

Efektivitas pemberian suplemen omega-3 terhadap kadar kolesterol total pada tikus galur wistas (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan

¹Refitania Isnaeni Hartono, ²Kristina Simanjuntak

¹ Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta - Jakarta;

² Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta - Jakarta;

³ Universitas Indonesia - Depok

Email: Isnaenirefitania@gmail.com

Abstrak. Diabetes melitus (DM) salah satu faktor risiko terjadinya hiperkolesterolemia yang memicu penyakit jantung koroner (PJK) sebagai penyebab kematian tertinggi kedua setelah stroke di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas suplemen omega-3 terhadap kadar kolesterol total pada tikus galur Wistar yang diinduksi aloksan. Metode penelitian ini adalah *posttest with control group design*. Sampel sebanyak 30 ekor tikus putih jantan galur Wistar, berumur 2-3 bulan, berat 150-200 gram. Tikus dikelompokkan menjadi 6 kelompok: (K1) kelompok normal, (K2) kelompok diet tinggi lemak dan induksi aloksan, (K3) kelompok diet tinggi lemak, induksi aloksan dan simvastatin, (P1) kelompok diet tinggi lemak, induksi aloksan dan suplemen omega-3 dosis 36 mg/kgBB, (P2) kelompok diet tinggi lemak, induksi aloksan dan suplemen omega-3 dosis 72 mg/kgBB, dan (P3) kelompok diet tinggi lemak, induksi aloksan dan suplemen omega-3 dosis 144 mg/kgBB. Pemberian suplemen omega-3 diberikan selama 7 hari secara oral, kemudian dari ekor tikus diukur kadar kolesterol total darah dengan menggunakan spektrofotometer. Uji One Way Anova menunjukkan terdapat efektivitas suplemen omega-3 terhadap kadar kolesterol total ($p=0,003$). Hasil uji Post-Hoc *Least Significance Different* (LSD) menunjukkan tidak ada perbedaan antara kontrol positif dengan kelompok perlakuan satu (P1) dikarenakan memiliki pengaruh yang sama ($p=0,798$), sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian suplemen omega-3 dengan dosis 36 mg/kgBB paling baik dalam menurunkan kadar kolesterol darah karena omega-3 dapat mempengaruhi mekanisme produksi lipoprotein dalam hati yang disekresikan dalam darah.

Kata kunci: Aloksan, diabetes melitus, kolesterol total, suplemen omega-3.

Abstrac. Diabetes mellitus (DM) as a risk factor for hypercholesterolemia which triggers coronary heart disease (CHD) as the second highest cause of death after stroke in Indonesia. This study aims to determine the effectiveness of omega-3 supplement in reducing total cholesterol levels in alloxan-induced Wistar rats. This research method is *posttest with control group design*. Samples were 30 male rats, aged 2-3 month, weight 150-200 grams. Rats were grouped into 6 groups with (K1) normal control, (K2) high-fat diet and alloxan-induced group, (K3) high-fat diet group, alloxan and simvastatin induction, (P1) high-fat diet group, alloxan induction and omega-3 supplements at a dose 36 mg/kg, (P2) high-fat diet group, alloxan induction and omega-3 supplements at a dose 72 mg/kg, and (P3) high-fat diet group, alloxan induction and omega-3 supplements at a dose 144 mg/kg. Giving omega-3 supplements were given for 7 days orally, then the total blood cholesterol levels were measured using a spectrophotometer from the rats. One Way Anova test showed that there was an effectiveness of omega-3 supplements to reduce total cholesterol levels ($p=0,003$). Post-Hoc *Least Significance Different* (LSD) test results that there was no difference between the positive group and treatment group one (P1) because it had the same effect ($p=0.798$), so it could be concluded that the provision of omega-3 supplements at a dose of 36 mg / kgBB is best in reducing total cholesterol levels because omega-3 can affect the mechanism of lipoprotein production in the liver which is secreted in the blood.

Keywords: Alloxan, diabetes mellitus, total cholesterol, omega-3 supplement

Pendahuluan

Diabetes Melitus (DM) merupakan kelompok gangguan metabolik dengan ciri meningkatnya kadar glukosa darah atau disebut hiperglikemia

yang diakibatkan karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya.¹ Klasifikasi DM secara umum terdiri atas DM tipe 1 dan DM tipe 2. Jumlah penderita DM tipe 1 sebanyak 5-10% dan DM tipe 2 sebanyak 90-95% dari penderita DM di seluruh dunia.²

Prevalensi DM global pada tahun 2019 diperkirakan 9,3% (463 juta orang), naik menjadi 10,2% (578 juta) pada tahun 2030 dan 10,9% (700 juta) pada tahun 2045.³ Pada tahun 2015, Indonesia menempati peringkat 7 sebagai negara dengan penyandang DM terbanyak di dunia, dan diperkirakan akan naik peringkat 6 pada tahun 2040.¹

Gangguan pada sekresi atau resistensi insulin pada sel tubuh, menyebabkan enzim lipase peka insulin menjadi lebih aktif dan mengakibatkan peningkatan pelepasan asam lemak bebas ke darah, serta peningkatan produksi Apo-B dan sekresi VLDL hepar dengan hasil akhir berupa hiperkolesterolemia, hipertrigliserida, peningkatan LDL, dan penurunan HDL.⁴

Tingginya kadar kolesterol mempengaruhi terjadinya penyakit DM tipe 2 dan hal tersebut merupakan salah satu faktor risiko DM tipe 2 karena ketidakseimbangan antara konsumsi kalori dengan kebutuhan energi, dimana kalori yang berlebihan disimpan dalam bentuk lemak dapat menyebabkan obesitas.⁵ Kadar kolesterol dalam darah yang meningkat merupakan satu faktor risiko dari berbagai macam penyakit tidak menular seperti Penyakit Jantung Koroner (PJK), stroke, dan DM.

Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2012 menunjukkan 17,5 juta orang di dunia meninggal akibat penyakit kardiovaskuler atau 31% dari 56,5 juta kematian di seluruh dunia. Berdasarkan kematian yang disebabkan penyakit kardiovaskuler, 7,4 juta (42,3%) diantaranya disebabkan oleh PJK dan 6,7 juta (38,3%) disebabkan oleh stroke.⁶ Berdasarkan *Riset Kesehatan Dasar* (RISKEDAS) tahun 2013, diagnosis dokter menunjukkan bahwa prevalensi PJK di Indonesia adalah sebesar 0,5% yang diperkirakan kurang lebih 883.447 orang, sedangkan berdasarkan diagnosis gejala sebesar 1,5% atau diperkirakan sekitar 2.650.340 orang.⁷

Telah dilakukan terapi farmakologi dan non-farmakologi untuk mengatasi hiperkolesterolemia. Terapi farmakologi berupa obat-obatan anti-hiperlipidemia golongan statin, inhibitor absorpsi kolesterol, sekuesteran asam empedu, fibrat, asam nikotinat dan inhibitor kolesterol ester transferase protein atau CETP.⁸

Terapi non-farmakologi antara lain seperti mengurangi konsumsi makanan tinggi karbohidrat dan lipid serta diimbangi dengan aktivitas fisik seperti olahraga yang rutin sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol

darah (PERKI, 2013). Penggunaan suplemen seperti omega-3 memiliki kandungan *eikosapentaenoat* (EPA) dan *dokosaheksaenoat* (DHA) yang dapat membantu menurunkan kolesterol darah. Omega-3 merupakan prekursor untuk mediator lipid atau disebut eikosanoid yang bersifat anti-inflamasi yang meningkatkan kerja lipoprotein lipase (LPL) sehingga menghambat pelepasan asam lemak bebas dan gliserol serta meningkatkan pemecahan lipoprotein-trigliserida yang akan menurunkan kadar trigliserida dalam darah.⁹

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk meneliti efektivitas pemberian suplemen omega-3 terhadap kadar kolesterol total pada tikus galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.

Metode penelitian

Berdasarkan pengkajian etik dari Komite Etik Kesehatan UPNVJ No: 58/I2021/KEPK pada tanggal 25 Januari 2021, telah dilakukan penelitian bertempat di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran Bandung. Desain penelitian ini adalah eksperimental murni (*true experiment*), dengan memakai *post-test control group design*.

Populasi sampel dalam penelitian ini adalah tikus putih galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria Inklusi pada penelitian ini adalah tikus dengan berat badan 150- 200 g, berumur 2-3 bulan, berjenis kelamin jantan dan sehat. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah tikus yang sakit selama masa adaptasi dan mati saat masa penelitian berlangsung. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik probabilitas. Besar sampel dihitung menggunakan rumus federer dan dibagi menjadi 6 kelompok uji yaitu:

- Kelompok K1: Diet normal
- Kelompok K2: Diet tinggi lemak dan induksi aloksan.
- Kelompok K3: Diet tinggi lemak, induksi aloksan dan simvastatin.
- Kelompok P1: Diet tinggi lemak, induksi aloksan dan suplemen omega-3 dosis 36 mg/kgBB.
- Kelompok P2: Diet tinggi lemak, induksi aloksan dan suplemen omega-3 dosis 72 mg/kgBB.
- Kelompok P3: Diet tinggi lemak, induksi aloksan. dan suplemen omega-3 dosis 144 mg/kgBB.

Jumlah sampel minimal tiap kelompok adalah 4 ekor tikus, untuk mencegah dropout ditambah satu ekor tikus menjadi 5 ekor tikus perkelompok dengan total sampel 30 ekor tikus Wistar. Sebelum dilakukan injeksi aloksan secara intraperitoneal dosis 150 mg/kgBB, tikus dipuasakan selama 12 jam agar gula darah dalam tubuh tikus tidak mengganggu kerja aloksan. Setelah satu jam induksi, tikus diberi pakan standar pada kelompok normal, sedangkan kontrol positif, negatif dan kelompok perlakuan diberi pakan tinggi lemak selama 3 hari.

Penelitian ini melakukan dua tahap untuk menilai kadar kolesterol tikus. Pengukuran pertama untuk mengukur kadar glukosa darah puasa (KGDP) dan kolesterol darah 3 hari setelah diet tinggi lemak dan injeksi aloksan. Pengukuran kedua untuk mengukur kadar kolesterol darah 7 hari setelah diberi perlakuan.

Pemeriksaan kolesterol total pada penelitian ini menggunakan metode CHOD-PAP (*Cholesterol Oxidase-Peroxidase Aminoantipirin*) dengan alat Spektrofotometer UV-Vis. Pengambilan sampel darah dilakukan melalui vena lateral atau arteri ventral ekor tikus yaitu dengan membuat sayatan pada ekor tikus menggunakan skapel lalu darah yang keluar ditampung dalam tabung reaksi.

Sebelum dilakukan pengambilan darah, tikus dipuasakan terlebih dahulu selama 12 jam. Tikus difiksasi terlebih dahulu di papan penahan kemudian dilakukan sterilisasi pada ekor tikus menggunakan alkohol 70%, buat sayatan secara perlahan lalu tampung darah yang mengalir ke dalam tabung reaksi hingga mencapai 1,5 mL. Sampel darah pada tabung reaksi kemudian disentrifugasi selama 10 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Serum darah dipisahkan dari endapan sel darah merah dengan menggunakan pipet mikro. Diinkubasikan pada suhu ruangan selama 20 menit kemudian diukur absorbansinya dengan spektrofotometer.

Hasil data penelitian dianalisis dengan uji *One Way Anova* dan *Uji Least Significance Different* (LSD) menggunakan statistik SPSS. Data diuji normalitas terlebih dahulu menggunakan uji saphirowilk dan dilakukan uji levene untuk mengetahui homogenitas data.

Hasil penelitian

Hasil pengukuran kadar glukosa darah puasa tikus setelah injeksi aloksan pada setiap kelompok ditunjukkan pada tabel 1, pada

kelompok kontrol normal memiliki nilai sebesar 117 mg/dL, pada kelompok kontrol negative rata-rata kadar glukosa

234.2 mg/dL, kelompok kontrol positif memiliki nilai rata-rata kadar glukosa 265.6 mg/dL, pada perlakuan 1 memiliki nilai rata-rata kadar glukosa sebesar 292.2 mg/dL, kelompok perlakuan 2 dengan rata-rata kadar glukosa sebesar 322.8 mg/dL, dan kelompok perlakuan 3 dengan rata-rata kadar glukosa 357.8 mg/dL. Hal ini menunjukkan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah pada setiap kelompok setelah dilakukan injeksi aloksan.

Tabel 1. Rata-Rata KGDP Setelah Injeksi Aloksan

Kelompok Perlakuan	Rata-rata $\pm$ Std. Deviation
Kontrol Normal (K1)	117.0 $\pm$ 17.15
Kontrol Negatif (K2)	234.2 $\pm$ 21.38
Kontrol Positif (K3)	265.6 $\pm$ 81.37
Perlakuan 1 (P1)	292.2 $\pm$ 43.12
Perlakuan 2 (P2)	322.8 $\pm$ 60.91
Perlakuan 3 (P3)	357.8 $\pm$ 70.01

Sumber: Data Primer, 2021

Hasil pengukuran kadar kolesterol total dengan menggunakan spektrofotometer pada setiap kelompok perlakuan menunjukkan penurunan pada seluruh kelompok perlakuan. Gambar 1 menunjukkan rata-rata kadar kolesterol darah tikus galur Wistar setelah diberi suplemen omega-3 pada setiap kelompok, ditemukan pada kelompok K1 dengan kadar kolesterol darah rata rata sebesar 60,16 mg/dL, kelompok K2 dengan nilai rata-rata kadar kolesterol darah 81,74 mg/dL, kelompok K3 dengan nilai rata-rata kadar kolesterol darah sebesar 55,50 mg/dL, pada kelompok P1 ditemukan kadar kolesterol darah dengan nilai rata-rata 57,52 mg/dL, kelompok P2 dengan nilai rata-rata kadar kolesterol darah sebesar 47,80 mg/dL, dan kelompok P3 dengan kadar kolesterol darah rata-rata sebesar 49,96 mg/dL. Berdasarkan dari tabel diatas, dapat ditemukan bahwa kelompok kontrol normal (K1) yang memiliki nilai rata-rata kolesterol darah normal (<200 mg/dL) yaitu 60,16 mg/dL., kelompok P1, P2, P3 dikatakan juga memiliki nilai kadar kolesterol normal karena kadar kolesterol dibawah 200 mg/dL dan memiliki nilai rata-rata kadar kolesterol yang menurun disebabkan oleh pemberian suplemen omega-3 dengan dosis masing-masing. Pada kelompok Kontrol Positif (K3) memiliki nilai rata-rata kadar kolesterol (<200 mg/dL) yaitu sebesar 55,50 mg/dL yang dinyatakan normal, dan juga mengalami penurunan karena sudah diberikan simvastatin yang berfungsi menurunkan kadar kolesterol darah pada tikus.

Gambar 1. Diagram Rata-Rata Penurunan Kadar Kolesterol Darah

Pada kelompok K3, P1, P2 dan P3 didapatkan penurunan rata-rata kadar kolesterol total darah, hal ini menunjukkan bahwa simvastatin dan suplemen omega- 3 memiliki efek dalam penurunan kadar kolesterol total darah.

Analisis data dengan menggunakan uji *One Way Anova* untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan kadar kolesterol darah pada semua kelompok, dengan data yang digunakan adalah hasil kolestero darah *post* perlakuan. Hasil uji *One Way Anova* didapatkan ($p=0,003$), p value $<0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar kolesterol darah *post* perlakuan.

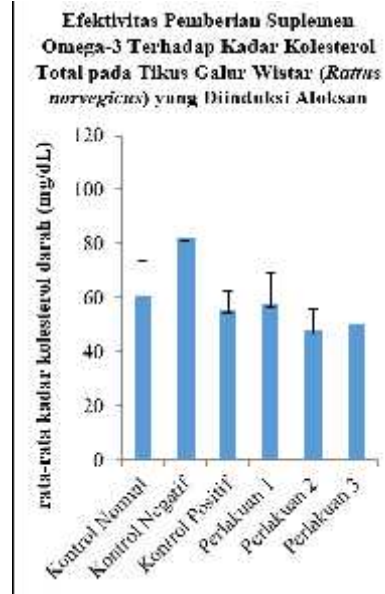
Pembahasan

Diabetes mellitus ditandai dengan hiperglikemia yang dapat menyebabkan perubahan profil lipid, salah satunya peningkatan kadar kolesterol total. Kolesterol meningkat karena kerja enzim lipase peka insulin meningkat akibat defisiensi sekresi insulin atau resistensi insulin (Schofield, 2016). Glukosa darah yang berlebih diubah di jaringan lemak visceral menjadi simpanan lemak dan merangsang inflamasi sehingga mengganggu reseptor insulin dan meningkatkan kerja enzim lipase peka insulin akibat dari makrofag yang melepas mediator TNF- α , enzim tersebut akan meningkatkan lipolisis dan melepas asam lemak bebas ke darah.¹⁰

Berdasarkan tabel 1, hasil pengukuran kadar glukosa darah puasa (KGDP) setelah induksi aloksan mengalami peningkatan yang bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol normal. Sejalan dengan penelitian Ojiako et al (2015), kelompok tikus Wistar yang diinduksi aloksan intraperitoneal selama 5 hari mengalami hiperglikemia signifikan dibanding dengan kelompok kontrol normal.¹¹

Rerata KGDP setelah induksi aloksan memenuhi kriteria diabetes mellitus lebih dari 110 mg/dl, sehingga semua kelompok perlakuan memenuhi kriteria diabetes mellitus.¹² Hiperglikemia terjadi karena aloksan bekerja secara selektif pada sel β pankreas dan terikat *glucose transporter-2* (GLUT-2) lalu memasuki sitoplasma sel β pankreas sehingga menyebabkan kerusakan pada sel β pankreas sebagai penghasil penghasil insulin.¹³ Aloksan memiliki struktur yang mirip dengan glukosa yaitu menghambat kerja enzim glukokinase sel β pankreas dan menyebabkan

proses redoks terjadi berulang sehingga



menghasilkan metabolit berupa asam dialurik, asam dialurik bisa mengalami proses autooksidasi kembali menjadi aloksan dan menyebabkan enzim yang melindungi sel dari paparan ROS berkurang sehingga menginduksi kerusakan sel β pankreas.¹⁴

Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar kolesterol darah setelah pemberian omega-3 dikarenakan nilai $p=0.003$ ($p<0.05$) sehingga H_0 ditolak dan H_1 diterima dan dapat disimpulkan pemberian omega-3 dosis 36 mg/kgBB, 72 mg/kgBB, dan 144 mg/kgBB berpengaruh atau efektif dalam menurunkan kadar kolesterol total pada tikus galur Wistar yang diinduksi aloksan. Selanjutnya dilakukan uji *post-hoc LSD* dan didapatkan bahwa kelompok kontrol positif yang diinduksi aloksan dan diberi simvastatin tidak bermakna terhadap semua kelompok perlakuan, sehingga dapat disimpulkan pemberian omega-3 dengan dosis 36 mg/kgBB sudah cukup karena mendekati atau sama baiknya dengan kelompok kontrol positif.

Kelompok kontrol positif memiliki efek menurunkan kadar kolesterol karena adanya pemberian simvastatin yang bekerja menghambat kerja enzim HMG Co-A Reductase yaitu suatu enzim hati yang berperan dalam pembentukan kolesterol, dengan menurunnya sintesis kolesterol maka hati akan mengkompensasi dengan meningkatkan reseptor LDL pada permukaan hati sehingga terjadi peningkatan sintesis reseptor LDL dan peningkatan jumlah reseptor LDL pada membrane sel hepatosit, hal tersebut akan menurunkan kadar kolesterol darah lebih besar lagi.

Efek simvastatin tersebut sama atau tidak

berbeda dengan efek omega-3 pada uji *post-hoc LSD*, sehingga dapat disimpulkan setiap dosis omega-3 memiliki pengaruh dalam menurunkan kadar kolesterol darah pada tikus. Ketiga dosis tersebut yaitu 36 mg/kgBB, 72 mg/kgBB, 144 mg/kgBB, dosis yang paling efektif dalam menurunkan kadar kolesterol adalah omega-3 dosis 36 mg/kgBB, karena untuk menentukan efektifitas adalah dosis yang paling terkecil. Sehingga pemberian omega-3 dosis 36 mg/kgBB adalah dosis yang paling efektif dalam menurunkan kadar kolesterol total pada tikus galur Wistar yang diinduksi aloksan. Pada penelitian ini juga menunjukkan semakin tinggi dosis omega-3 yang diberikan maka semakin baik untuk menurunkan kadar kolesterol darah pada tikus galur Wistar.

Hasil uji *post-hoc LSD*, sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Hikmah (2018) bahwa omega-3 dari minyak ikan tuna albakora memiliki efek menurunkan kadar kolesterol total pada tikus putih jantan, karena omega-3 merupakan asam lemak sebuah ikatan karbohidrat dengan ikatan alifatik yang dapat bersifat jenuh maupun tak jenuh. Asam lemak adalah dasar pembangun dan penyusun utama lemak (lipid). Omega-3 yang berasal dari ikan hingga tanaman ini membantu mengontrol kolesterol jahat agar tidak menumpuk di pembuluh darah dan mencegah terjadi penyumbatan pemicu PJK dan stroke. Omega-3 meningkatkan kolesterol baik atau HDL. HDL akan menarik LDL dan trigliserida yang berlebihan untuk diangkut keluar dari tubuh sehingga jumlah lemak jahat (LDL dan trigliserida) yang mengalir di darah dapat diminimalkan dan aliran darah menjadi lancar.¹⁵

Penelitian yang dilakukan oleh Dadi (2011) menyatakan bahwa asam lemak omega-3 menunjukkan mampu menurunkan kadar kolesterol LDL, trigliserida dan lipid serum darah pada tikus. Efek klinis dari asam lemak omega-3 dalam menurunkan kadar kolesterol karena pengaruhnya terhadap mekanisme produksi lipoprotein transport dalam hati yang disekresikan dalam darah. Omega-3 dapat menghambat sintesa VLDL sehingga menyebabkan penurunan produksi LDL. Tingginya kadar VLDL dan LDL yang disekresikan dapat menimbulkan endapan kolesterol dalam darah, karena VLDL dan LDL merupakan protein transport yang membawa trigliserida, kolesterol dan fosfolipid dari hati ke seluruh jaringan. Sedangkan HDL akan mengangkut kolesterol ke dalam hati selanjutnya dipecah menjadi asam empedu dan dibuang melalui ekskresi tubuh.¹⁶ Manfaat mengonsumsi asam lemak omega-3 dalam bentuk ekstrak

minyak ikan juga mampu mengurangi resiko terkena PJK yang disebabkan oleh aterosklerosis karena dapat menghambat pembentukan tromboksa- A₂ yang dapat menyebabkan trombosis, vasokonstriktor dan aggregator platelet.¹⁷

Penelitian yang dilakukan oleh Ann C. (2015) bahwa dosis 3.4 g/hari omega-3 secara signifikan menurunkan kolesterol.¹⁸ Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh J. Chris (2013) bahwa pemberian dosis 2-4 g/hari omega-3 dapat menurunkan kadar kolesterol darah, semakin tinggi dosis omega-3 yang diberikan maka terjadi penurunan kolesterol yang lebih signifikan, hal ini dikarenakan semakin tinggi omega-3 yang dikonsumsi maka semakin baik menurunkan LDL kolesterol dan trigliserida darah sehingga dapat mengurangi penyumbatan pembuluh darah akibat kolesterol.¹⁹

Omega-3 merupakan prekursor untuk mediator lipid atau disebut eikosanoid yang bersifat sebagai anti- inflamasi. Omega-3 merangsang metabolisme prostaglandin dan menurunkan trigliserida. Konsumsi tinggi EPA yang terkandung dalam omega-3 dapat meningkatkan kerja lipoprotein lipase yang akan meningkatkan pemecahan lipoprotein-trigliserida dan menurunkan konsentrasi serum trigliserida. Pemberian omega-3 mampu menurunkan kadar trigliserida dengan menurunkan jumlah sekresi trigliserida hepatic dan dengan meningkatkan kecepatan pengeluaran trigliserida dari sirkulasi.⁹

Studi menyebutkan bahwa konsumsi omega-3 berkaitan dengan penurunan trigliserida dan plasma Apolipoprotein C3 (Apo-C3). Apo-C3 berperan dalam patogenesis hipertrigliseridemia. Apo-C3 mengganggu interaksi lipoprotein trigliserida dengan reseptor Apo- B hepatic yang akan memperlambat pelepasan partikel Apo-B dari sirkulasi sehingga menghambat pembentukan VLDL dan LDL.^{21,20}

Pemberian omega-3 menghambat aktivitas enzim *Diacil Gliserol Transferase* (DGAT) dan *Phosphatic Acid Phosphohydrolase* (PAP) yang terlibat dalam proses biosintesa trigliserida hati sehingga menurunkan sekresi trigliserida dan VLDL. Penurunan sintesa dan sekresi trigliserida dan VLDL menyebabkan kadar trigliserida dan VLDL darah menurun. Omega-3 akan meningkatkan aktivitas *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-α* (PPAR-α) yang menyebabkan oksidasi asam lemak meningkat sehingga ketersediaan asam lemak untuk sintesa trigliserida dan VLDL menurun dan menyebabkan terjadinya penurunan kadar trigliserida dan VLDL dalam darah.²²

Pemberian omega-3 menyebabkan aktivitas *Cholesteryl Ester Transfer Protein* (CETP) menurun. CETP adalah enzim yang akan menukarkan trigliserida dari VLDL dengan kolesterol dari HDL dan LDL, sehingga VLDL kaya akan kolesterol, sedangkan HDL dan LDL menjadi kaya akan trigliserida. Dengan menekan aktivitas CETP, maka dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL dan menurunkan kadar kolesterol LDL.^{22,23}

EPA pada omega-3 berperan juga dalam mencegah penyakit degeneratif sejak janin dan pada saat dewasa. Pada saat janin dalam kandungan, EPA sangat diperlukan dalam pembentukan sel-sel pembuluh darah dan jantung. Sementara pada saat dewasa EPA berfungsi menyehatkan darah, mekanisme kerja pembuluh darah dan kerja kantung pengatur sirkulasi darah. Oleh sebab itu akibat kekurangan omega-3 EPA, bisa beresiko menderita penyakit pembuluh darah dan jantung.²⁴

Penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Nisa (2017) bahwa tidak terdapat hubungan asupan omega-3 dengan kadar kolesterol, hal ini kemungkinan dikarenakan adanya faktor lain yang dapat memengaruhi kadar kolesterol seperti aktivitas fisik yang bisa memengaruhi kadar kolesterol darah, karena semakin baik aktivitas fisik maka semakin baik juga kolesterol darah.⁹

Daftar Pustaka

1. PERKENI (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia). 2019. *Pedoman Pemantauan Glukosa Darah Mandiri*. Jakarta: PB Perkeni.
2. ADA (American Diabetes Association). 2020. *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes*. In *Diabetes Care*. Vol. 43: 14–31.
3. IDF (International Diabetes Federation). 2017. *Diabetes Atlas, 8th Edition*.
4. Shofield, JD., Yifen, L., Rao-Balakrishna, P., Malik RA., Soran, H. 2016. *Diabetes Dyslipidemia*. (7)2: 203-219.
5. Nur, M., Esfandiari, F., Anggraeni, S., Septian, D. 2020. Hubungan Indeks Massa Tubuh dengan Kadar Kolesterol Total pada Pasien FKTP Diabetes Melitus Tipe II di Praktik Mandiri Dokter K. Hakikiyah Lampung Tengah Agustus 2019. *Jurnal Medika Malahayati*. 4(1): 1-8.
6. WHO (World Health Organization). 2015. *Raised Cholesterol*. Diakses pada tanggal 4 Agustus 2020.
7. RISKEDAS (Riset Kesehatan Dasar). 2013. *Prevalensi Penderita Kolesterol*. Diakses pada tanggal 4 Agustus 2020.
8. PERKI (Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia). 2013. *Pedoman Tatalaksana Dislipidemia*. Jakarta: Centra Communications.
9. Nisa, FZ. 2017. *Hubungan Asupan Omega-3 dan Omega-6 Dengan Kadar Trigliserida Remaja 15- 18 Tahun*. 6(2): 191-197.
10. Sherwood, L. 2015. *Fisiologi Manusia: Dari Sel ke Sistem, Edisi 8*. Jakarta: EGC.
11. Ojiako, OA., Chikezie, PC., Ogbuji, AC. 2015. *Blood glucose level and lipid profile of alloxan- induced hyperglycemic rats treated with single and combinatorial herbal formulations*. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 6(2): 1- 9.
12. Rahmawati, FC., Djamiatun, K., Suci, N. 2017. *Pengaruh yogurt sinbiotik pisang terhadap kadar glukosa dan insulin tikus sindrom metabolik*. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*. 14(1): 10-18.
13. Nugraha, MR., Hasanah, AN. 2018. *Metode Pengujian Aktifitas Antidiabetes', Farmaka*. 16(3): 28-34.
14. Ighodaro, OM., Adeosun, AM., Okinloye, OA. 2018. *Alloxan-induced diabetes, acommon model for evaluating the glycemic-control potential of the rapeutic compound sand plants extracts in experimental studies*. Vol. 53: 365-374.
15. Fitriani, H. 2018. *Pengaruh Pemberian Minyak Ikan Tuna Albakora (Thunnus alalunga) Terhadap Kadar Kolesterol Total, HDL, dan LDL Pada Tikus Putih Jantan Dengan Hiperkolesterol*. *Jurnal Kedokteran & Kesehatan*. (4)2: 67-73.
16. Sukarsa, DR. 2011. *Studi Aktivitas Asam Lemak Omega-3ikan Laut Pada Mencit Sebagai Model Hewan Percobaa*. *Buletin Teknologi Hasil Perikanan*. 7(1): 68-79.
17. Simopoulos, AP. 2016. *An increase in the Omega- 6/Omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity*. *Nutrients*. 8(3):1–17.
18. Ann C. Skulas-Ray. 2019. *Omega-3 Fatty Acids For The Management Of Hypertriglyceridemia: A Science Advisory From The American Heat Association*. *Ahajournals*. (140)12: 673-691.
19. J. Chris Bradberr Y., Daniel E. Hilleman. 2013. *Overview Of Omega-3 Fatty Acid Therapies*. *P&T*. (38)11: 681-691.
20. Dunbar, RL., Nicholls, SJ., Maki, KC., Roth, EM., Orloff, DG., Curcio, D., Johnson, J., Kling, D., and Davidson, MH. 2015. *Effects of Omega-3 Carboxylic Acids on Lipoprotein Particles and Other Cardiovascular Risk Markers in High-Risk Statin-Treated Patients with Residual Hypertriglyceridemia*. (14)98: 1-10.
21. Jump DB., Depner, CM. 2012. *Omega-3*

- fatty acid supplementation and cardiovascular disease*. J Lipid Res. 53(12): 2525–2545.
22. Purnomo, S, 2014 *Pengaruh Suplementasi Omega 3 Terhadap Profil Lipid pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Obese di RSUD dr. Moewardi Surakarta* [tesis]. Surakarta (ID). Jakarta. Universitas Sebelas Maret Surakarta.
23. Faadlilah, N., Ardiaria, M. 2016. *Efek Pemberian Seduhan Kulit Buah Naga Merah (Hylocereus polyrhizus) Terhadap Kadar HDL Tikus Sprague Dawley Dislipidemia*. 5(4): 280-288
24. Diana, FM. 2012. *Omega 3*. Andalas Journal of Public Health. 6(2)