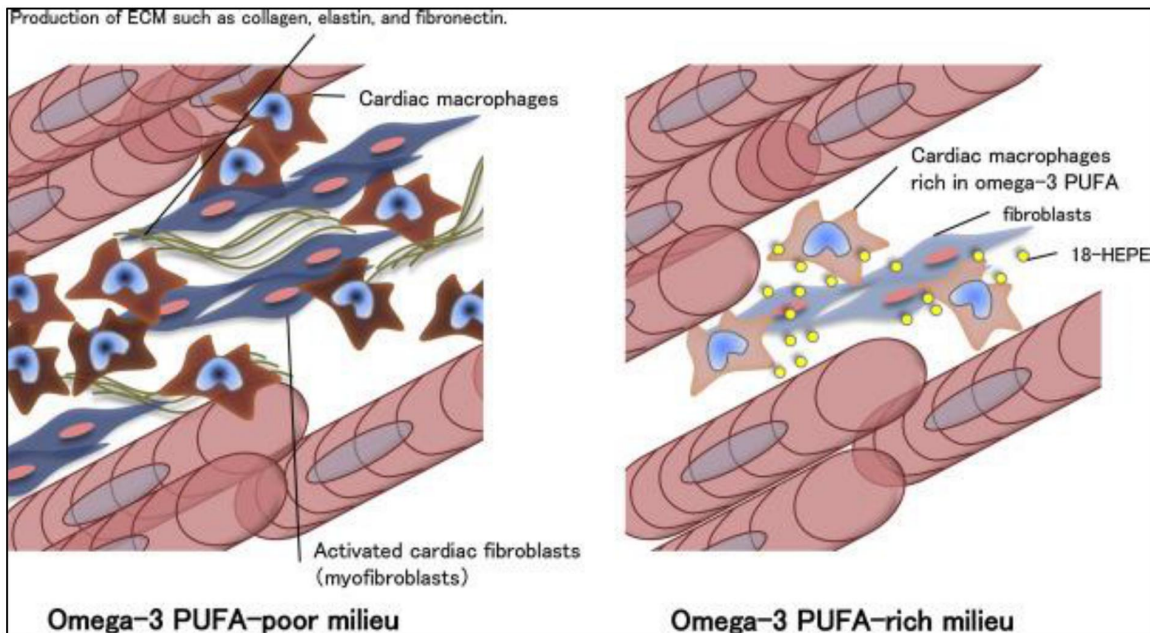
Efek anti-aritmia omega-3 PUFA, yang terjadi dengan menghalangi berbagai saluran ion, sangat menggembirakan. Faktanya, hasil dari beberapa uji coba menunjukkan bahwa suplemen makanan dengan PUFA omega-3 mungkin merupakan terapi pilihan yang efektif untuk aritmia (Endo & Arita, 2016).

## Mediator lipid bioaktif baru dari PUFA omega-3

Sejak tahun 1970-an, efek menguntungkan dari omega-3 PUFA telah dijelaskan secara umum dikaitkan dengan pencegahan konversi asam arakidonat (AA) omega-6 PUFA menjadi prostaglandin (PG) dan leukotrien (LTs) pro-inflamasi, atau kemampuannya untuk berfungsi sebagai substrat alternatif, menghasilkan mediator yang kurang kuat, seperti PG seri 3 dan tromboksan (TX) dan LT seri 5 (Gbr. 2). Misalnya, insiden infark miokard yang lebih rendah pada populasi yang mengonsumsi makanan kaya omega-3 PUFA dapat disebabkan, sebagian, karena penurunan pembentukan TXA2 prostanoide pro-trombotik dari AA. Selain itu, PUFA omega-3 dimetabolisme menjadi PGI<sub>3</sub>, yang memiliki efek anti-platelet, dan TXA<sub>3</sub>, yang tidak menginduksi agregasi platelet.



**Gambar 8. Efek anti inflamasi PUFA omega-3 melalui keseimbangan mediator.** Efek anti-inflamasi omega-3 PUFA dikaitkan dengan (1) pencegahan konversi AA menjadi PG dan LT atau (2) kemampuannya berfungsi sebagai substrat alternatif untuk menghasilkan mediator yang kurang kuat. (3) Resolvins, protectins, dan maresins, mediator lipid anti-inflamasi dan pro-resolving berbeda yang berasal dari PUFA omega-3.



**Gambar 9. Metabolit EPA, 18-HEPE, dari makrofag jantung yang kaya akan PUFA omega-3 mencegah remodeling jantung di bawah tekanan yang berlebihan.**

Fibroblas jantung yang teraktivasi, yaitu miofibroblas, menghasilkan mediator proinflamasi yang memfasilitasi aktivasi makrofag jantung. Fibroblas jantung dapat diaktifkan secara langsung oleh kelebihan tekanan atau secara sekunder oleh mediator inflamasi yang dilepaskan dari sel inflamasi yang diaktifkan. Makrofag yang diperkaya EPA menghasilkan lingkungan yang kaya 18-HEPE di jantung, dengan demikian menghentikan loop umpan-maju profibrotik yang terlibat dalam pengembangan fibrosis jantung di bawah tekanan yang berlebihan.

Tidak semua uji coba PUFA omega-3 menunjukkan penurunan CVD; namun, beberapa uji observasi dan intervensi yang didukung secara memadai telah sangat mendukung kemanjuran PUFA omega-3 untuk pencegahan CVD. Selain itu, studi eksperimental telah mengungkapkan beberapa mekanisme molekuler yang mendasari, termasuk modifikasi membran, pelemahan saluran ion, regulasi ekspresi gen proinflamasi, dan produksi mediator lipid. Masih belum jelas mekanisme mana yang paling berkontribusi terhadap efek kardioprotektif PUFA omega-3 yang diamati secara *in vivo*; namun, efek anti-inflamasi pleiotropik dari PUFA omega-3 bisa bermanfaat, terutama dalam pengaturan aterosklerosis dan remodeling jantung. Meskipun pekerjaan lebih lanjut diperlukan untuk mengklarifikasi hubungan molekuler antara PUFA omega-3 dan fisiologi / patologi jantung, mungkin berguna untuk mempertimbangkan metabolit turunan PUFA omega-3 bioaktif, seperti 18-HEPE, sebagai molekul anti-inflamasi endogen dan potensial. target terapi baru untuk CVD.

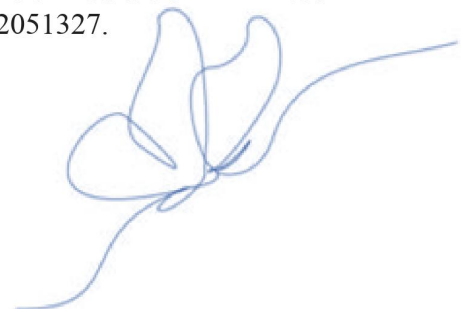


## DAFTAR PUSTAKA

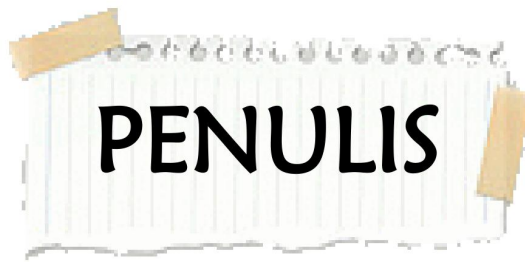
- Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, Deane KHO, Summerbell CD, Worthington HV, Song F, Hooper L. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 3. Art. No.: CD003177. DOI: 10.1002/14651858.CD003177.pub5
- Adams A, Bojara W, Schunk K. Early Diagnosis and Treatment of Coronary Heart Disease in Asymptomatic Subjects With Advanced Vascular Atherosclerosis of the Carotid Artery (Type III and IV b Findings Using Ultrasound) and Risk Factors. *Cardiol Res.* 2018;9(1):22-27. doi:10.14740/cr667w.
- Azhar S. Peroxisome proliferator-activated receptors, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Futur Sci Gr.* 2010;657-91.
- Bertoluci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes [published correction appears in *Diabetol Metab Syndr.* 2017 Sep 19;9:70]. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:25. Published 2017 Apr 20. doi:10.1186/s13098-017-0225-1.
- Cohn JN, Hoke L, Whitwam W, Sommers PA, Taylor AL, Duprez D, Roessler R, Florea N. Screening for early detection of cardiovascular disease in asymptomatic individuals. *Am Heart J.* 2003 Oct;146(4):679-85. doi: 10.1016/S0002-8703(03)00499-X. PMID: 14564323.
- Contreras A V., Torres N, Tovar AR. PPAR- $\alpha$  as a key nutritional and environmental sensor for metabolic adaptation. *Adv Nutr.* 2013;4(4):439-52.
- D'agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care. *Circulation.* 2008 Feb 12;117:743-53. PMID:18212285.
- D'agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. Profil risiko kardiovaskular umum untuk digunakan dalam perawatan primer. *Sirkulasi.* 12 Februari 2008;117:743-53. PMID:18212285.
- Endo J, Arita M. Cardioprotective mechanism of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J*

- Cardiol. 2016 Jan;67(1):22-7. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.08.002. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26359712.
- Feingold KR, Grunfeld C. Obesity and Dyslipidemia - Endotext - NCBI Bookshelf. 2020.
- Fonda, G., Pranata, R., & Deka, H. (2017). Role of Omega-3 Fatty Acids in Dyslipidemia and Cardiovascular Diseases. *Indonesian Journal of Cardiology*, 37(4), 213-22. <https://doi.org/10.30701/ijc.v37i4.586>
- Gammone MA, Riccioni G, Parrinello G, D'Orazio N. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Benefits and Endpoints in Sport. *Nutrients*. 2018 Dec 27;11(1):46. doi: 10.3390/nu11010046. PMID: 30591639; PMCID: PMC6357022.
- Hajar R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Heart Views*. 2017;18(3):109-114. doi:10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS\_106\_17.
- Han L, Shen WJ, Bittner S, Kraemer FB, Azhar S. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part I: PPAR- $\alpha$ . *Future Cardiol*. 2017;13(3):259-278. doi:10.2217/fca-2016-0059
- Hannon BA, Khan NA, Teran-Garcia M. Nutrigenetic Contributions to Dyslipidemia: A Focus on Physiologically Relevant Pathways of Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Nutrients*. 2018;10(10):1404. Published 2018 Oct 2. doi:10.3390/nu10101404.
- Herder M, Johnsen SH, Arntzen KA, Mathiesen EB. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Tromsø Study. *Stroke*. 2012 Jul;43(7):1818-23. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.646596. Epub 2012 May 1. PMID: 22550052.
- Jahangiry L, Farhangi MA, Rezaei F. Framingham risk score for estimation of 10-years of cardiovascular diseases risk in patients with metabolic syndrome. *J Health Popul Nutr*. 2017;36(1):36. Published 2017 Nov 13. doi:10.1186/s41043-017-0114-0.
- Jahangiry L, Farhangi MA, Rezaei F. Framingham risk score for estimation of 10-years of cardiovascular diseases risk in patients with metabolic syndrome. *J Health Popul Nutr*. 2017 Nov 13;36(1):36. doi: 10.1186/s41043-017-0114-0. PMID: 29132438; PMCID: PMC5682637.
- Jain AP, Aggarwal KK, Zhang PY. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(3):441-5. PMID: 25720716.
- Joseph P, Leong D, KcKee M, et al. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1: The Epidemiology and Risk Factors. *Circulation Research*. 2017;121:677-694. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.308903>.
- Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation*. 2016;133(24):2459-2502. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194
- Medscape. Framingham Risk Score (2008). <https://reference.medscape.com/calculator/252/framingham-risk-score-2008>
- Miranda E, Irwansyah E, Amelga AY, Maribondang MM, Salim M. Detection of Cardiovascular Disease Risk's Level for Adults Using Naive Bayes Classifier. *Health Inform Res*. 2016;22(3):196-205. doi:10.4258/hir.2016.22.3.196.
- Monsalve FA, Pyarasani RD, Delgado-Lopez F, Moore-Carrasco R. Peroxisome proliferator-activated receptor targets for the treatment of metabolic diseases. *Mediators Inflamm*. 2013;2013.

- Olvera Lopez E, Ballard BD, Jan A. Cardiovascular Disease. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535419/>.
- Pollin TI, Quartuccio M. What We Know About Diet, Genes, and Dyslipidemia: Is There Potential for Translation?. *Curr Nutr Rep*. 2013;2(4):236-242. doi:10.1007/s13668-013-0065-z.
- Rosiek A, Leksowski K. The risk factors and prevention of cardiovascular disease: the importance of electrocardiogram in the diagnosis and treatment of acute coronary syndrome. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1223-1229. Published 2016 Aug 8. doi:10.2147/TCRM.S107849.
- Ruan Y, Guo Y, Zheng Y, et al. Cardiovascular disease (CVD) and associated risk factors among older adults in six low-and middle-income countries: results from SAGE Wave 1. *BMC Public Health*. 2018;18(1):778. Published 2018 Jun 20. doi:10.1186/s12889-018-5653-9/.
- Ruscica M, Busnelli M, Runfola E, Corsini A, Sirtori CR. Impact of PPAR-alpha polymorphisms-The case of metabolic disorders and atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18).
- Samaniyan Bavarsad P, Kheiri S, Ahmadi A. Estimation of the 10-Year Risk of Cardiovascular Diseases: Using the SCORE, WHO/ISH, and Framingham Models in the Shahrekord Cohort Study in Southwestern Iran. *J Tehran Heart Cent*. 2020;15(3):105-112. doi:10.18502/jthc.v15i3.4219.
- Schwalfenberg G. Omega-3 fatty acids: their beneficial role in cardiovascular health. *Can Fam Physician*. 2006 Jun;52(6):734-40. Erratum in: *Can Fam Physician*. 2006 Aug;52:952. PMID: 16812965; PMCID: PMC1780156.
- Scott J. Pathophysiology and biochemistry of cardiovascular disease. *Curr Opin Genet Dev*. 2004 Jun;14(3):271-9. doi: 10.1016/j.gde.2004.04.012. PMID: 15172670.
- Soleha TU, Bimandama MA. The Relation of Metabolic Syndrome with Cardiovascular Disease. *Majority*. 2016;5(2):49-55.
- Tai ES, Corella D, Demissie S, Cupples LA, Coltell O, Schaefer EJ, et al. Polyunsaturated fatty acids interact with the PPARA-L162V polymorphism to affect plasma triglyceride and apolipoprotein C-III concentrations in the Framingham Heart Study. *J Nutr*. 2005;135(3):397-403.
- Thiriet M. Cardiovascular Disease: An Introduction. *Vasculopathies*. 2019 Feb 19;8:1-90. doi: 10.1007/978-3-319-89315-0\_1. PMCID: PMC7123129.
- WHO. Cardiovascular Disease (CVDs). 2021. [https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)/](https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)/)
- WHO. Non communicable diseases (NCD) country profiles, 2018. 2018;224. Available from: <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2018/en/>.
- Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 8;58(20):2047-67. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.063. PMID: 22051327.







# PENULIS



## **apt. Linda Wahyuni Wongkar, S.Farm.**

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



## **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.