

3. EFEK KONSUMSI DAN PERKEMBANGAN PENGETAHUAN MENGENAI LEMAK TERHADAP KESEHATAN KARDIOVASKULAR

3.1. Penyakit Kardiovaskular dan Proses Terbentuknya

Cardiovascular disease (CVD) atau penyakit kardiovaskular merupakan segala penyakit yang terjadi akibat adanya kegagalan fungsi jantung serta pembuluh darah, dan penyakit ini menjadi penyebab kematian tertinggi di dunia (Ganesan et al., 2018). Oleh karena tingginya angka kematian akibat penyakit ini, maka berbagai macam upaya dilaksanakan oleh sebagian besar negara untuk mencegah dan menurunkan resiko terjadinya penyakit kardiovaskular. Penyebab utama terjadinya penyakit kardiovaskular belum dapat diungkapkan dengan jelas, namun terdapat beberapa kondisi yang dapat meningkatkan resiko terjadinya CVD dan kondisi – kondisi ini disebut sebagai faktor resiko CVD.

Beberapa faktor resiko utama yang dapat memicu terjadinya CVD adalah tekanan darah tinggi, kebiasaan merokok, pola konsumsi yang tidak sehat, kadar LDL-c yang tinggi, diabetes, aktivitas fisik yang rendah, *overweight* dan obesitas, genetik (riwayat keluarga memiliki CVD), usia, jenis kelamin, dan stress berlebih. Serangan jantung (*heart attacks*) dan stroke merupakan CVD yang paling sering terjadi. Keduanya disebabkan oleh tersumbatnya pembuluh darah sehingga menghambat darah untuk mengalir dari jantung ke otak atau sebaliknya. Kedua kondisi ini sering terjadi karena adanya penumpukkan lemak di dinding bagian dalam pembuluh darah yang berfungsi sebagai jalur *supply* darah ke otak atau jantung. Penumpukan lemak di pembuluh darah ini disebut sebagai aterosklerosis. Menurut (Ganesan et al., 2018) *endothelial dysfunction* dan inflamasi yang terjadi di pembuluh darah dapat menyebabkan aterosklerosis. Stroke juga dapat terjadi karena pendarahan atau pecahnya pembuluh darah di otak atau dari gumpalan darah (WHO, 2019).

Aterosklerosis termasuk ke dalam kategori *chronic inflammatory disease* (Hansson & Hermansson, 2011), dan salah satu penyebabnya adalah tingginya jumlah *proinflammatory cytokines* dalam tubuh. Proses pembentukan aterosklerosis dimulai dengan pengendapan lemak di salah satu bagian dari pembuluh arteri, yang selanjutnya diikuti dengan proliferasi sel otot polos dan matriks berserat pada pembuluh darah sehingga lama kelamaan membentuk plak (Zhu et al., 2018). Proses terjadinya arterosklerosis terbagi menjadi 4 tahap : kerusakan atau disfungsi endotel, migrasi LDL ke intima, respons inflamatorik, serta pembentukan kapsul fibrosis (Kumar & Cannon, 2009).

Endothelial dysfunction disebabkan oleh meningkatnya produksi ROS (*reactive oxygen species*) yang mengakibatkan menurunnya jumlah *nitric oxide* (NO) (Kumar & Cannon, 2009). ROS dapat terbentuk dari *xantin oxidase*, *NAD(P)H oxidase*, *lipoxigenase*, mitokondria, dan nitrit sintase yang tidak memiliki pasangan dalam sel vaskular. Dalam kondisi tubuh normal, ROS diproduksi dalam jumlah yang rendah dan berfungsi sebagai mediator yang meregulasi sel otot polos (*smooth muscle cell*) untuk kontraksi, relaksasi, serta pertumbuhan (Sargowo, 2015).

Nitric oxide (NO) disintesis oleh sel endotel, dan berperan penting sebagai anti-platelet, anti-proliferasi, anti-inflamasi, serta berperan dalam menurunkan permeabilitas endotel. *Endothelial dysfunction* dapat menyebabkan menurunnya jumlah NO dan juga inaktivasi NO oleh superoksida (O_2^-), kemudian membentuk peroksinitrit ($ONOO^-$)²⁶ yang merupakan ROS (Sargowo, 2015). Kondisi ini dapat mengakibatkan terganggunya homeostatis yang ada pada endotel dengan adanya peningkatan *adhesiveness* endotel terhadap leukosit dan platelet, dan mengakibatkan adanya perubahan pada permeabilitasnya. Selain perubahan tersebut, kondisi ini mengakibatkan perubahan sifat endotel menjadi anti-koagulan serta membentuk molekul molekul vasoaktif, cytokines, serta faktor pertumbuhan (Ross, 1999). Pada kondisi normal, respon inflamasi tubuh akan menetralkan atau menghilangkan molekul ini, namun pada kondisi tidak normal

pembentukan molekul akan terus berlanjut. Oleh karena itu, respon inflamasi yang muncul adalah migrasi dan proliferasi sel otot polos, yang lama kelamaan akan menebal pada dinding arteri.

Low density lipoprotein (LDL) yang bersirkulasi di dalam pembuluh darah memiliki kemampuan infiltrasi ke bagian dalam endotelium dan kemampuan adhesi ke komponen matriks ekstraseluler seperti proteoglikan. Hal ini menyebabkan LDL dapat terakumulasi di tunika intima, yang merupakan bagian paling dalam dari pembuluh arteri. Apolipoprotein-B100 (ApoB100) kemudian berikatan dengan proteoglikan melalui interaksi ionik. Dengan adanya penumpukan ini, partikel LDL yang terperangkap di intima sangat mudah mengalami oksidasi oleh *myeloperoxidase* dan *lipoxigenase*, atau oleh ROS lain yang kemudian memicu terjadinya respon inflamasi (Hansson & Hermansson, 2011). *Oxidized LDL* (oxLDL) kemudian berikatan dengan *Toll-like receptors* (TLRs) dan mengaktifkan *innate immunity*.

Oleh karena adanya oksidasi lipid dan sitokin lain dalam arteri, terjadilah aktivasi sel endotel yang membuat monosit dan limfosit T terinfiltrasi ke dalam lapisan intima vaskular. Proses ini dibantu oleh molekul adhesi di permukaan endotel yakni *Inter Cellular Adhesion Molecule - 1* (ICAM-1), *Vascular Cell Adhesion Molecul -1* (VCAM-1) serta selektin (Hansson & Hermansson, 2011). Lipid yang teroksidasi juga akan mensekresi sitokin yang kemudian akan mengaktifkan makrofag dan sel T. Kemokin selanjutnya menarik sitokin, mengaktifkan leukosit, dan kemudian memicu migrasinya ke lapisan intima. Monosit yang masuk ke dinding arteri terdiferensiasi menjadi makrofag dan mencerna oxLDL melalui *receptor scavenger*. Dari proses fagositosis ini terbentuklah *foam cell* yang lama kelamaan terakumulasi dan membentuk *fatty streaks*.

Selama pembentukan lesi intima, beberapa *foam cell* mati karena apoptosis, dan apoptosis ini juga membantu pembentukan plak. Selain membentuk *foam cell*, monosit juga memproduksi substansi beracun lainnya seperti *tumor necrosis*

factor (TNF), *growth factor interleukin-1* (IL-1) , substansi prekoagulasi, dan radikal bebas yang semakin menambah kerusakan pada endotelium (Corsini et al., 1996). TNF dan IL-1 menyebabkan *smooth muscle cell* (SMC) bermigrasi ke lumina dinding pembuluh darah dan mensintesis matriks ekstraseluler dari *fibrous cap*. *Fibrous cap* terdiri dari jaringan serat yang mengandung kolegan, SMC, makrofag dan limfosit T yang mengakibatkan plak arterosklerosis menonjol dan dapat membatasi aliran darah di pembuluh darah (Steinbrecher, Parthasarathy, Leake, Witztum, & Steinberg, 1984). Makrofag akan mensintesis meta proteinase yang berperan pada lisis dari matriks ekstraseluler. TNF- α akan diproduksi oleh sel T dan akan mencegah sintesis kolagen di SMC, melemahkan plak, dan membuat *fibrous cap* rusak serta rentan mengalami ruptur. Kerusakan ini mengakibatkan kolagen dan lipid keluar mengalir pada pembuluh darah, mengaktifasi adhesi platelet, dan akhirnya memicu pembentukan bekuan darah yang dapat secara tiba – tiba menutup aliran pembuluh darah.

3.2. Cardiovascular Disease Markers

Identifikasi aterosklerosis menjadi sebuah langkah yang penting untuk mendeteksi CVD maupun mencegahnya. Analisa kesehatan kardiovaskular yang paling dasar dan banyak digunakan adalah pengukuran kadar total kolesterol, *low density lipoprotein cholesterol* (LDL-c), dan *high density lipoprotein cholesterol* (HDL-c) dalam darah. Pada pengukuran dan pengelolaan resiko CVD, salah satu faktor resiko yang sering diukur adalah kondisi *hyperlipidemia*, yang dapat dideteksi dengan cara melakukan pengukuran laboratorium secara rutin pada profil lemak individu yang terdiri dari pengecekan kadar total kolesterol, LDL-c, HDL-c, serta trigliserida (TG) (Saeed, Nambi, & Jones, 2019). Namun selain keempat pengukuran tersebut, beberapa prediktor resiko seperti apolipoprotein-B (ApoB) dan apolipoprotein-A1 (ApoA1) menjadi alternatif yang banyak digunakan juga. Pengukuran non-HDL-c, rasio kolesterol dengan HDL-c, LDL-c dengan HDL-c, ApoB dengan ApoA1, serta ApoB dengan HDL-c juga banyak dianjurkan dalam *screening* kesehatan kardiovaskular (Ridker, Cook, Bradwin, & Buring, 2013). Apolipoprotein adalah bagian protein dari sebuah lipoprotein, yang berfungsi

untuk mentranspor lemak di dalam darah. *Very low density lipoprotein* (VLDL), *intermediate density lipoprotein* (IDL), dan LDL masing – masing hanya bisa membawa satu apolipoprotein-B, oleh karena itu karakteristiknya dapat merefleksikan seberapa tinggi tingkat aterogenik lipoprotein dalam plasma (Zhan et al., 2018). Sedangkan 60 - 70% apolipoprotein pada HDL-c merupakan apolipoprotein-A1 yang dapat diukur serta menunjukkan asosiasi yang positif dengan kadar HDL-c dalam darah (Parish et al., 2009). Menurut (Mente et al., 2017; Walldius & Jungner, 2006) rasio apoB/apoA1 memiliki korelasi yang lebih tinggi pada resiko CVD jika dibandingkan rasio HDL-c/LDL-c, namun belum terdapat penelitian dengan skala besar dan lebih akurat yang mengukur secara langsung korelasi antara keempat faktor ini.

Small sized LDL dan *medium sized* LDL ditunjukkan memiliki asosiasi yang lebih kuat terhadap CVD dibandingkan dengan konsentrasi LDL yang lebih besar (*larger LDL size*) (Musunuru et al., 2009; Tsai et al., 2014). Pengukuran kolesterol dalam darah saja tidak cukup untuk mendeteksi status kesehatan kardiovaskular, karena masing – masing individu memiliki variasi jumlah fraksi LDL yang berbeda, yang efeknya juga akan berbeda terhadap kesehatan kardiovaskular seseorang (Saeed et al., 2019). Oleh karena itu beberapa sumber menganjurkan pengukuran *low density lipoprotein particles* (LDL-P) yang mengukur jumlah LDL berdasarkan ukuran partikelnya, sebagai pengukuran lebih lanjut terutama bagi pasien dengan kondisi klinis special seperti pasien *atherosclerotic cardiovascular disease* (ASCVD) maupun pasien CVD dalam pengobatan statin (Jacobson et al., 2015).

Selain menggunakan identifikasi faktor resiko di atas, terdapat identifikasi lain yang dapat digunakan. Beberapa *inflammatory biomarkers* yang dapat digunakan untuk mendeteksi terjadinya CVD terutama aterosklerosis adalah *high sensitivity C-reactive protein* (hsCRP), *serum amyloid A* (SAA), sitokin (interleukin), *circulating adhesion molecules* (VCAM-1, ICAM-1), *pentraxin 3*, *fibrinogen*,

Apolipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), dan *soluble CD40 ligand* (Tibaut et al., 2019).

Dalam proses pembentukan aterosklerosis, perpindahan sel ke bagian yang terinflamasi/terinfeksi diinduksi oleh adanya peningkatan regulasi molekul adhesi seperti *intercellular molecule-1 (ICAM-1)*, *vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)*, dan *E-selection* yang ada pada permukaan sel endotelium, mengakibatkan terjadinya pengikatan leukosit dan diapedesis selanjutnya (Calder, 2003). Aktivitas leukosit ini diinduksi oleh beberapa pemicu salah satunya LPS/lipopolisakarida (*bacterial endotoxin*) yang dapat mengaktifkan monosit/makrofag, serta memicu mereka untuk membentuk sitokin seperti TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8; eicosanoid seperti prostaglandin (PG)E₂; *nitric oxide (NO)*; *matrix metalloproteinases (MMP)*. Oleh karena itu, karena regulasi molekul adhesi berperan sangat penting dalam tahap awal pembentukan aterosklerosis maka pengukuran ICAM-1 dan VCAM-1 juga dapat digunakan sebagai biomarker CVD dengan mendeteksi adanya inflamasi yang berlebihan. Demikian juga dengan sitokin yang terbentuk dalam inflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 juga dapat mendeteksi adanya inflamasi kronis. Menurut (Calder, 2003), jumlah *inflammatory cytokines* yang tinggi memiliki efek destruktif bagi tubuh. Penggunaan pengukuran *inflammatory cytokines* sebagai *biomarker* juga disarankan dalam studi Tuomisto et al., (2006) yang mengungkapkan bahwa TNF- α dapat menunjukkan asosiasi yang kuat terhadap kenaikan resiko CHD dan CVD, serta kematian total pada laki – laki.

C-reactive protein (CRP), merupakan reaktan fase akut yang disintesis di hati sebagai respon dari proses inflamasi (stimulasi sitokin) (Tuomisto et al., 2006). Pada aterosklerosis, CRP disintesis dalam jumlah yang kecil, oleh karena itu dalam analisisnya diperlukan sensitifitas yang tinggi agar jumlah kuantitasnya dapat dihitung dengan lebih tepat. Sekresi CRP merupakan salah satu bentuk respon *foam cell* kepada IL-6 yang ada pada plak di pembuluh darah (Tibaut et al., 2019). Hs-CRP terkonfirmasi oleh *Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*

menjadi *biomarker* untuk mengidentifikasi adanya proses inflamasi di sekitar pembuluh darah pada perokok akut dan kronis (Kianoush et al., 2017).

3.3. Proses Metabolisme *Dietary Fat*

Salah satu cara menurunkan resiko dan menghindari terjadinya penyakit kardiovaskular adalah dengan menjaga pola makan yang baik dan sehat. Konsumsi lemak menjadi salah satu faktor penting dalam keseimbangan pola makan seseorang. Lemak merupakan sumber energi bagi tubuh yang diperoleh dari konsumsi makanan, dengan kontribusi energi yang paling besar jika dibandingkan dengan makronutrien lain (9 kkal/1 gram lemak yang dikonsumsi) dan setara dengan dua kali protein dan karbohidrat (4 kkal/gram) (Fennema, 1996). Lemak terdiri dari dua komponen dasar yakni asam lemak dan gliserol. Asam lemak sendiri terbagi menjadi dua jenis yakni asam lemak jenuh (*saturated fatty acid* / SFA) yang memiliki ikatan rangkap, dan asam lemak tidak jenuh (*unsaturated fatty acid*) yang tidak memiliki ikatan rangkap. Kemudian asam lemak tidak jenuh dibagi menjadi dua lagi yakni asam lemak dengan satu ikatan rangkap (*mono unsaturated fatty acid* / MUFA) dan asam lemak dengan ikatan rangkap dua atau lebih (*poly unsaturated fatty acid* / PUFA) (Fennema, 1996).

Berdasarkan sumbernya, lemak dibagi menjadi lemak hewani dan lemak nabati. Lemak hewani dan sebagian besar minyak nabati merupakan lemak dengan asam lemak rantai panjang atau disebut sebagai *long chain fatty acid* (LCFA) yang memiliki lebih dari 12 atom karbon. Selain itu terdapat dua jenis asam lemak lainnya yakni asam lemak dengan rantai pendek atau *short chain fatty acid* (SCFA) yang mengandung 2 – 4 atom karbon, serta asam lemak rantai sedang atau *medium chain fatty acid* (MCFA) yang mengandung 6 – 12 atom karbon (Sartika, 2008). Panjang rantai karbon serta konfigurasi *cis* dan *trans* yang dimiliki oleh asam lemak dapat menunjukkan sifatnya di suhu ruang (27 °C), semakin panjang rantai karbon yang dimiliki maka titik cairnya akan semakin tinggi dan semakin sulit larut (Mamuaja, 2017). Selain menunjukkan sifat pada suhu ruang, panjang rantai karbon asam lemak juga menunjukkan sifat kelarutan

dari lemak yang disusunnya. Semakin panjang rantai karbon maka semakin rendah kelarutannya di dalam air. Jika dibandingkan dengan asam lemak tidak jenuh, SFA lebih bersifat stabil atau tidak mudah bereaksi. Asam lemak tidak jenuh memiliki ikatan ganda yang mudah bereaksi dengan oksigen (teroksidasi).

Proses pencernaan lemak di dalam tubuh disebut sebagai metabolisme lemak. Ketika makanan mengandung lemak masuk ke dalam usus, hormon koleistokinin dirangsang oleh kontraksi usus, dan kemudian hormon ini merangsang sekresi cairan empedu yang berfungsi untuk mengemulsi lemak menjadi molekul lemak dengan ukuran yang lebih kecil atau kilomikron. Selanjutnya butiran lemak ini akan dihidrolisis oleh enzim lipase yang diproduksi oleh pankreas. Metabolisme lemak dimulai di mulut lewat pencernaan kimiawi yang dibantu oleh enzim lipase lingual. Selanjutnya, lemak masuk ke lambung, dan mengalami pencernaan kimiawi lanjutan oleh lipase lambung, dan mengalami pencernaan mekanis oleh gerakan peristaltik dari lambung. Setelah mencapai usus halus, pencernaan dan penyerapan lipid terjadi dibantu oleh enzim lipase yang disekresi oleh pankreas yang digunakan untuk membantu memecah trigliserida hingga menjadi asam lemak individu dan kemudian dapat diserap ke dalam usus halus. Proses pemecahan ini disebut sebagai hidrolisis.

Berbeda dengan trigliserida, kolesterol yang dikonsumsi tidak mengalami degradasi sampai di usus halus. Bersama dengan kolesterol, asam lemak individu dan gliserol akan bergabung membentuk sebuah struktur yang disebut sebagai misel. Asam lemak dan monogliserida selanjutnya terdifusi dan masuk ke sel epitel usus, dan bergabung kembali menjadi trigliserida. Kemudian trigliserida dan kolesterol membentuk sebuah partikel yang lebih besar disebut sebagai kilomikron agar dapat diangkut ke aliran darah dan masuk ke jaringan adiposa atau jaringan lain di dalam tubuh. Lemak bersifat hidrofobik, oleh karena itu perlu berikatan dengan lipoprotein agar dapat diangkut melalui darah. Setelah diangkut menuju jaringan, kilomikron akan dipecah oleh lipoprotein lipase untuk melepaskan trigliserida, yang kemudian dipecah menjadi asam lemak dan gliserol.

Gliserol akan mengalami glikolisis dan diubah menjadi dihidroksi aseton fosfat. Sedangkan asam lemak akan mengalami oksidasi di dalam mitokondria untuk menghasilkan energi (Gyamfi, Awuah, & Owusu, 2019).

3.4. Sumber *Dietary Fat*

Lemak yang dikonsumsi sehari – hari oleh manusia sering dikategorikan menjadi dua, yakni lemak/*fats* yang berbentuk padat pada suhu ruang dan minyak/*oils* yang berbentuk cair pada suhu ruang (Fennema, 1996). Hampir 90% *dietary fat* ada dalam bentuk trigliserida yang terdiri dari gliserol dan asam lemak yang teresterifikasi. Sifat fisik lemak ditentukan dari kandungan asam lemaknya,. Semakin banyak asam lemak yang dikandung maka sifat fisiknya semakin rendah dan cenderung berbentuk cair pada suhu ruang. Sehubungan dengan hal tersebut, semakin tinggi kandungan lemak tidak jenuhnya maka reaksi oksidasi yang dapat merusak lemak semakin mudah terjadi (Mamuaja, 2017). Kegunaan lemak dalam bahan pangan sangat penting dan beragam karena lemak memiliki sifat yang memberikan kontribusi pada kualitas makanan seperti tekstur, rasa, nutrisi, serta dapat memberikan manipulasi pada berbagai proses pengolahan pangan. Bahan pangan sumber lemak memiliki fungsi biologis dan efek masing – masing terhadap tubuh tergantung dengan jenis lemak penyusun, komposisi, dan sifatnya.

Lemak pangan diproduksi oleh hewan dan tumbuhan. Lemak tumbuhan atau biasa disebut lemak nabati banyak diperoleh dari : biji – bijian seperti kedelai, *rapeseed*, *cottonseed*, *sunflower*, dan jagung; dari buah seperti zaitun, sawit, dan alpukat; dari kacang – kacangan seperti almond dan *walnut*. Sumber lemak hewani sebagian besar berasal dari : daging sapi; ikan berlemak seperti salmon dan sarden; telur; susu. Selain lemak yang terdapat secara alami di bahan pangan, lemak pangan juga banyak berasal dari produk olahan atau turunan bahan pangan di atas seperti contohnya keju, mentega, krim, yang merupakan turunan dari susu.

3.4.1. Sumber Trigliserida / Triasigliserol

Sebagian besar lemak (95 - 98%) yang dikonsumsi oleh manusia adalah lemak dalam bentuk trigliserida. Trigliserida sendiri merupakan lipid sederhana, terdiri dari tiga asam lemak yang berikatan dengan *single glicerol*. Trigliserida bersifat non polar, hidrofobik, dan tidak dapat larut dalam air. Trigliserida dapat ditemukan pada hewan vertebrata dalam bentuk cadangan makanan yang disimpan dalam sel, sedangkan pada tumbuhan trigliserida disimpan di dalam benih. Dalam tubuh manusia, trigliserida dihidrolisis oleh enzim lipase menjadi asam lemak untuk menghasilkan energi.

3.4.2. Sumber *Saturated Fatty Acid* (SFA)

Asam lemak seperti asam metanoat, asam etanoat, dan asam propanoat (C1-C3) tidak dapat ditemukan pada bahan pangan alami, sehingga sering dikeluarkan dari kategori SFA. Sedangkan asam butirrat (C4) dapat ditemukan pada lemak susu (Akoh, 2017). SFA banyak terdapat pada sebagian besar *vegetable oils* terutama pada minyak yang berasal dari biji – bijian dan *tropical oils* seperti minyak kelapa dan *cocoa butter* (Fennema, 1996). Minyak kelapa mengandung 91% SFA, minyak sawit mengandung 50% SFA dengan komposisi asam palmitat sebesar 44%. Mentega juga merupakan bahan pangan yang tinggi akan SFA (65%) (Mamuaja, 2017). Selain berbagai minyak, santan merupakan bahan pangan yang mengandung tinggi SFA dan banyak ditemukan di berbagai olahan masakan Asia seperti Indonesia (Hanum, 2016).

Menurut penelitian (Hayati, 2010), santan mengandung 89 - 91% asam lemak jenuh dengan komposisi tertingginya adalah asam laurat (42%), asam miristat (18.3%), dan asam palmitat (10.9%). Selain makanan bersantan, konsumsi gorengan juga tinggi di Indonesia. Gorengan adalah makanan yang diolah dengan metode penggorengan menggunakan minyak. Minyak yang paling sering digunakan di Indonesia adalah minyak kelapa sawit yang 50% nya merupakan SFA dengan komposisi 44% asam palmitat (C16:0) dan 6% asam stearat (C18:0) (Nusantoro & Flora, 2012). Berdasarkan Laporan Nasional Riskesdas 2018, 45%

penduduk Indonesia usia >3 tahun mengonsumsi makanan berlemak atau gorengan sebanyak 1-6 kali per minggu (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2018). Selain makanan bersantan dan gorengan, SFA banyak diperoleh masyarakat Indonesia dari produk makanan ringan, coklat, serta margarin yang merupakan produk turunan dari minyak kelapa sawit (Sofwan Sinaga & Siahaan, 2018).

Nama Umum	Simbol	Sumber
Butirat / <i>Butyric</i>	C4:0	Lemak <i>butter</i>
Kaprilat / <i>Caprylic</i>	C8:0	Minyak inti kelapa sawit
Kaprat / <i>Capric</i>	C10:0	Minyak kelapa
Laurat / <i>Lauric</i>	C12:0	Minyak kelapa, <i>butter</i> , minyak inti kelapa sawit
Miristat / <i>Myristic</i>	C14:0	Lemak <i>butter</i> , minyak kelapa, minyak inti kelapa sawit
Palmitat / <i>Palmitic</i>	C16:0	Sebagian besar lemak dan minyak
Stearat / <i>Stearic</i>	C18:0	Sebagian besar lemak dan minyak
Arakidat / <i>Arachidic</i>	C20:0	<i>Lard</i> . Minyak kacang tanah

Tabel 1. Daftar SFA dan Sumbernya

3.4.3. Sumber *Unsaturated Fatty Acid*

Asam lemak tidak jenuh diklasifikasikan menjadi *monounsaturated fatty acid* (MUFA) yang memiliki satu ikatan rangkap dan *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) yang memiliki lebih dari satu ikatan rangkap. MUFA yang paling banyak ditemukan adalah asam oleat (18:1 ω 9) yang banyak terdapat pada minyak zaitun (70%), minyak kanola (61%), *sunflower oil* (40%), minyak wijen, dan minyak kacang tanah (Akoh, 2017). Selain dari minyak nabati, MUFA juga banyak berasal dari kacang – kacang seperti kacang mete, almond, pistachio, macadamia, hazelnut, buah seperti alpukat, dan beberapa lemak hewan.

Berbeda dengan asam lemak lainnya, PUFA terbagi menjadi asam lemak esensial dan non esensial. Asam lemak esensial merupakan kategori asam lemak yang

tidak dapat disintesis oleh manusia, atau dapat disintesis tetapi dalam jumlah yang sangat sedikit sehingga tidak dapat memenuhi fungsi fisiologisnya (menghambat pertumbuhan, fungsi jaringan tubuh) (Sartika, 2008). Pada manusia asam lemak yang termasuk dalam kategori esensial adalah omega-6 seperti asam linoleat (LA), dan omega-3 seperti asam α -linolenat (ALA). Kedua asam lemak tersebut tidak dapat disintesis oleh manusia. Sedangkan dan omega-3 rantai panjang seperti asam eikosapentaenoat (EPA) dan asam dokoheksaenoat (DHA) dapat disintesis dari ALA, namun dalam jumlah yang kecil sehingga tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh dan masuk ke dalam kategori asam lemak esensial juga. Asam lemak esensial menjadi prekursor senyawa *eicosanoid* yang memiliki peran seperti hormon yakni prostaglandin, tromboksan, protasiklin, serta leukotrien yang penting dalam mengatur tekanan darah, denyut jantung, kekebalan tubuh, rangsangan saraf, kontraksi otot, dan penyembuhan luka (Sartika, 2008). Contoh asam lemak non esensial adalah asam arakidonat, linoleat, linolenat yang memiliki peran penting dalam transport dan metabolisme lemak, fungsi imun, serta menjaga fungsi membran sel.

Berbeda dengan MUFA, PUFA lebih banyak ditemukan dalam sifat cair pada suhu ruang maupun suhu dingin dikarenakan titik lelehnya yang lebih rendah dibandingkan MUFA dan SFA. Asam lemak omega-3 (terutama ALA) banyak diperoleh dari : sumber nabati seperti minyak nabati, kacang walnut, *flax seed* dan minyaknya, serta sayuran hijau; dan sumber hewani dari beberapa lemak hewan (*grass-fed animal*). Sedangkan EPA dan DHA sebagian besar berasal dari ikan sehingga sering juga disebut sebagai *marine omega-3*.

Nama Umum	Symbol	Sumber
Palmitoleat / <i>Palmitoic</i>	C16:1 n-7	Sebagian besar lemak dan minyak
Oleat / <i>Oleic</i>	C18:1 n-9 (cis)	Sebagian besar lemak dan minyak
Elaidat / <i>Elaidic</i>	C18:1 n-9 (trans)	Minyak nabati terhidrogenasi, lemak <i>butter</i> , lemak daging sapi

Linoleat / <i>Linoleic</i> (LA)	C18:2 n-6 (cis)	Sebagian besar minyak nabati
Alfa-linoleat / <i>Alpha-linoleic</i> (ALA)	C18:3 n-3 (cis)	Minyak kedelai, minyak kanola / <i>rapeseed</i>
Gama-linoleat / <i>Gamma-linoleic</i> (GLA)	C18:3 n-6	<i>Blackcurrant</i> , minyak biji – <i>ijian</i> , <i>evening primrose oil</i> , <i>borage oil</i>
Arakidonat / <i>Arachidonic</i> (AA)	C20:4 n-6 (cis)	Lemak babi, lemak unggas
Eikosapentanoat / <i>Eicosapentaenoic</i> (EPA)	C20:5 n-3 (cis)	Minyak ikan
Dokosaheksaenoat / <i>Docosahexanoic</i> (DHA)	C22:6 n-3 (cis)	Minyak ikan

Tabel 2. Daftar *Unsaturated Fatty Acid* dan Sumbernya

3.4.4. Sumber *Trans Fatty Acid* (TFA)

Asam lemak trans merupakan asam lemak dengan struktur kimia dengan posisi trans atau bersebrangan. TFA didapatkan dari hasil hidrogenasi *unsaturated fatty acid* seperti linoleat, linolenat, arakidonat, dan oleat (Sartika, 2008). Minyak nabati yang mengandung tinggi SFA seperti minyak kedelai, jagung, kanola, kelapa, dan sawit adalah beberapa contoh bahan yang peka terhadap pemanasan, sehingga ketika digunakan untuk menggoreng dengan metode *deep frying* terjadi reaksi polimerisasi termal serta oksidasi yang membentuk TFA (Fennema, 1996). Selain itu, pembentukan TFA juga bisa terjadi akibat adanya isomerisasi ikatan rangkap *cis* yang tidak stabil menjadi konfigurasi *trans* yang lebih stabil, contohnya perubahan asam oleat menjadi asam elaidat (Sartika, 2008).

Ikatan *trans* merupakan konfigurasi yang berenergi lebih rendah dibandingkan dengan *cis*, hal ini mengakibatkan TFA berbentuk linear serta dalam suhu kamar bersifat padat (asam elaidat, titik leleh 45°C). Sumber TFA pada makanan sehari – hari adalah berbagai produk hidrogenasi minyak nabati seperti margarin, *shortening*, HVO (*hydrogenated vegetable oil*), serta produk – produk yang diolah dengan HVO seperti keripik, biskuit, dan sereal. Metode hidrogenasi ditujukan untuk menghambat kecepatan reaksi oksidasi sehingga produk tidak mudah

tengik. Hal ini bisa terjadi karena proses hidrogenasi akan menurunkan ketidakjenuhan asam lemak dan membuat produk menjadi lebih tahan lama (Fennema, 1996). TFA secara alami terdapat pada hewan – hewan ruminansia, oleh karena itu TFA juga dapat didapatkan dari susu, mentega, keju, telur, dan daging. Contoh lain dari lemak trans adalah *vaccenic acid* yang terdapat pada air susu ibu, dan beberapa isomer dari *conjugated linoleic acid* (CLA) terdapat pada daging dan produk dairy seperti mentega yang mengandung kurang lebih 3% lemak trans.

Menurut Sartika (2008), pada masyarakat Indonesia TFA paling banyak diperoleh dari makanan gorengan (ayam goreng tepung, tempe goreng, dll), dari produk ruminansia (daging rawon, sup sapi, burger daging sapi, dll), dan dari produk makanan jadi yang diolah dengan HVO (coklat, kue, biscuit). Selain terdapat secara alami pada hewan ruminansia, TFA juga terdapat secara alami dalam jumlah yang kecil pada beberapa tumbuhan seperti *leeks*, selada dan bayam yang mengandung *trans-3-hexadecenoic acid*, juga pada *rapeseed oil* yang mengandung *brassicidic acid* (22:1 Δ 13t) dan *gondoic acid* (20:1 Δ 11t).

3.4.5. Sumber Kolesterol

Kolesterol merupakan sterol (*modified steroid*) yang termasuk ke dalam kategori lipid. Kolesterol secara alami diproduksi oleh sel hewan (terutama *hepatic cell*) dan merupakan penyusun membran sel hewan. Kolesterol tidak esensial bagi tubuh manusia karena secara natural tubuh dapat memproduksi kolesterol dalam jumlah yang cukup. Dalam tubuh manusia, kolesterol berperan penting dalam biosintesis hormon steroid, asam empedu, serta prekursor vitamin D (Hanukoglu, 1992). Laki – laki dengan berat 68 kg secara normal mensintesis 1 gram (1000 mg) kolesterol per harinya, dan dalam tubuhnya terdapat sekitar 35 g yang sebagian besar berada di membran sel. Apabila jumlah asupan kolesterol sangat rendah (contohnya pada vegan), maka sintesis kolesterol dari tubuh akan semakin banyak, begitu sebaliknya (Lecerf & De Lorgeril, 2011). Hal ini mengakibatkan usaha penurunan kadar kolesterol dalam darah (*serum cholesterol*) dengan cara

kontrol pola konsumsi atau diet saja sangat sulit untuk dilakukan. Kolesterol yang dikonsumsi manusia sebagian besar dalam wujud teresterifikasi yang menyebabkan kolesterol sulit dipecah dan diserap oleh usus. Hal ini yang membuat asupan kolesterol tidak menunjukkan kenaikan kolesterol dalam darah dalam 7 – 10 jam setelah dikonsumsi. Namun dalam 7 jam pertama dikonsumsi, kolesterol akan didistribusikan ke tubuh melalui berbagai macam lipoprotein dan mengakibatkan kenaikan kadar lipoprotein tersebut dalam darah (Dubois et al., 1994). Konsumsi kolesterol yang terlalu tinggi akan meningkatkan ekskresi empedu dan usus (Lecerf & De Lorgeril, 2011). Terdapat beberapa orang yang memiliki permasalahan genetik yang mengganggu proses sintesis kolesterol dan mengakibatkan produksi kolesterol yang berlebihan. Orang – orang ini akan memiliki tingkat kolesterol dalam darah yang tinggi.

3.5. Efek Konsumsi Lemak Terhadap Kesehatan Kardiovaskular

Lemak memiliki peran dan efek yang masing – masing berbeda bagi kesehatan tubuh manusia sesuai dengan jenis, jumlah konsumsi, serta komposisinya. Penelitian mengenai fungsi lemak bagi kesehatan tubuh manusia sudah dilakukan sejak puluhan tahun silam, namun hingga saat ini masih banyak perdebatan dan penemuan baru mengenai topik ini. Kesehatan kardiovaskular menjadi fokus bagi dunia, mengingat tingginya angka kematian yang diakibatkan oleh penyakit kardiovaskular. Salah satu faktor resiko CVD yang dapat dikendalikan oleh manusia adalah pola konsumsi yang sehat. Lemak menjadi bahan pangan yang banyak disorot dalam pengendalian pola konsumsi yang sehat, dikarenakan adanya banyak informasi tentang efek negatif konsumsi lemak bagi tubuh terutama bagi kesehatan kardiovaskular. Namun tidak jarang berbagai informasi tersebut diterima secara mentah – mentah tanpa ditelusuri kebenaran serta kecuratan penelitian yang mendasarinya. Berikut merupakan kumpulan dari beberapa penelitian dalam 10 tahun terakhir mengenai efek konsumsi lemak di berbagai negara terhadap kesehatan kardiovaskular manusia.

3.5.1. Efek Konsumsi Total Lemak (*Total Fat*) Terhadap Kesehatan Kardiovaskular

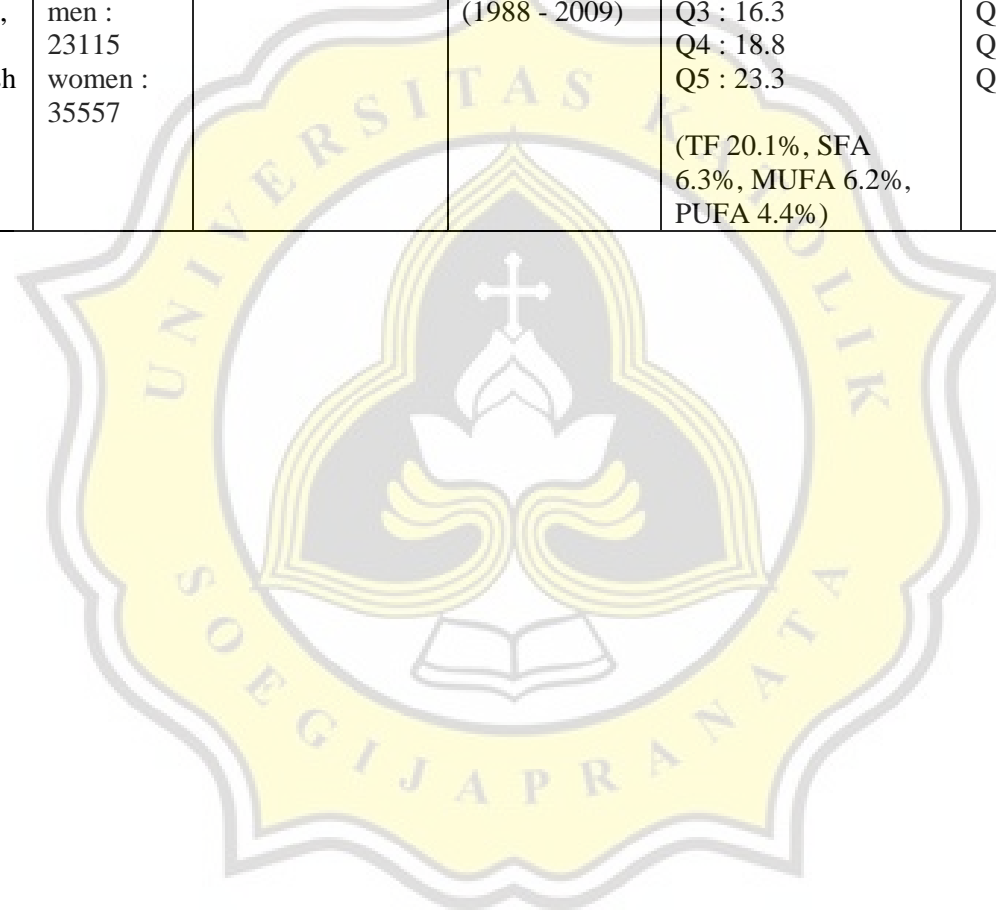
Tabel 3. Efek Konsumsi Total Lemak terhadap CVD

	<i>Author (Year)</i>	<i>Sample Size</i>	<i>Characteristic</i>	<i>Follow Up</i>	<i>Fat Intake (%Energy / %E) Proportion (TF, SFA, MUFA, PUFA)</i>	<i>Outcome</i>	<i>P</i>
Total fat VS CVD	(Dehghan et al., 2017)	135335	adult 35 - 70 No history cancer, diabetes, CVD	follow up : 3 (3,6,9) durasi : 10 (2003 – 2013) Med : 7.4 (IQR 5.3 – 9.3)	Q1 : 10.6 (8.1 - 12.6) Q2 : 18.0 (16.3 - 19.7) Q3 : 24.2 (22.8 - 25.5) Q4 : 29.1 (27.9 - 30.3) Q5 : 35.3 (33.3 - 38.3) (TF 23.5% , SFA 8.0%, MUFA 8.1%, PUFA 5.3%)	HR (vs Q1) Q2 : 1.01 (0.92 - 1.11) Q3 : 1.01 (0.90 - 1.13) Q4 : 0.95 (0.84 - 1.07) Q5 : 0.95 (0.83 - 1.08)	0.33
	(Guasch-Ferré et al., 2015)	7038	men aged : 55 - 80 women aged : 60 - 80 No CVD, at high risk of CVD (either had type2 diabetes or at least 3 CVD risk factors (current smoking, obesity, family history of premature CHD)	follow up : 1 durasi : 9 (2003 - 2012) med : 6	Q1 : 31.3 Q2 : 36.7 Q3 : 40.1 Q4 : 43.5 Q5 : 48.2 (TF 39.3%, SFA 9.9%, MUFA 19.6%, PUFA 6.2%)	HR (vs Q1) Q2 : 0.94 (0.67 - 1.32) Q3 : 0.86 (0.60 - 1.22) Q4 : 0.75 (0.52 - 1.08) Q5 : 0.58 (0.39 - 0.86)	<0.01

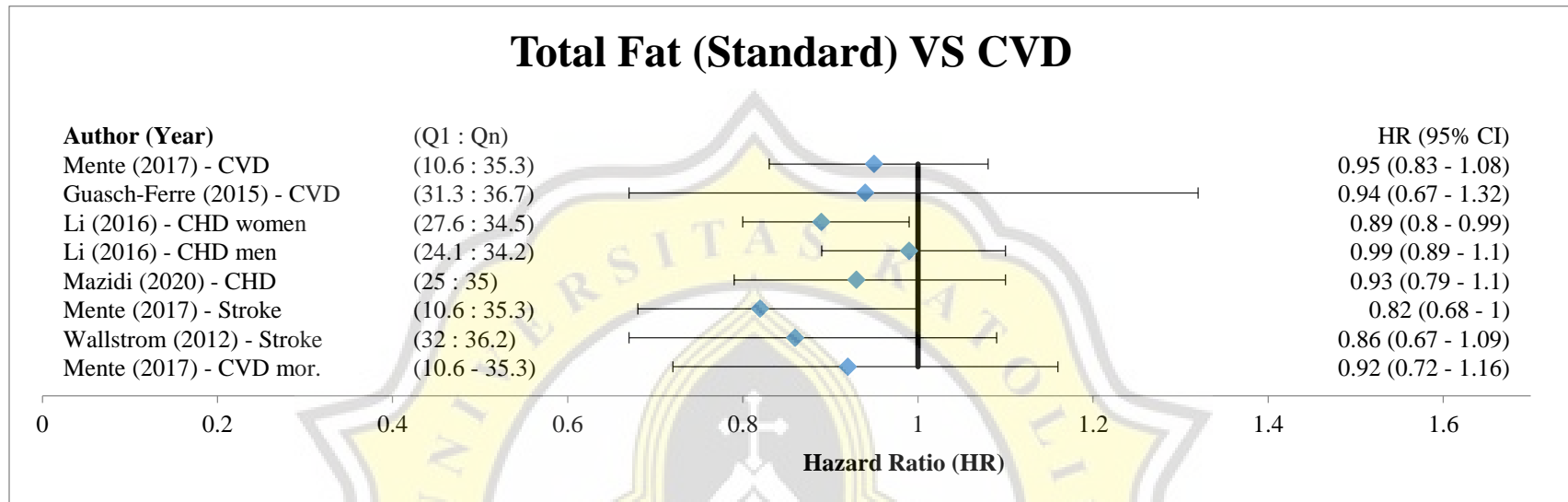
Total fat VS CHD/IHD	(Y. Li et al., 2016)	NHS WOMEN : 84628 total : 127536	NHS WOMEN : age 30 -55 No history cancer, CVD, diabetes	foll up : NHS : durasi : 30 (1980 - 2010)	Q1 : 27.6 Q2 : 31.7 Q3 : 34.5 Q4 : 37.6 Q5 : 42.7 (TF 33.4%, SFA12.6%, MUFA 12.1%, PUFA 5.2%)	HR (vs Q1) Q2 : 0.94 (0.85 - 1.04) Q3 : 0.89 (0.80 - 0.99) Q4 : 0.94 (0.84 - 1.05) Q5 : 0.87 (0.76 - 0.99)	0.06
		HPFS MEN : 42908 total : 127536	HPFS MEN : age 40 - 75 No history cancer, CVD, diabetes	foll up : HPFS : durasi : 24 (1986 - 2010)	Q1 : 24.1 Q2 : 28.5 Q3 : 31.4 Q4 : 34.2 Q5 : 38.3 (TF 31.3%, SFA 10.4%, MUFA 12%, PUFA 6%)	HR (vs Q1) Q2 : 0.94 (0.85 - 1.04) Q3 : 0.94 (0.84 - 1.04) Q4 : 0.99 (0.89 - 1.10) Q5 : 0.89 (0.79 - 1.00)	0.16
Total fat VS Stroke	(Dehghan et al., 2017)	135335	adult 35 - 70 No history cancer, diabetes, CVD	10 (2003 – 2013) 3,6,9 Med : 7.4 (IQR 5.3 – 9.3)	Q1 : 10.6 (8.1 - 12.6) Q2 : 18.0 (16.3 - 19.7) Q3 : 24.2 (22.8 - 25.5) Q4 : 29.1 (27.9 - 30.3) Q5 : 35.3 (33.3 - 38.3) (TF 23.5% , SFA 8.0%, MUFA 8.1%, PUFA 5.3%)	HR (vs Q1) Q2 : 1.05 (0.93 - 1.19) Q3 : 0.91 (0.78 - 1.06) Q4 : 0.95 (0.79 - 1.13) Q5 : 0.82 (0.68 - 1.00)	0.05

	(Wallström et al., 2012)	12535 female total 20674	age : 44 - 73 No history of CVD, diabetes mellitus	follow up : 15 (1991 - 2006) mean : 13.6 ± 2.1	Q1 : 32.0 Q2 : 36.2 Q3 : 39.1 Q4 : 42.1 Q5 : 46.5 (TF 39.1%, SFA 16.7%, MUFA 13.6%, PUFA 5.8%)	HR (vs Q1) Q2 : 0.86 (0.67 - 1.09) Q3 : 0.95 (0.75 - 1.22) Q4 : 0.89 (0.69 - 1.15) Q5 : 0.86 (0.66 - 1.13)	0.44
Total fat VS CVD Mortality	(Dehghan et al., 2017)	135335	adult 35 - 70 No history cancer, diabetes, CVD	10 (2003 – 2013) 3,6,9 Med : 7.4 (IQR 5.3 – 9.3)	Q1 : 10.6 (8.1 - 12.6) Q2 : 18.0 (16.3 - 19.7) Q3 : 24.2 (22.8 - 25.5) Q4 : 29.1 (27.9 - 30.3) Q5 : 35.3 (33.3 - 38.3) (TF 23.5% , SFA 8.0%, MUFA 8.1%, PUFA 5.3%)	HR (vs Q1) Q2 : 0.89 (0.74 - 1.06) Q3 : 0.92 (0.75 - 1.12) Q4 : 0.88 (0.70 - 1.10) Q5 : 0.92 (0.72 - 1.16)	0.5
	(Nagata et al., 2012)	total 28356 MEN 12953 WOMEN 15403	age : ≥35 (men) No history cancer, stroke, CHD	follow up : 16	Q1 : 16.3 Q2 : 20.1 Q3 : 22.7 Q4 : 25.5 Q5 : 29.6 (TF 22.7%, SFA 6.2%, MUFA 7.7%, PUFA 5.8%)	HR (vs Q1) Q2 : 0.89 (0.69 - 1.16) Q3 : 1.12 (0.86 - 1.46) Q4 : 1.04 (0.77 - 1.39) Q5 : 1.12 (0.80 - 1.57)	0.37

(Wakai, Naito, Date, Iso, & Tamakoshi, 2014)	total 58672 men : 23115 women : 35557	age : 40 - 79 (MEN)	med : 19.3 foll up : 22 (1988 - 2009)	Q1 : 10.8 Q2 : 13.9 Q3 : 16.3 Q4 : 18.8 Q5 : 23.3 (TF 20.1%, SFA 6.3%, MUFA 6.2%, PUFA 4.4%)	HR (vs Q1) Q2 : 0.98 (0.84 - 1.16) Q3 : 1.03 (0.88 - 1.21) Q4 : 0.91 (0.77 - 1.08) Q5 : 1.05 (0.89 - 1.24)	0.8
--	--	------------------------	---	---	--	-----



Total Fat (Standard) VS CVD

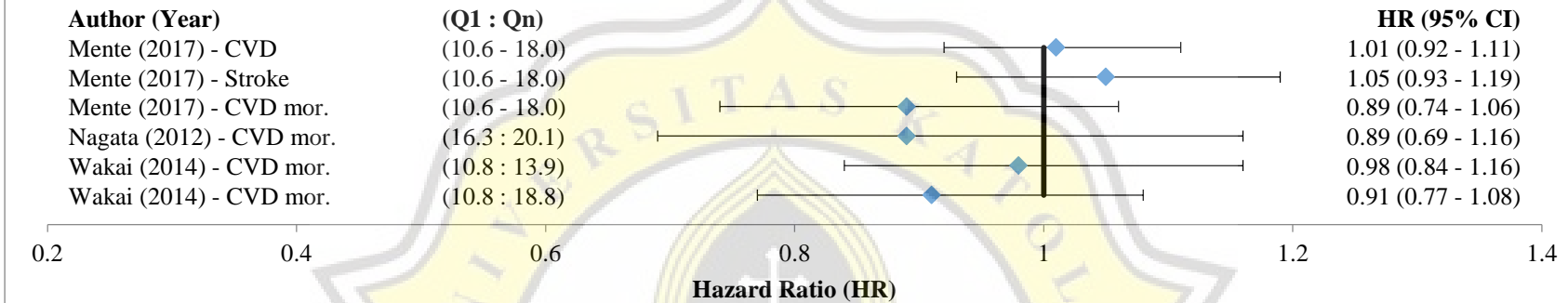


Q1 : quartile 1 konsumsi total lemak (%E)

Qn : quartile konsumsi total lemak dalam range sesuai pedoman diet (*standard* : 34.2 – 36.7) (%E)

Gambar 5. Forest Plot HR Total Fat (Standard) vs CVD

Total Fat (Lower) VS CVD

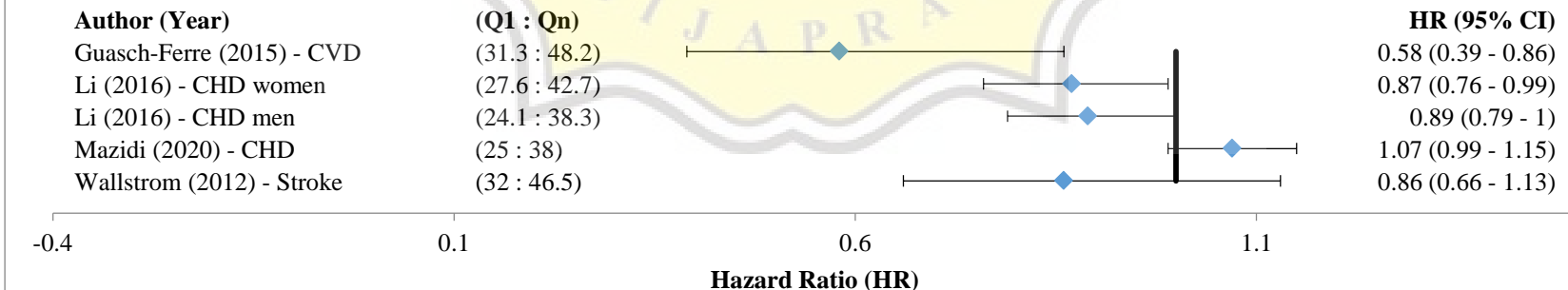


Q1 : quartile 1 konsumsi total lemak (%E)

Qn : quartile konsumsi total lemak dalam range di bawah pedoman diet (*lower* : 13.9 – 20.1) (%E)

Gambar 6. Forest Plot HR Total Fat (Lower) vs CVD

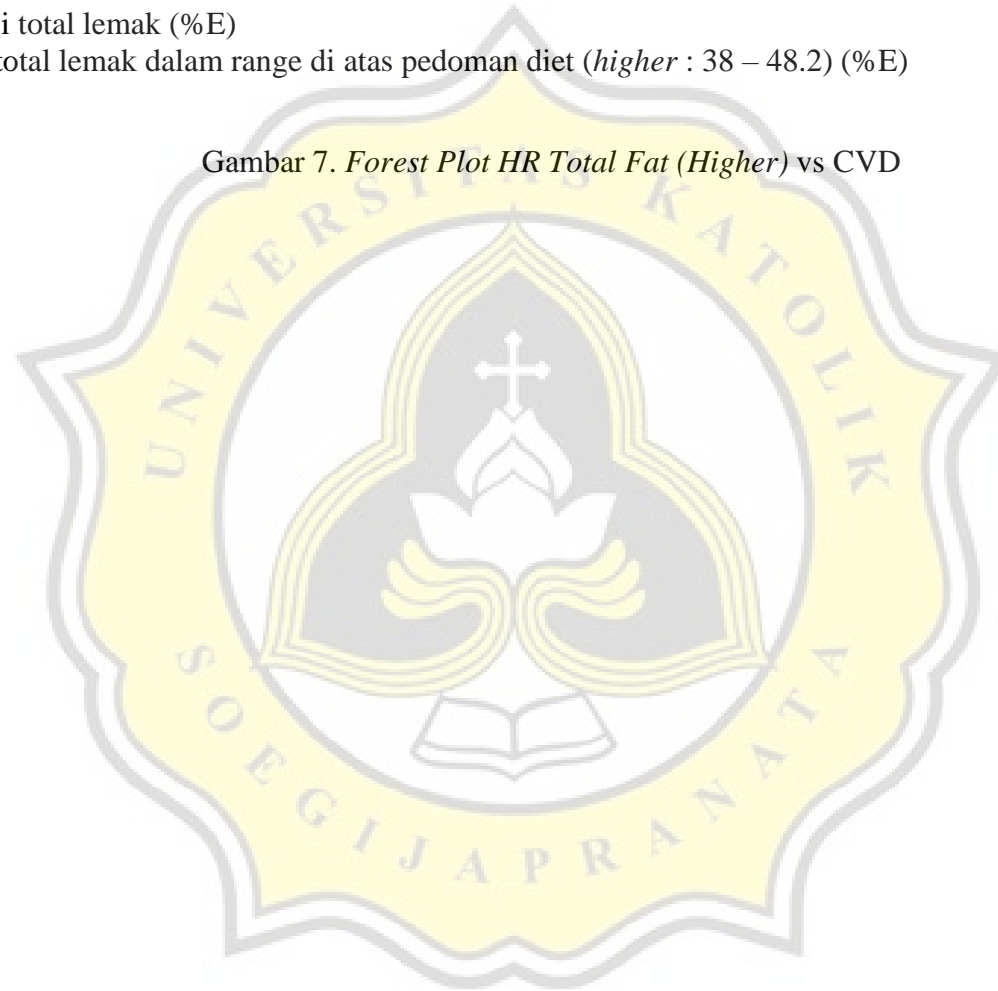
Total Fat (Higher) VS CVD



Q1 : quartile 1 konsumsi total lemak (%E)

Qn : quartile konsumsi total lemak dalam range di atas pedoman diet (*higher* : 38 – 48.2) (%E)

Gambar 7. *Forest Plot HR Total Fat (Higher) vs CVD*



Pola konsumsi atau diet yang sehat biasa diasosiasikan dengan tidak mengkonsumsi lemak dengan berlebihan. Namun, seringkali masyarakat hanya fokus terhadap jumlah total lemak yang dikonsumsi. Berdasarkan dari pengulasan yang dilakukan, konsumsi total lemak sesuai standar (35%E), dapat menurunkan resiko CVD meskipun interaksi signifikan hanya terdapat dalam (Y. Li et al., 2016) antara konsumsi total lemak terhadap resiko CHD pada perempuan (HR : 0.89 (0.80 – 0.99)). Konsumsi total lemak di bawah 35%E tidak menunjukkan adanya interaksi yang signifikan pada penurunan resiko CVD, CHD/IHD, stroke, maupun CVD *mortality*. Konsumsi total lemak di atas 35%E menunjukkan penurunan resiko CVD yang signifikan (Gambar 7). Konsumsi total lemak sebesar 42.7%E menurunkan resiko CHD pada wanita sebesar 13% (HR : 0.87 (0.76 – 0.99)) (Y. Li et al., 2016), dan konsumsi total lemak 48.2%E dapat menurunkan resiko CVD sebesar 32% (HR : 0.58 (0.39 – 0.86)) (Guasch-Ferré et al., 2015). Pada Tabel 3. menurut (Y. Li et al., 2016; women) peningkatan konsumsi total lemak memiliki kecenderungan untuk menurunkan resiko CHD, namun efek konsumsi total lemak pada Q2 dan Q5 (31.7%E dan 37.6%E) tidak berbeda jauh dengan Q1, sedangkan efek konsumsi total lemak pada Q3 dan Q5 (34.5%E dan 42.7%E) dapat menurunkan resiko CHD secara signifikan, sehingga disarankan untuk mengkonsumsi lemak pada *range* tersebut.

Dalam (Guasch-Ferré et al., 2015) dengan subjek penelitian dari PREDIMED *study*, semakin tinggi konsumsi lemak memiliki kecenderungan untuk menurunkan resiko CVD (p trend <0.01), dengan adanya interaksi yang signifikan pada populasi Q5 (48.2%E) dengan HR : 0.58 (0.39 – 0.86). Namun perlu diketahui bahwa populasi dalam studi ini mengkonsumsi total lemak dengan proporsi MUFA dan PUFA yang tinggi (konsumsi lemak rata – rata populasi : TF 39.3%, SFA 9.9%, MUFA 19.6%, PUFA 6.2%), semakin tinggi total lemak yang diasup maka semakin tinggi pula jumlah MUFA dan PUFA yang dikonsumsi.

Dalam PURE (*The Prospective Urban Rural Epidemiology*) *study* (Dehghan et al., 2017), juga terdapat penurunan trend antara konsumsi total lemak dan stroke (p

trend = 0.05). Menurut (Dehghan et al., 2017), sebagian besar studi yang melihat efek konsumsi lemak pada kesehatan dilaksanakan di negara berpenghasilan tinggi dengan jumlah konsumsi SFA sebesar 7-15% E. Oleh karena itu dilaksanakan *The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study* untuk memberikan hasil analisa yang lebih luas dengan subjek penelitian 18 negara dengan 3 kondisi ekonomi berbeda (Dehghan et al., 2017). Dari studi tersebut dapat disimpulkan bahwa konsumsi lemak yang lebih tinggi justru memiliki asosiasi terhadap penurunan resiko CVD maupun stroke. 52% peserta dalam studi ini mengkonsumsi diet tinggi karbohidrat ($\geq 60\%E$) dan seperempat peserta mengkonsumsi diet dengan jumlah karbohidrat sangat tinggi ($\geq 70\%E$), dan dapat ditunjukkan adanya korelasi positif antara jumlah konsumsi karbohidrat dengan peningkatan kematian total. Pembatasan konsumsi lemak tidak memberikan efek positif pada peningkatan kesehatan populasi. Oleh karena itu studi ini menyimpulkan bahwa konsumsi lemak sebesar 35%E yang didampingi dengan penurunan asupan karbohidrat dapat menurunkan total kematian (Dehghan et al., 2017). Berdasarkan tinjauan yang sudah dilakukan, efek konsumsi lemak terhadap kesehatan kardiovaskular tidak dapat dilihat hanya dari jumlah total lemak yang dikonsumsi karena efeknya akan berbeda sesuai dengan jenis dan komposisi lemak yang dikonsumsi.

Dari hasil ulasan tersebut, maka konsumsi total lemak di bawah standar ($< 35\%E$) tidak menunjukkan adanya efek yang signifikan dalam menurunkan resiko CVD, dan justru konsumsi total lemak yang lebih tinggi dari standar ($> 40\%E$) dapat secara signifikan menurunkan resiko CVD dan CHD pada wanita dengan tetap memperhatikan presentase masing – masing jenis lemak yang dikonsumsi.

3.5.2. Efek Konsumsi *Saturated Fatty Acid* (SFA) Terhadap Kesehatan Kardiovaskular

Tabel 4. Efek Konsumsi SFA terhadap CVD

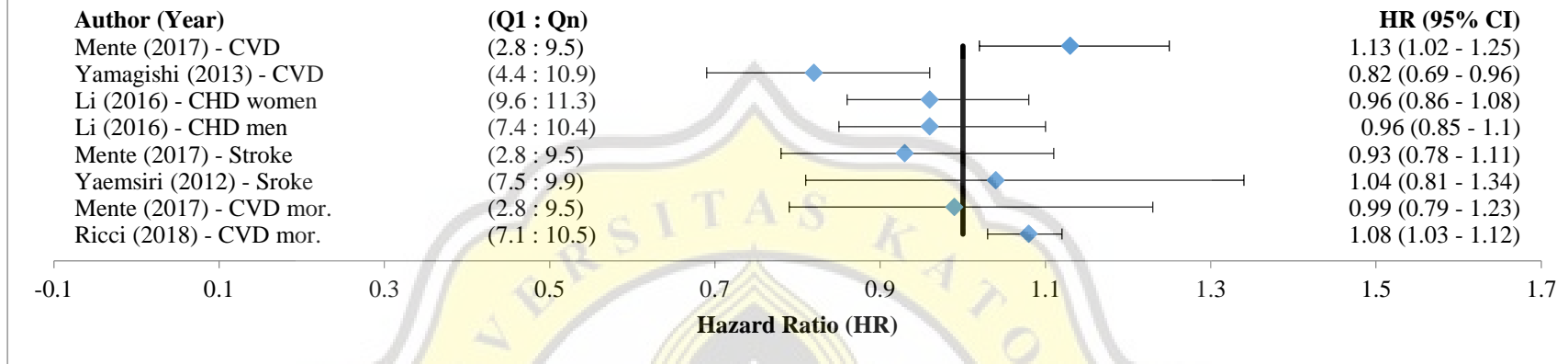
	<i>Author (Year)</i>	<i>Sample Size</i>	<i>Characteristic</i>	<i>Follow Up</i>	<i>Fat Intake (%E)</i>	<i>Outcome</i>	<i>P</i>
SFA VS CVD	(Dehghan et al., 2017)	135335	adult 35 - 70 No history cancer, diabetes, CVD	foll up : 3 (3,6,9) durasi : 10 (2003 – 2013) Med : 7.4 (IQR 5.3 – 9.3)	Q1 : 2.8 (2.0 - 3.4) Q2 : 4.9 (4.4 - 5.5) Q3 : 7.1 (6.5 - 7.7) Q4 : 9.5 (8.9 - 10.2) Q5 : 13.2 (11.9 - 15.1)	HR (vs Q1) Q2 : 1.13 (1.02 - 1.25) Q3 : 1.06 (0.95 - 1.18) Q4 : 1.03 (0.91 - 1.17) Q5 : 0.95 (0.83 - 1.10)	0.49
	(Yamagishi et al., 2013)	81931 (28084 men, 43847 women)	age : 40 - 69	foll up : 5 durasi : cohort I : 19 (1990 - 2009) cohort II : 14 (1993 - 2007) mean : 11.1 median : 9.9	g/day Q1 : 9.6 (0.8 - 11.7) Q2 : 13.4 (11.8 - 14.8) Q3 : 16.3 (14.9 - 17.7) Q4 : 19.4 (17.8 - 21.5) Q5 : 24.9 (21.6 - 26.7)	HR (vs Q1) Q2 : 0.94 (0.85 - 1.05) Q3 : 0.91 (0.81 - 1.03) Q4 : 0.86 (0.75 - 0.98) Q5 : 0.82 (0.69 - 0.96)	0.01
	(Santiago, Zazpe, Gea, & Carlos, 2018)	19341	age : 36 - 39 No CVD (MI, Stroke)	foll up : 2 durasi : 14 (1999 - 2013) med : 10.1	T1 : 9.6 T2 : 12.4 T3 : 15.4	HR (vs T1) T2 : 1.12 (0.74 - 1.71) T3 : 1.22 (0.80 - 1.87)	0.356

SFA VS CHD/IHD	(Praagman, Beulens, et al., 2016)	35597	Prospect : age 49 - 70 WOMEN MORGEN : age 20 - 59 MEN AND WOMEN No history of CVD	foll up : 3-5 durasi : 12 (end 2008) med : 12.2	13.2–16.6	HR : 0.83 (0.74 - 0.93)	
	(Praagman, De Jonge, et al., 2016)	4772	adult >55	med : 16.3 (10-18)	15.7	HR : 1.13 (0.94 - 1.36)	
	(Virtanen, Mursu, Tuomainen, & Voutilainen, 2014)	1981	MEN age : 42 – 62	mean : 21.4 (min–max, 0.3– 27.8 years)	Q1 : 13.4 Q2 : 16.5 Q3 : 19.1 Q4 : 22.8	HR (vs Q1) Q2 : 1.10 (0.70 - 1.73) Q3 : 1.16 (0.73 - 1.86) Q4 : 1.29 (0.79 - 2.08)	0.3
	(Y. Li et al., 2016)	NHS WOMEN : 84628 total : 127536	NHS WOMEN : age 30 -55 No history cancer, CVD, diabetes	foll up : NHS : durasi : 30 (1980 - 2010)	Q1 : 9.6 Q2 : 11.3 Q3 : 12.6 Q4 : 14.1 Q5 : 16.9	HR (vs Q1) Q2 : 0.96 (0.86 - 1.08) Q3 : 0.95 (0.83 - 1.09) Q4 : 0.94 (0.81 - 1.09) Q5 : 1.10 (0.84 - 1.22)	0.73
		HPFS MEN : 42908 total : 127536	HPFS MEN : age 40 - 75 No history cancer, CVD, diabetes	foll up : HPFS : durasi : 24 (1986 - 2010)	Q1 : 7.4 Q2 : 9.2 Q3 : 10.4 Q4 : 11.6 Q5 : 13.6	HR (vs Q1) Q2 : 0.95 (0.86 - 1.08) Q3 : 0.96 (0.85 - 1.10) Q4 : 0.95 (0.82 - 1.10) Q5 : 0.87 (0.74 - 1.02)	0.16

SFA VS STROKE	(Dehghan et al., 2017)	135335	adult 35 - 70 No history cancer, diabetes, CVD	foll up : 3 (3,6,9) durasi : 10 (2003 – 2013) Med : 7.4 (IQR 5.3 – 9.3)	Q1 : 2.8 (2.0 - 3.4) Q2 : 4.9 (4.4 - 5.5) Q3 : 7.1 (6.5 - 7.7) Q4 : 9.5 (8.9 - 10.2) Q5 : 13.2 (11.9 - 15.1)	HR (vs Q1) Q2 : 1.10 (0.97 - 1.25) Q3 : 1.01 (0.87 - 1.17) Q4 : 0.93 (0.78 - 1.11) Q5 : 0.79 (0.64 - 0.98)	0.0498
	(Yamagishi et al., 2013)	81931 (28084 men, 43847 women)	age : 40 - 69	foll up : 5 durasi : cohort I : 19 (1990 - 2009) cohort II : 14 (1993 - 2007) mean : 11.1 median : 9.9	g/day Q1 : 9.6 (0.8 - 11.7) Q2 : 13.4 (11.8 - 14.8) Q3 : 16.3 (14.9 - 17.7) Q4 : 19.4 (17.8 - 21.5) Q5 : 24.9 (21.6 - 26.7)	HR (vs Q1) Q2 : 0.98 (0.88 - 1.10) Q3 : 0.90 (0.79 - 1.03) Q4 : 0.83 (0.71 - 0.97) Q5 : 0.77 (0.65 - 0.93)	0.002
	(Wallström et al., 2012)	8139 male 12535 female total 20674	age : 44 - 73 No history of CVD, diabetes melitus	foll up : 15 (1991 - 2006) mean : 13.6 ± 2.1	Q1 : 12.9 Q2 : 15.1 Q3 : 16.7 Q4 : 18.6 Q5 : 22.1	HR (vs Q1) Q2 : 0.95 (0.74 - 1.19) Q3 : 0.89 (0.69 - 1.14) Q4 : 0.84 (0.64 - 1.08) Q5 : 0.87 (0.66 - 1.14)	0.22
	(Yaemsiri et al., 2012)	87025	WOMEN age : 50 -79 postmenopousal No history stroke, transient ischemic attack	mean : 7.6	g/day Q1 : 12.9 Q2 : 13.4 Q3 : 14.5 Q4 : 17.0 Q5 : 26.1	HR (vs Q1) Q2 : 0.99 (0.78 - 1.25) Q3 : 0.96 (0.75 - 1.23) Q4 : 1.04 (0.81 - 1.34) Q5 : 1.16 (0.90 - 1.51)	0.18

SFA VS CVD Mortality	(Dehghan et al., 2017)	135335	adult 35 - 70 No history cancer, diabetes, CVD	foll up : 3 (3,6,9) durasi : 10 (2003 – 2013) Med : 7.4 (IQR 5.3 – 9.3)	Q1 : 2.8 (2.0 - 3.4) Q2 : 4.9 (4.4 - 5.5) Q3 : 7.1 (6.5 - 7.7) Q4 : 9.5 (8.9 - 10.2) Q5 : 13.2 (11.9 - 15.1)	HR (vs Q1) Q2 : 1.04 (0.87 - 1.24) Q3 : 0.95 (0.78 - 1.17) Q4 : 0.99 (0.79 - 1.23) Q5 : 0.83 (0.65 - 1.07)	0.0108
	(Zhuang et al., 2019)	521120	age : 50 - 71	foll up : 16 (1995 - 2011)	Q1 : ≤ 6.89 Q2 : 6.89 - 8.50 Q3 : 8.50 - 9.98 Q4 : 9.98 - 11.78 Q5 : ≥ 11.78	HR : 1.07 (1.05 - 1.09)	
	(Ricci, Baumgartner, Zec, Kruger, & Smuts, 2018)	18372	age : > 30 No history cancer, diabetes, CVD	foll up : 13 (1999 - 2011) med : 6.1	T1 : 7.1 T2 : 10.5 T3 : 14.5	HR (vs T1) T2 : 1.08 (1.03 - 1.12) T3 : 1.12 (1.06 - 1.17)	0.0002

SFA (Standard) VS CVD

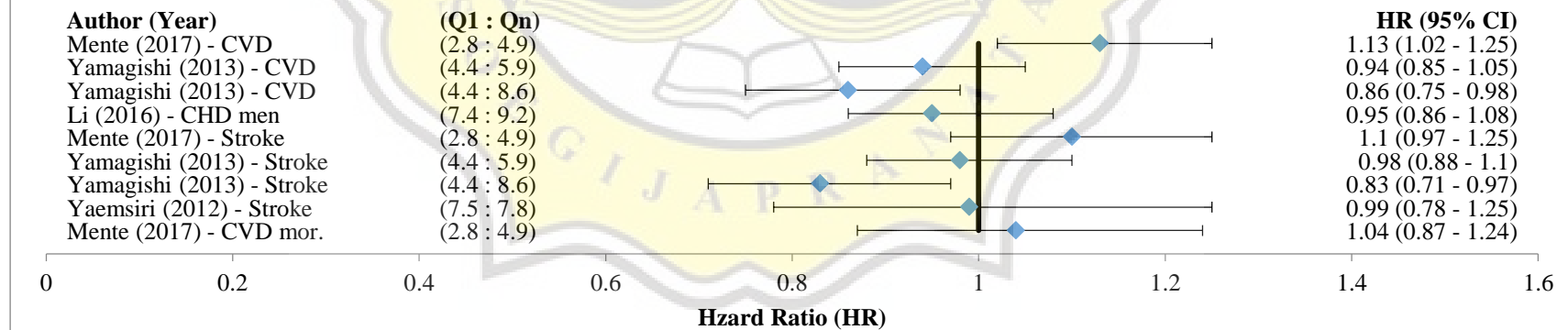


Q1 : quartile 1 konsumsi SFA (%E)

Qn : quartile konsumsi SFA dalam range sesuai pedoman diet (*standard* : 9.5 – 11.3) (%E)

Gambar 8. Forest Plot HR SFA (Standard) VS CVD

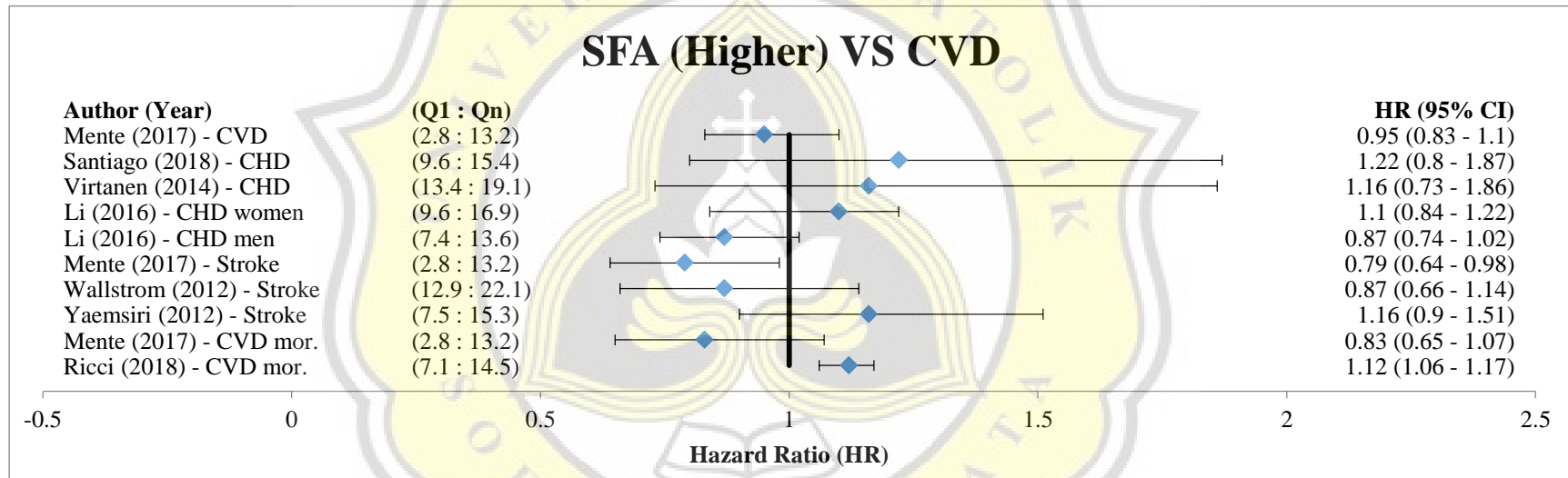
SFA (Lower) VS CVD



Q1 : quartile 1 konsumsi SFA (%E)

Qn : quartile konsumsi SFA dalam range di bawah pedoman diet (*lower* : 4.9 – 9.2) (%E)

Gambar 9. Forest Plot HR SFA (*Lower*) VS CVD



Q1 : quartile 1 konsumsi SFA (%E)

Qn : quartile konsumsi SFA dalam range di atas pedoman diet (*higher* : 13.2- 22.1) (%E)

Gambar 10. Forest Plot HR SFA (*Higher*) VS CVD

Konsumsi SFA sesuai standar (10.9%E) secara signifikan menurunkan resiko CVD (HR : 0.82 (0.69 - 0.96)) (Yamagishi et al., 2013) (Gambar 8). Pada studi ini pula konsumsi SFA di bawah standar (8.6%E) juga menunjukkan interaksi signifikan terhadap penurunan resiko CVD (HR : 0.86 (0.75 - 0.98)) dan stroke (HR : 0.83 (0.71 - 0.97)) . Hasil ini bertentangan dengan pemahaman bahwa SFA merupakan asam lemak yang dapat meningkatkan resiko CVD. Penyebab adanya interaksi ini adalah karakter populasi yang menjadi subjek penelitian pada (Yamagishi et al., 2013) adalah populasi Asia terutama Jepang yang memiliki karakteristik berbeda dengan subjek penelitian lainnya (Barat dan Eropa). Subjek penelitian yang digunakan dalam riset tersebut merupakan masyarakat Jepang yang memiliki pola konsumsi SFA sangat rendah dengan jumlah kasus stroke tinggi dan jumlah kasus CVD yang rendah. Sedangkan sebagian besar studi cohort dengan topik yang sejenis menggunakan subjek penelitian populasi barat yang memiliki pola konsumsi SFA dengan jumlah jauh lebih tinggi dibandingkan dengan populasi Jepang. Rata – rata konsumsi SFA masyarakat Jepang (1988 – 1993) adalah 16 - 17 gram, sedangkan masyarakat Amerika (1989 – 1991) adalah 33 gram pada laki – laki dan 22 gram pada wanita (Kennedy, Bowman, & Powell, 1999). Asupan SFA yang sangat rendah membuat kadar kolesterol dalam darah menjadi sangat rendah, termasuk juga kadar HDL-c.

Dalam studi ini dapat ditunjukkan bahwa konsumsi SFA yang sangat rendah memiliki korelasi positif pada terjadinya *arteriolosclerosis* (pengerasan dan penurunan elastisitas pembuluh arteri besar) yang kemudian memicu pembentukan *intraparenchymal haemorrhage* dan *lacunar infarction* (Iso, 2011). Berbeda dengan *atherosclerosis* yang muncul pada pembuluh aorta dan pembuluh arteri koroner, *arteriolosclerosis* biasa muncul pada *small penetrating arterioles* yang terdapat di otak, yang faktor resikonya lebih mengarah pada hipertensi serta *glucose abnormality*. Meskipun demikian, pada studi ini juga ditunjukkan adanya korelasi positif antara konsumsi SFA dengan kejadian *myocardial infarction* terutama pada laki – laki (HR : 1.49 (0.99-2.22), p = 0.02) (Iso, 2011). Berdasarkan (Yamagishi et al., 2013) dapat disimpulkan bahwa konsumsi SFA

sebanyak 20 gram/hari dapat menunjukkan korelasi negatif terhadap stroke terutama *haemorrhagic stroke*, meskipun demikian peningkatan konsumsi SFA pada masyarakat Jepang tidak dianjurkan karena adanya korelasi positif terhadap kejadian *myocardial infarction*.

Dalam *PURE study* (Dehghan et al., 2017) , konsumsi SFA di atas standar yakni sebesar 13.2%E dapat menunjukkan penurunan resiko stroke secara signifikan (HR : 0.79 (0.64 – 0.98) (Gambar 8), sedangkan konsumsi SFA di bawah 10% (9.5% dan 4.9%) tidak menunjukkan adanya interaksi yang signifikan pada stroke (Gambar 9). *PURE study* ini menggunakan jangkauan konsumsi SFA yang lebih besar pada populasinya (50% peserta < 7%E, 75% peserta <10%E) dan dapat lebih menjelaskan efek konsumsi lemak jika dibandingkan dengan *Nurses' Health Study* dan *Health Professionals Follow-up Study* (Y. Li et al., 2016) yang 50% pesertanya mengkonsumsi SFA >10%E. Berdasarkan analisa yang dilakukan, *PURE study* tidak mendukung anjuran konsumsi SFA <10%E karena tidak dapat menunjukkan interaksi positif terhadap kesehatan kardiovaskular, dan terlebih anjuran konsumsi SFA <7%E justru berbahaya bagi kesehatan (Dehghan et al., 2017). Peningkatan konsumsi SFA tidak hanya berasosiasi dengan peningkatan LDL-c, namun juga peningkatan HDL-c, penurunan trigliserida, rasio TC/HDL-c, dan rasio ApoB/ApoA1.

Dalam konsumsi lemak, SFA menjadi asam lemak yang dikenal dapat meningkatkan kadar LDL-c dalam darah karena dapat menurunkan regulasi dan aktivitas reseptor LDL sehingga mengganggu kestabilan jumlah LDL-c dalam darah (Woollett, Spady, & Dietschy, 1992). Reseptor LDL terdapat di hati dan berperan sebagai mediator endositosis LDL-c yang kemudian dapat mengurangi jumlah LDL-c dalam darah. Dalam *Randomized controlled trial* oleh Chiu et.al, (2017), kelompok intervensi diet HSF (*very high saturated fat diet*) dengan konsumsi SFA 18%E menunjukkan peningkatan LDL-c yang signifikan dibandingkan kelompok LSF (*low saturated fat diet*) dengan konsumsi SFA 9%, dikarenakan adanya penekanan aktivitas reseptor LDL, peningkatan sekresi *small*

LDL beserta prekusornya, dan penurunan laju pengurangan jumlah *small LDL*. Selain itu, terdapat perubahan ukuran diameter partikel *LDL* seiring dengan bertambahnya jumlah konsumsi SFA. Menurut *Framingham cohort*, individu dalam kuartil konsumsi SFA ke 25 - 75 (*mean* 12.5%E) memiliki diameter *LDL* yang lebih besar dibandingkan dengan individu di kuartil < 25 (*mean* 9%E) dan kuartil > 75 (*mean* 17%E) (Campos et al., 1992). Hal ini menunjukkan bahwa konsumsi SFA yang terlalu rendah juga dapat memberikan efek negatif, karena partikel *LDL-c* yang terbentuk akan berukuran lebih kecil. Hal ini didukung dengan studi (Yamagishi et al., 2013) yang menunjukkan bahwa konsumsi SFA yang terlalu rendah (5.6%E), justru tidak menunjukkan efek penurunan resiko yang signifikan dibandingkan konsumsi SFA yang lebih tinggi.

Semakin kecil dan padat *LDL*, maka semakin mudah pula masuk ke dalam arteri dan mengalir dalam darah. Selain itu semakin kecil *LDL* maka semakin rentan teroksidasi, dan konsentrasi antioksidannya menurun (Tribble et al., 2001). Meskipun demikian, menurut Rizzo & Berneis (2006), pengukuran subkelas *LDL* berdasarkan ukurannya tidak dapat memberikan informasi kondisi kesehatan kardiovaskular secara independen, oleh karena itu pengukuran kuantitas *LDL-c* masih menjadi prediktor yang lebih kuat untuk *CHD* (Austin, 1992; Berneis, Jeanneret, Muser, Felix, & Miserez, 2005).

Dalam (Chiu et al., 2017) LSF (SFA 9%, MUFA 19%, PUFA 7%) secara signifikan meningkatkan total kolesterol, *LDL-c* (dengan jumlah *small LDL* yang lebih tinggi), dan apo-B, namun tidak terdapat perubahan signifikan pada *HDL-c* dan apo-A1 pada individu dengan *phenotype B*. Jumlah *Small LDL-c* pada HSF (SFA 18%, MUFA 9%, PUFA 6%) lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan LSF ($p < 0.05$). Selain itu terjadi peningkatan *plasma hepatic lipase* (HL) dan *Cholesteryl Ester Transfer Protein* (CETP) secara signifikan ($p = 0.04$, $p = 0.05$). HL merupakan enzim yang berperan dalam hidrolisis trigliserida dan CETP adalah protein yang membantu perpindahan *cholesteryl esters* dan trigliserida di antara lipoprotein (Seidman, Mitchell, & Stone, 2014). HL memiliki fungsi utama

untuk mengkonversi *intermediate density lipoprotein* (IDL) menjadi LDL, oleh karena itu ketika jumlah HL dalam darah tinggi, terdapat korelasi positif terhadap *large* VLDL dan *small* LDL. CETP yang rendah dapat meningkatkan pembentukan HDL, oleh karena itu semakin tinggi kadar plasma CETP justru akan menurunkan jumlah HDL dalam darah dan meningkatkan resiko terjadinya aterosklerosis. Selain itu terdapat korelasi positif pada perubahan aktivitas CETP terhadap perubahan seluruh lipoprotein yang mengandung apoB kecuali *large* dan *very small* LDL. Berdasarkan pengamatan (Chiu et al., 2017), CETP dapat digunakan sebagai kovariat yang secara signifikan dapat menunjukkan efek pada peningkatan konsumsi SFA terhadap *small* dan *medium* LDL ($p = 0.009$ dan $p = 0.046$), sedangkan aktivitas HL tidak dapat menunjukkan efek yang signifikan.

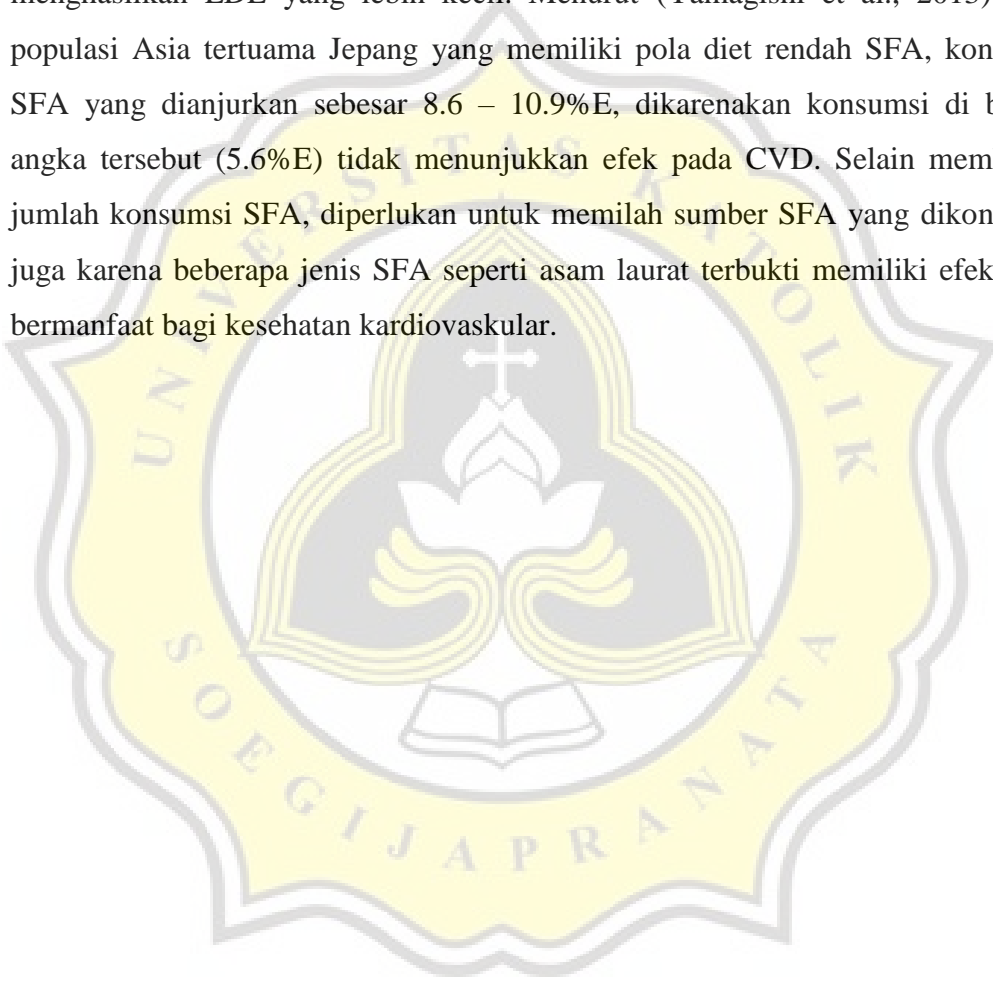
Sumber lemak yang diasup memiliki peran dalam menentukan efek lemak terhadap kesehatan kardiovaskular. Masing – masing sumber lemak yang berbeda memiliki jenis, komposisi, dan perbandingan asam lemak yang berbeda satu sama lain. Sebagai contoh, sumber lemak yang tinggi SFA seperti minyak kelapa (90% SFA) sering dianggap dapat memicu peningkatan resiko CVD karena dapat meningkatkan LDL-c dalam darah. Namun apabila dilihat lebih dalam, minyak kelapa justru menunjukkan efek positif bagi kesehatan kardiovaskular karena kandungan SFA nya didominasi oleh asam laurat. Jika dibandingkan dengan minyak kelapa, mentega yang memiliki total SFA lebih rendah (66%), dengan komposisi penyusunnya 40% asam palmitat (C16:0) dan asam stearat (C18:0) justru memiliki efek aterogenik yang lebih tinggi. EVCO (*Extra virgin coconut oil*) yang sebagian besar asam lemaknya adalah asam laurat (C12:0) lebih menyehatkan bagi tubuh jika dibandingkan dengan asam palmitat (C16:0) yang banyak terdapat pada mentega, minyak sawit, dan lemak hewan lainnya (Khaw et al., 2018).

Asam laurat (C12:0) dan asam miristat (C14:0) termasuk dalam kategori asam lemak rantai sedang memiliki karakteristik cepat diserap oleh hati dan dioksidasi untuk meningkatkan pengeluaran energi (DeLany, Windhauser, Champagne, &

Bray, 2000). Asam laurat dapat meningkatkan jumlah total kolesterol dalam darah sama seperti SFA yang lainnya, namun kenaikan kolesterol akibat asam laurat ini didominasi oleh HDL-c, sehingga asam laurat dapat menurunkan rasio total kolesterol dengan HDL-c (total/HDL : -0.037 (-0.057, -0.017) $p < 0.001$) jika dibandingkan dengan asam palmitat yang meningkatkan rasio (total/HDL : 0.005 (-0.008, 0.019) $p = 0.431$), (Mensink, Zock, Kester, & Katan, 2003). Teori ini dikuatkan dengan penelitian yang menunjukkan bahwa konsumsi minyak kelapa secara signifikan dapat meningkatkan kadar HDL-c dibandingkan dengan mentega (+0.18 (0.06 – 0.30 mmol/L), sedangkan di sisi lain konsumsi mentega secara signifikan meningkatkan konsentrasi LDL-c dibandingkan dengan konsumsi minyak kelapa (+0.42 (0.19-0.65 mol/L, $p < 0.0001$) (Khaw et al., 2018). Selain itu, minyak kelapa secara signifikan dapat menurunkan CRP jika dibandingkan dengan olive oil (-0.58 (-1.12 sampai -0.04 mg/L) tetapi tidak dengan mentega. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa efek konsumsi lemak tidak dapat dilihat hanya dari jumlah asam lemak yang dikandung saja, melainkan jenis asam lemak yang dikonsumsi serta komposisinya juga menjadi faktor penentu yang penting untuk diamati.

Asam laurat merupakan SFA yang paling memiliki potensi peningkatan total kolesterol dan LDL-c, namun selain itu juga mengakibatkan peningkatan jumlah HDL-c, sehingga terjadi penurunan rasio total kolesterol terhadap HDL-c jika dibandingkan dengan karbohidrat (Mensink et al., 2003). Dalam sebuah studi *in vitro* terjadi peningkatan ekspresi IL-6 pada kultur sel endothelium arteri coroner dan sel otot polos dengan penambahan asam palmitat, namun tidak pada pemberian asam linoleat (Staiger et al., 2004). Peningkatan IL-6 akibat asam palmitat ini mengakibatkan peningkatan tekanan darah akibat mekanisme pro-inflamasi yang terjadi di endothelium dan ditunjukkan dengan peningkatan *non-esterified fatty acids* (NEFA) yang diasosiasikan dengan tekanan darah tinggi dan dapat memicu disfungsi endothelium pada arteri.

Berdasarkan analisa yang sudah dilakukan konsumsi SFA dianjurkan pada *range* yang normal, tidak terlalu rendah maupun tinggi. *Range* normal konsumsi SFA berada di angka 10 – 13%E, karena konsumsi di bawah angka tersebut tidak terbukti menunjukkan efek penurunan resiko yang signifikan pada CVD melainkan menunjukkan terbentuknya partikel LDL yang lebih kecil dan memberikan efek negatif bagi kesehatan kardiovaskular. Demikian pula konsumsi SFA yang sangat tinggi juga tidak memberikan efek signifikan, dan juga menghasilkan LDL yang lebih kecil. Menurut (Yamagishi et al., 2013) pada populasi Asia terutama Jepang yang memiliki pola diet rendah SFA, konsumsi SFA yang dianjurkan sebesar 8.6 – 10.9%E, dikarenakan konsumsi di bawah angka tersebut (5.6%E) tidak menunjukkan efek pada CVD. Selain membatasi jumlah konsumsi SFA, diperlukan untuk memilah sumber SFA yang dikonsumsi juga karena beberapa jenis SFA seperti asam laurat terbukti memiliki efek yang bermanfaat bagi kesehatan kardiovaskular.



3.5.3. Efek Konsumsi *Mono Unsaturated Fatty Acid* (MUFA) Terhadap Kesehatan Kardiovaskular

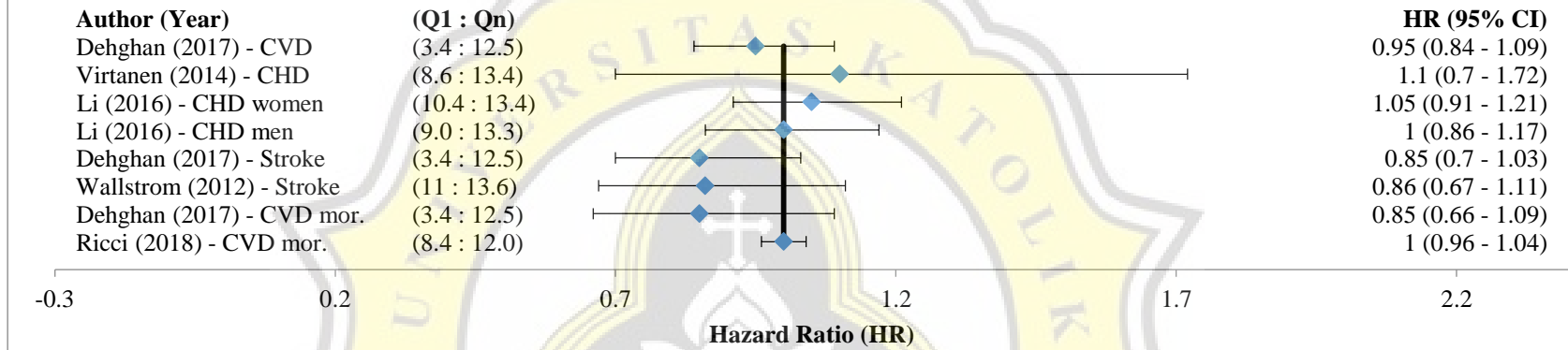
Tabel 5. Efek Konsumsi MUFA terhadap CVD

	<i>Author (Year)</i>	<i>Sample Size</i>	<i>Characteristic</i>	<i>Follow Up</i>	<i>Fat Intake (%E)</i>	<i>Outcome</i>	<i>P</i>
MUFA VS CVD	(Dehghan et al., 2017)	135335	adult 35 - 70 No history cancer, diabetes, CVD	foll up : 3 (3,6,9) durasi : 10 (2003 – 2013) Med : 7.4 (IQR 5.3 – 9.3)	Q1 : 3.4 (2.4 - 4.0) Q2 : 5.4 (5.0 - 5.9) Q3 : 7.3 (6.8 - 7.8) Q4 : 9.5 (8.9 - 10.1) Q5 : 12.5 (11.5 - 13.8)	HR (vs Q1) Q2 : 1.04 (0.94 - 1.15) Q3 : 1.06 (0.95 - 1.18) Q4 : 1.02 (0.90 - 1.15) Q5 : 0.95 (0.84 - 1.09)	0.54
	(Guasch-Ferré et al., 2015)	7038	men aged : 55 - 80 women aged : 60 - 80 No CVD, at high risk of CVD (either had type2 diabetes or at least 3 CVD risk factors (current smoking, obesity, family history of premature CHD))	foll up : 1 durasi : 9 (2003 - 2012) med : 6	Q1 : 14.9 Q2 : 18.3 Q3 : 20.7 Q4 : 23.0 Q5 : 26.1	HR (vs Q1) Q2 : 0.88 (0.61 - 1.26) Q3 : 0.66 (0.44 - 0.98) Q4 : 0.76 (0.50 - 1.16) Q5 : 0.50 (0.31 - 0.81)	<0.01
	(Santiago et al., 2018)	19341	age : 36 - 39 No CVD (MI, Stroke)	foll up : 2 durasi : 14 (1999 - 2013)	T1 : 12.5 T2 : 15.5 T3 : 19.0	HR (vs T1) T2 : 0.95 (0.62 - 1.44) T3 : 0.95 (0.62 - 1.45)	0.805

				med : 10.1			
MUFA VS CHD/IHD	(Virtanen et al., 2014)	1981	MEN age : 42 - 62	mean : 21.4 (min-max, 0.3- 27.8 years)	Q1 : 8.6 Q2 : 10.1 Q3 : 11.5 Q4 : 13.4	HR (vs Q1) Q2 : 1.21 (0.80 - 1.83) Q3 : 1.18 (0.77 - 1.82) Q4 : 1.10 (0.70 - 1.72)	0.77
	(Y. Li et al., 2016)	NHS WOMEN : 84628 total : 127536	NHS WOMEN : age 30 -55 No history cancer, CVD, diabetes	folll up : NHS : durasi : 30 (1980 - 2010)	Q1 : 10.4 Q2 : 12.1 Q3 : 13.4 Q4 : 14.8 Q5 : 17.3	HR (vs Q1) Q2 : 1.01 (0.90 - 1.14) Q3 : 1.05 (0.91 - 1.21) Q4 : 0.97 (0.83 - 1.15) Q5 : 0.90 (0.74 - 1.09)	0.22
		HPFS MEN : 42908 total : 127536	HPFS MEN : age 40 - 75 No history cancer, CVD, diabetes	folll up : HPFS : durasi : 24 (1986 - 2010)	Q1 : 9.0 Q2 : 10.9 Q3 : 12.1 Q4 : 13.3 Q5 : 15.1	HR (vs Q1) Q2 : 0.97 (0.86 - 1.09) Q3 : 1.01 (0.88 - 1.15) Q4 : 1.00 (0.86 - 1.17) Q5 : 1.08 (0.91 - 1.29)	0.33
MUFA VS Stroke	(Dehghan et al., 2017)	135335	adult 35 - 70 No history cancer, diabetes, CVD	folll up : 3 (3,6,9) durasi : 10 (2003 - 2013) Med : 7.4 (IQR 5.3 - 9.3)	Q1 : 3.4 (2.4 - 4.0) Q2 : 5.4 (5.0 - 5.9) Q3 : 7.3 (6.8 - 7.8) Q4 : 9.5 (8.9 - 10.1) Q5 : 12.5 (11.5 - 13.8)	HR (vs Q1) Q2 : 1.03 (0.90 - 1.18) Q3 : 1.00 (0.86 - 1.16) Q4 : 0.99 (0.83 - 1.17) Q5 : 0.85 (0.70 - 1.03)	0.1
	(Wallström et al., 2012)	8139 male 12535 female total 20674	age : 44 - 73 No history of CVD, diabetes melitus	folll up : 15 (1991 - 2006) mean : 13.6 ± 2.1	Q1 : 11.0 Q2 : 12.5 Q3 : 13.6 Q4 : 14.6 Q5 : 16.1	HR (vs Q1) Q2 : 0.90 (0.71 - 1.15) Q3 : 0.86 (0.67 - 1.11) Q4 : 0.95 (0.73 - 1.22) Q5 : 0.98 (0.76 - 1.27)	0.94

MUFA VS CVD Mortality	(Dehghan et al., 2017)	135335	adult 35 - 70 No history cancer, diabetes, CVD	foll up : 3 (3,6,9) durasi : 10 (2003 – 2013) Med : 7.4 (IQR 5.3 – 9.3)	Q1 : 3.4 (2.4 - 4.0) Q2 : 5.4 (5.0 - 5.9) Q3 : 7.3 (6.8 - 7.8) Q4 : 9.5 (8.9 - 10.1) Q5 : 12.5 (11.5 - 13.8)	HR (vs Q1) Q2 : 1.07 (0.90 - 1.26) Q3 : 0.98 (0.81 - 1.18) Q4 : 0.90 (0.73 - 1.12) Q5 : 0.85 (0.66 - 1.09)	0.1
	(Zhuang et al., 2019)	521120	age : 50 - 71	foll up : 16 (1995 - 2011)	Q1 : ≤ 8.73 Q2 : 8.73 - 10.62 Q3 : 10.62 - 12.23 Q4 : 12.23 - 14.03 Q5 : ≥ 14.03	HR : 1,00 (0.96 - 1.02)	
	(Ricci et al., 2018)	18372	age : > 30 No history cancer, diabetes, CVD	foll up : 13 (1999 - 2011) med : 6.1	T1 : 8.4 T2 : 12.0 T3 : 15.9	HR (vs T1) T2 : 1.00 (0.96 - 1.04) T3 : 0.99 (0.94 - 1.04)	0.3652

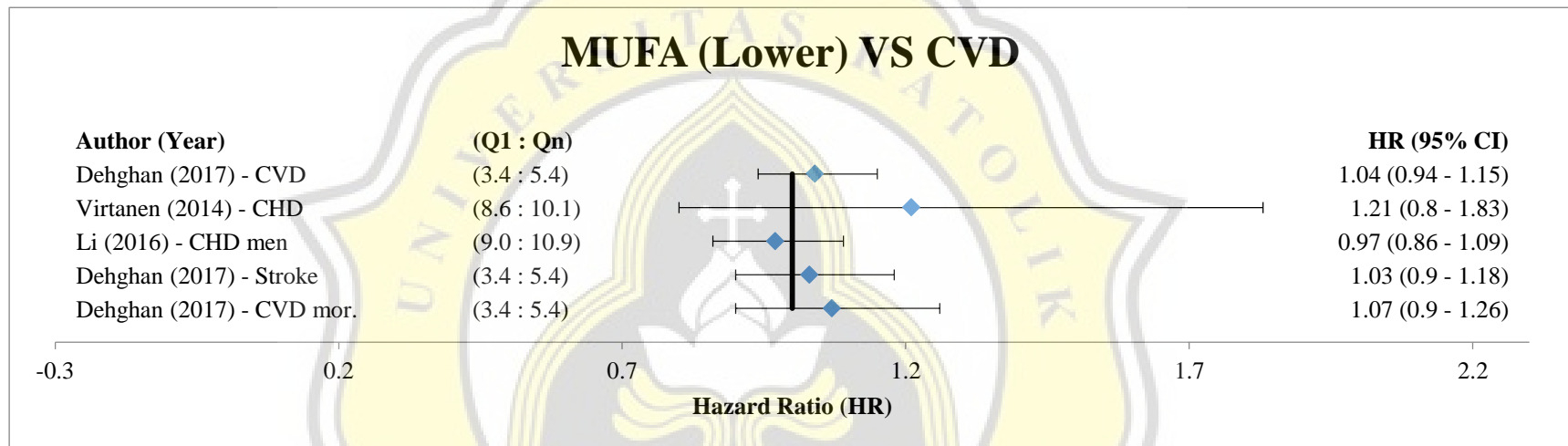
MUFA (Standard) VS CVD



Q1 : quartile 1 konsumsi MUFA (%E)

Qn : quartile konsumsi MUFA dalam range sesuai pedoman diet (*standard* : 12.0 – 13.6) (%E)

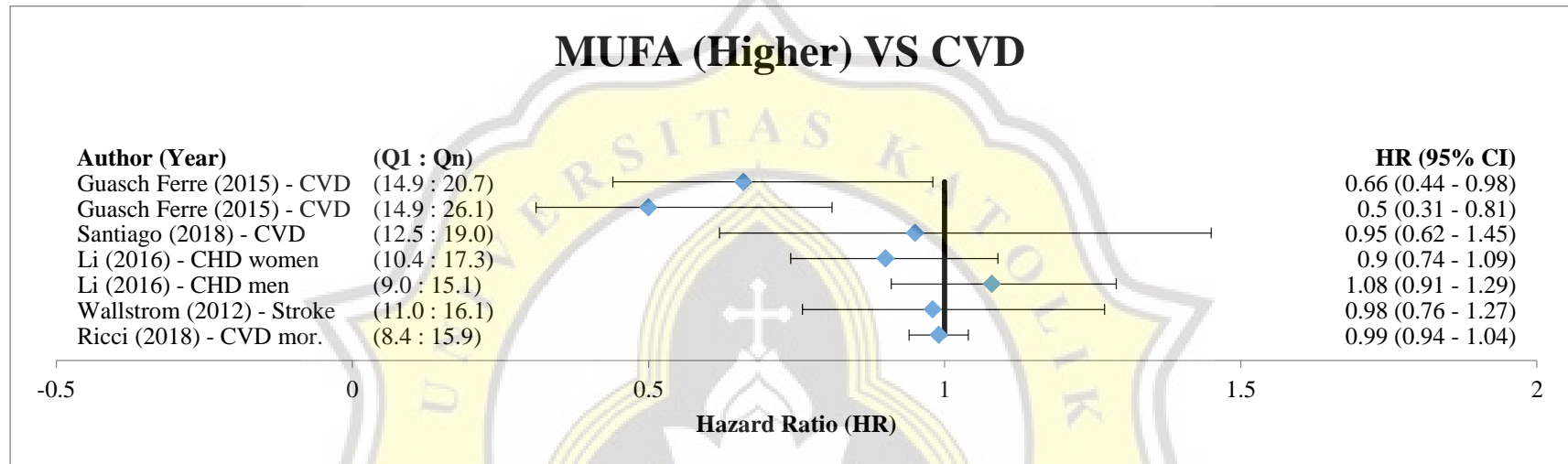
Gambar 11. Forest Plot HR MUFA (Standard) VS CVD



Q1 : quartile 1 konsumsi MUFA (%E)

Qn : quartile konsumsi MUFA dalam range di bawah pedoman diet (*lower* : 5.4 – 10.9) (%E)

Gambar 12. Forest Plot HR MUFA (Lower) VS CVD



Q1 : quartile 1 konsumsi MUFA (%E)

Qn : quartile konsumsi MUFA dalam range di atas pedoman diet (*higher* : 15.1 – 26.1) (%E)

Gambar 13. Forest Plot HR MUFA (*Higher*) VS CVD

Konsumsi MUFA sesuai standar dan di bawah standar tidak memberikan efek yang signifikan terhadap CVD, CHD, stroke, maupun kematian akibat CVD (Gambar 11 dan 12). Namun konsumsi PUFA yang lebih besar dibandingkan standar, menunjukkan efek yang signifikan pada penurunan resiko CVD (Gambar 13). Berdasarkan (Guasch-Ferré et al., 2015) konsumsi MUFA 20.7%E dapat menurunkan resiko CVD sebesar 34% (HR : 0.66 (0.44 – 0.98)), dan konsumsi MUFA 26.1%E dapat menurunkan resiko sebesar 50% (HR : 0.50 (0.31 – 0.81)) (Gambar 13). Namun perlu diperhatikan bahwa subjek studi ini memiliki pola konsumsi sehari - hari yang tinggi kacang – kacangan dan minyak zaitun yang kaya akan MUFA. Hal ini membuat ketidakpastian apakah hasil ini benar – benar menunjukkan efek MUFA pada kesehatan CVD, atau keseluruhan diet yang mempengaruhinya. Menurut (Michas, Micha, & Zampelas, 2014) MUFA dapat memperbaiki profil lipid, menurunkan tekanan darah, serta memodulasi *insulin resistance*, fungsi endothelial, serta kontrol glikemik.

Sebuah *meta analysis* yang melakukan analisa pada 11 cohort dari Eropa dan Amerika (Jakobsen et al., 2009), menunjukkan adanya penurunan *hazard ratio* (HR) pada CVD dan kematian akibat CVD apabila dilakukan substitusi konsumsi SFA dengan PUFA, tetapi tidak ada manfaat yang signifikan pada substitusi SFA dengan MUFA. Hal serupa disampaikan dalam (Hooper et al., 2020), di dalamnya ditunjukkan bahwa terjadi penurunan kejadian CVD sebanyak 27% pada substitusi SFA dengan PUFA, tetapi tidak dengan MUFA, karbohidrat, dan protein. Sebuah RCT pada populasi dengan mediteranian diet (PREDIMED) menunjukkan bahwa suplementasi MUFA dan PUFA melalui minyak zaitun dan kacang – kacangan (walnut, hazelnut, almond) dapat secara signifikan menurunkan resiko CVD (HR : 0.70 (0.53 – 0.91), $p = 0.015$) (Estruch et al., 2013) atau penurunan *relative risk* (RR) sebesar kurang lebih 30% pada individu dengan resiko CVD tinggi. Pada (Virtanen et al., 2014) terdapat interaksi positif namun tidak signifikan pada efek konsumsi MUFA terhadap CHD (HR : 1.1 (0.7 - 1.72), $p = 0.77$). Sedangkan pada (Szajewska & Szajewski, 2016) terdapat interaksi positif meskipun tidak signifikan dalam konsumsi MUFA terhadap CHD

pada laki – laki, namun tidak pada perempuan (HR : 1.08 (0.91 - 1.29) p = 0.33 vs HR : 0.97 (0.83 - 1.15) p = 0.22).

Dari analisa yang telah dilakukan, didapatkan kesimpulan bahwa dalam mengkonsumsi MUFA, diperlukan jumlah yang besar (minimal 20.7%) untuk mendapatkan efek penurunan terhadap resiko CVD yang signifikan, salah satu contohnya adalah pola diet mediteranian yang tinggi MUFA terbukti dapat menurunkan resiko CVD.



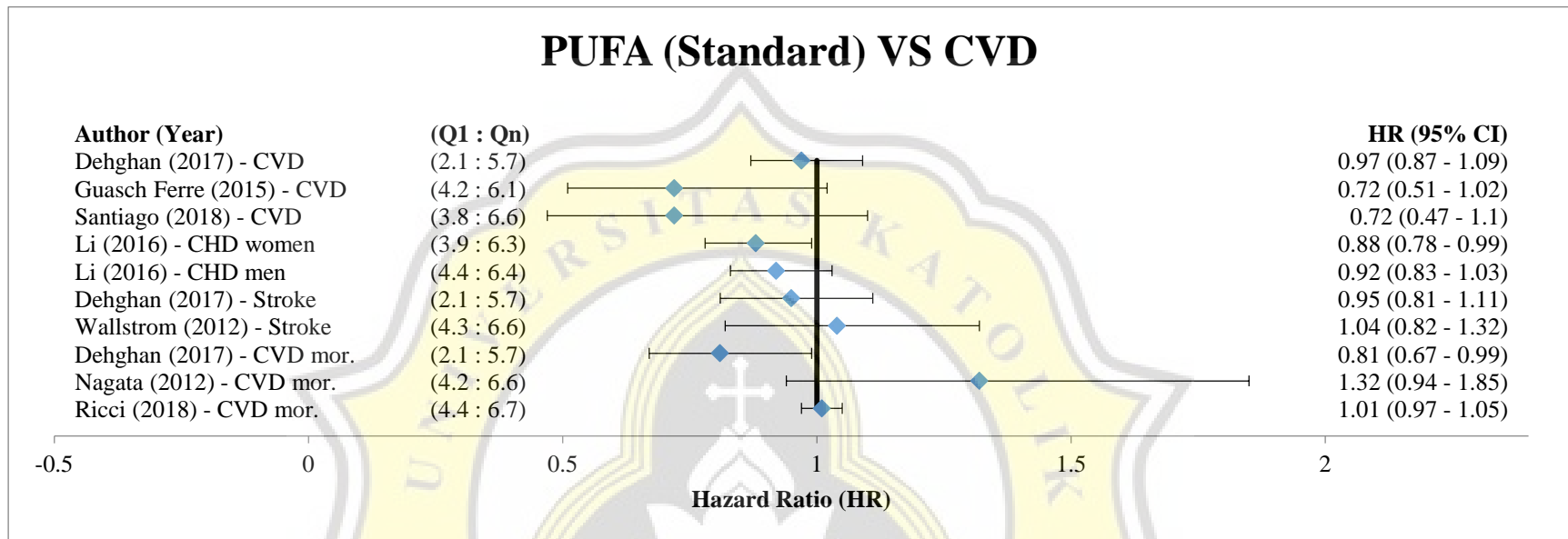
3.5.4. Efek Konsumsi *Polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA) Terhadap Kesehatan Kardiovaskular

Tabel 6. Efek Konsumsi PUFA terhadap CVD

	<i>Author (Year)</i>	<i>Sample Size</i>	<i>Characteristic</i>	<i>Follow Up</i>	<i>Fat Intake (%E)</i>	<i>Outcome</i>	<i>P</i>
PUFA VS CVD	(Dehghan et al., 2017)	135335	adult 35 - 70 No history cancer, diabetes, CVD	folll up : 3 (3,6,9) durasi : 10 (2003 - 2013) Med : 7.4 (IQR 5.3 - 9.3)	Q1 : 2.1 (1.6 - 2.5) Q2 : 3.3 (3.1 - 3.6) Q3 : 4.4 (4.1 - 4.7) Q4 : 5.7 (5.4 - 6.2) Q5 : 8.5 (7.5 - 10.4)	HR (vs Q1) Q2 : 1.01 (0.91 - 1.11) Q3 : 0.99 (0.89 - 1.10) Q4 : 0.97 (0.87 - 1.09) Q5 : 1.01 (0.90 - 1.14)	0.94
	(Guasch-Ferré et al., 2015)	7038	men aged : 55 - 80 women aged : 60 - 80 No CVD, at high risk of CVD (either had type2 diabetes or at least 3 CVD risk factors (current smoking, obesity, family historu of premaure CHD)	folll up : 1 durasi : 9 (2003 - 2012) med : 6	Q1 : 4.2 Q2 : 5.3 Q3 : 6.1 Q4 : 7.2 Q5 : 9.0	HR (vs Q1) Q2 : 0.78 (0.56 - 1.09) Q3 : 0.72 (0.51 - 1.02) Q4 : 0.71 (0.51 - 1.16) Q5 : 0.68 (0.48 - 0.96)	0.04
	(Santiago et al., 2018)	19341	age : 36 - 39 No CVD (MI, Stroke)	folll up : 2 durasi : 14 (1999 - 2013) med : 10.1	T1 : 3.8 T2 : 5.0 T3 : 6.6	HR (vs T1) T2 : 0.80 (0.52 - 1.21) T3 : 0.72 (0.47 - 1.10)	0.13
PUFA VS CHD/IHD	(Virtanen et al., 2014)	1981	MEN age : 42 - 62	mean : 21.4 (min-max, 0.3- 27.8 years)	Q1 : 8.6 Q2 : 10.1 Q3 : 11.5	HR (vs Q1) Q2 : 1.21 (0.80 - 1.83) Q3 : 1.18 (0.77 - 1.82)	0.77

					Q4 : 13.4	Q4 : 1.10 (0.70 - 1.72)	
	(Y. Li et al., 2016)	NHS WOMEN : 84628 total : 127536	NHS WOMEN : age 30 -55 No history cancer, CVD, diabetes	foll up : NHS : durasi : 30 (1980 - 2010)	Q1 : 3.9 Q2 : 4.9 Q3 : 5.6 Q4 : 6.3 Q5 : 7.4	HR (vs Q1) Q2 : 0.91 (0.82 - 1.01) Q3 : 0.78 (0.70 - 0.88) Q4 : 0.88 (0.78 - 0.99) Q5 : 0.76 (0.67 - 0.87)	0.0003
		HPFS MEN : 42908 total : 127536	HPFS MEN : age 40 - 75 No history cancer, CVD, diabetes	foll up : HPFS : durasi : 24 (1986 - 2010)	Q1 : 4.4 Q2 : 5.2 Q3 : 5.8 Q4 : 6.4 Q5 : 7.5	HR (vs Q1) Q2 : 1.00 (0.91 - 1.10) Q3 : 0.90 (0.81 - 1.00) Q4 : 0.92 (0.83 - 1.03) Q5 : 0.83 (0.74 - 0.94)	0.001
PUFA VS Stroke	(Dehghan et al., 2017)	135335	adult 35 - 70 No history cancer, diabetes, CVD	foll up : 3 (3,6,9) durasi : 10 (2003 - 2013) Med : 7.4 (IQR 5.3 - 9.3)	Q1 : 2.1 (1.6 - 2.5) Q2 : 3.3 (3.1 - 3.6) Q3 : 4.4 (4.1 - 4.7) Q4 : 5.7 (5.4 - 6.2) Q5 : 8.5 (7.5 - 10.4)	HR (vs Q1) Q2 : 0.96 (0.84 - 1.08) Q3 : 0.94 (0.81 - 1.08) Q4 : 0.95 (0.81 - 1.11) Q5 : 0.92 (0.78 - 1.09)	0.3
	(Wallström et al., 2012)	8139 male 12535 female total 20674	age : 44 - 73 No history of CVD, diabetes melitus	foll up : 15 (1991 - 2006) mean : 13.6 ± 2.1	Q1 : 4.3 Q2 : 5.1 Q3 : 5.8 Q4 : 6.6 Q5 : 8.0	HR (vs Q1) Q2 : 0.90 (0.71 - 1.14) Q3 : 0.95 (0.74 - 1.20) Q4 : 1.04 (0.82 - 1.32) Q5 : 0.94 (0.72 - 1.20)	0.91
PUFA VS CVD Mortality	(Dehghan et al., 2017)	135335	adult 35 - 70 No history cancer, diabetes, CVD	foll up : 3 (3,6,9) durasi : 10 (2003 - 2013) Med : 7.4 (IQR 5.3 - 9.3)	Q1 : 2.1 (1.6 - 2.5) Q2 : 3.3 (3.1 - 3.6) Q3 : 4.4 (4.1 - 4.7) Q4 : 5.7 (5.4 - 6.2) Q5 : 8.5 (7.5 - 10.4)	HR (vs Q1) Q2 : 0.99 (0.82 - 1.19) Q3 : 0.88 (0.72 - 1.07) Q4 : 0.81 (0.67 - 0.99) Q5 : 0.94 (0.76 - 1.15)	0.2
	(Nagata et al., 2012)	total 28356	age : ≥35 (men) No history cancer,	foll up : 16	Q1 : 4.2 Q2 : 5.1	HR (vs Q1) Q2 : 1.11 (0.84 - 1.46)	0.11

		MEN 12953 WOMEN 15403	stroke, CHD		Q3 : 5.8 Q4 : 6.6 Q5 : 7.7	Q3 : 0.98 (0.72 - 1.33) Q4 : 1.32 (0.94 - 1.85) Q5 : 1.34 (0.88 - 2.02)	
	(Wakai et al., 2014)	total 58672 men : 23115 women : 35557	age : 40 - 79 (MEN)	med : 19.3 foll up : 22 (1988 - 2009)	Q1 : 2.6 Q2 : 3.3 Q3 : 3.7 Q4 : 4.2 Q5 : 5.0	HR (vs Q1) Q2 : 1.02 (0.85 - 1.22) Q3 : 1.06 (0.89 - 1.26) Q4 : 1.10 (0.92 - 1.31) Q5 : 1.18 (0.99 - 1.41)	0.044
	(Ricci et al., 2018)	18372	age : > 30 No history cancer, diabetes, CVD	foll up : 13 (1999 - 2011) med : 6.1	T1 : 4.4 T2 : 6.7 T3 : 10.2	HR (vs T1) T2 : 1.01 (0.97 - 1.05) T3 : 0.93 (0.89 - 0.97)	0.0018

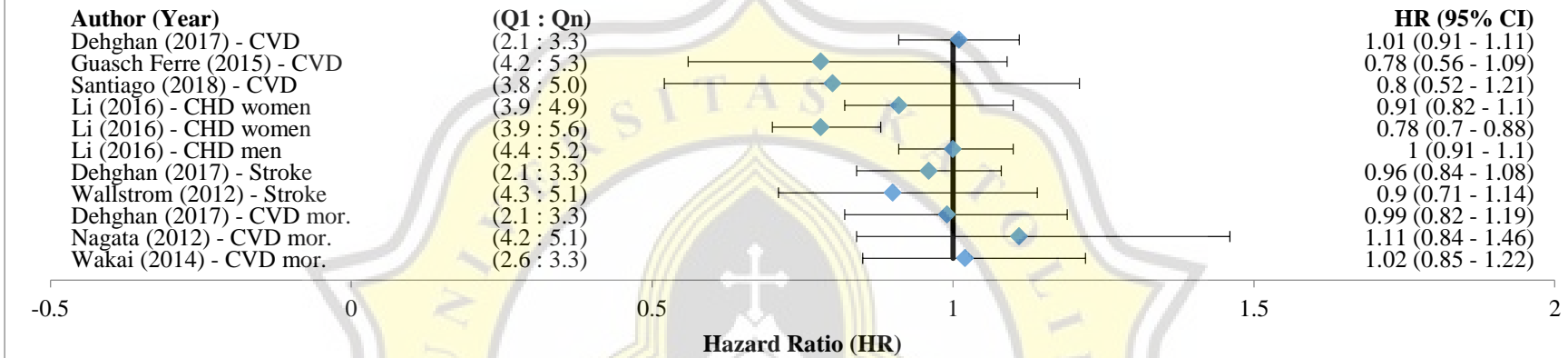


Q1 : quartile 1 konsumsi PUFA (%E)

Qn : quartile konsumsi PUFA dalam range sesuai pedoman diet (*standard* : 5.7 – 6.7) (%E)

Gambar 14. *Forest Plot HR PUFA (Standard) VS CVD*

PUFA (Lower) VS CVD

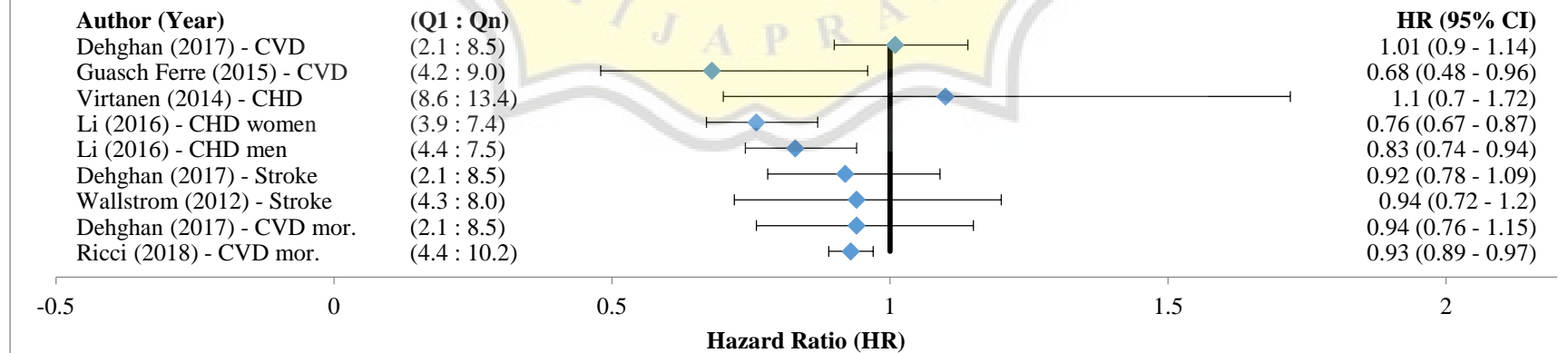


Q1 : quartile 1 konsumsi PUFA (%E)

Qn : quartile konsumsi PUFA dalam range di bawah pedoman diet (*lower* : 3.3 – 5.6) (%E)

Gambar 15. Forest Plot HR PUFA (Lower) VS CVD

PUFA (Higher) VS CVD



Q1 : quartile 1 konsumsi PUFA (%E)

Qn : quartile konsumsi PUFA dalam range di atas pedoman diet (*higher* : 7.4 – 13.4) (%E)

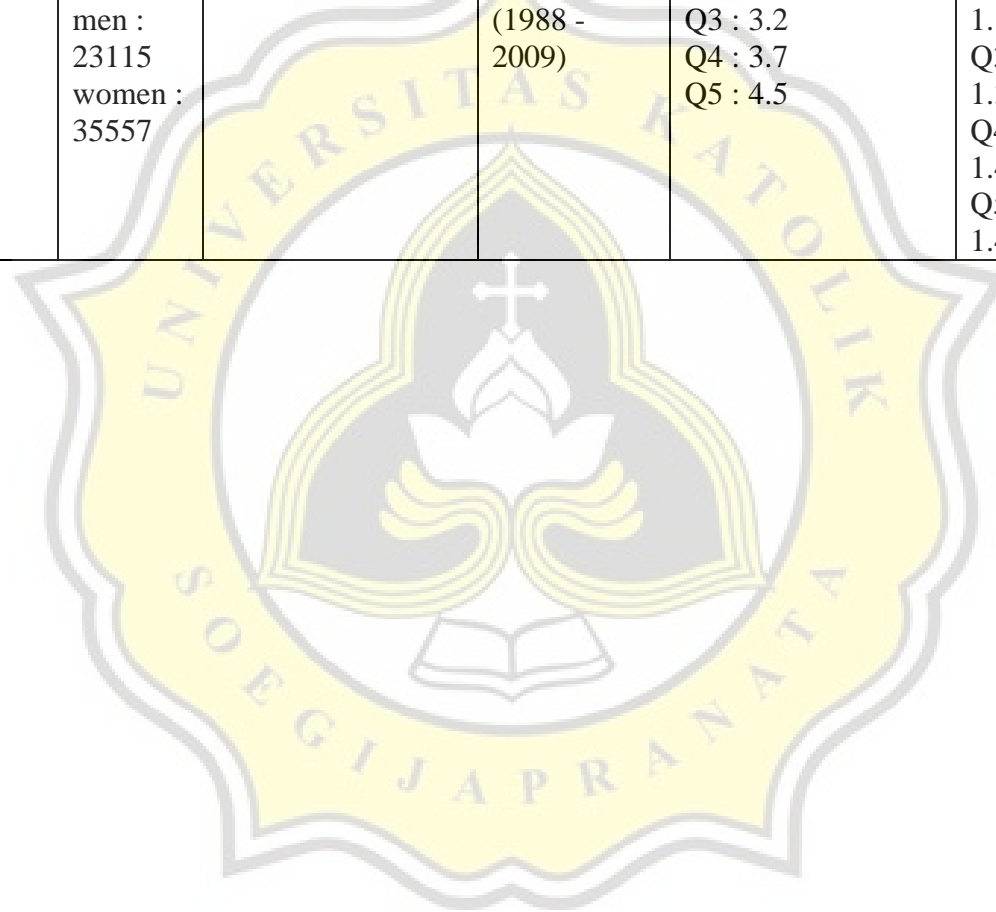
Gambar 16. Forest Plot HR PUFA (*Higher*) VS CVD

Tabel 7. Efek Konsumsi n-3 dan n-6 PUFA terhadap CVD

	<i>Author (Year)</i>	<i>Sample Size</i>	<i>Characteristic</i>	<i>Follow Up</i>	<i>Fat Intake (%E)</i>	<i>Outcome</i>	<i>P</i>
n-3 VS CVD	(Rhee, Kim, Buring, & Korth, 2017)	39876	WOMEN age : 45 No history CVD, cancer, other major illness	folll up : 22 (1993 - 2014)	Q1 : 0.06 Q2 : 0.11 Q3 : 0.16 Q4 : 0.25 Q5 : 0.40	HR (vs Q1) Q2 : 0.94 (0.82 - 1.08) Q3 : 0.94 (0.82 - 1.09) Q4 : 0.96 (0.84 - 1.11) Q5 : 0.98 (0.85 - 1.13)	0.93
n-3 VS Stroke	(Wallström et al., 2012)	8139 male 12535 female total 20674	age : 44 - 73 No history of CVD, diabetes melitus	folll up : 15 (1991 - 2006) mean : 13.6 ± 2.1	Q1 : 0.67 Q2 : 0.82 Q3 : 0.94 Q4 : 1.08 Q5 : 1.34	HR (vs Q1) Q2 : 0.91 (0.71 - 1.18) Q3 : 0.92 (0.71 - 1.18) Q4 : 1.02 (0.80 - 1.30) Q5 : 1.03 (0.81 - 1.38)	0.5
	(Rhee et al., 2017)	39876	WOMEN age : 45 No history CVD, cancer, other major	folll up : 22 (1993 - 2014)	Q1 : 0.06 Q2 : 0.11 Q3 : 0.16 Q4 : 0.25	HR (vs Q1) Q2 : 0.97 (0.80 - 1.18) Q3 : 0.89 (0.73 - 1.10) Q4 : 0.92 (0.75 - 1.12)	0.59

			illness		Q5 : 0.40	Q5 : 1.04 (0.85 - 1.27)	
n-3 VS CVD Mortality	(Nagata et al., 2012)	total 28356 MEN 12953 WOMEN 15403	age : ≥ 35 (men) No history cancer, stroke, CHD	foll up : 16	Q1 : 0.15 Q2 : 0.22 Q3 : 0.28 Q4 : 0.37 Q5 : 0.56	HR (vs Q1) Q2 : 0.95 (0.74 - 1.23) Q3 : 0.94 (0.72 - 1.23) Q4 : 0.99 (0.74 - 1.33) Q5 : 1.04 (0.73 - 1.49)	0.65
	(Wakai et al., 2014)	total 58672 men : 23115 women : 35557	age : 40 - 79 (MEN)	med : 19.3 foll up : 22 (1988 - 2009)	Q1 : 0.5 Q2 : 0.6 Q3 : 0.8 Q4 : 0.9 Q5 : 1.2	HR (vs Q1) Q2 : 0.91 (0.77 - 1.09) Q3 : 0.95 (0.80 - 1.13) Q4 : 1.05 (0.89 - 1.25) Q5 : 1.02 (0.86 - 1.21)	0.36
	(Rhee et al., 2017)	39876	WOMEN age : 45 No history CVD, cancer, other major illness	foll up : 22 (1993 - 2014)	Q1 : 0.06 Q2 : 0.11 Q3 : 0.16 Q4 : 0.25 Q5 : 0.40	HR (vs Q1) Q2 : 0.89 (0.67 - 1.18) Q3 : 0.99 (0.74 - 1.33) Q4 : 1.02 (0.77 - 1.34) Q5 : 1.15 (0.87 - 1.51)	0.15
n-6 VS Stroke	(Wallström et al., 2012)	8139 male 12535 female total 20674	age : 44 - 73 No history of CVD, diabetes melitus	foll up : 15 (1991 - 2006) mean : 13.6 ± 2.1	Q1 : 3.3 Q2 : 4.0 Q3 : 4.7 Q4 : 5.4 Q5 : 6.7	HR (vs Q1) Q2 : 1.07 (0.85 - 1.35) Q3 : 0.96 (0.76 - 1.22) Q4 : 1.04 (0.81 - 1.32) Q5 : 0.98 (0.76 - 1.25)	0.75

n-6 VS CVD Mortality	(Wakai et al., 2014)	total 58672 men : 23115 women : 35557	age : 40 - 79 (MEN)	med : 19.3 foll up : 22 (1988 - 2009)	Q1 : 2.1 Q2 : 2.7 Q3 : 3.2 Q4 : 3.7 Q5 : 4.5	HR (vs Q1) Q2 : 0.96 (0.80 - 1.15) Q3 : 1.14 (0.96 - 1.37) Q4 : 1.23 (1.03 - 1.47) Q5 : 1.18 (0.98 - 1.42)	0.015
----------------------------	-------------------------	--	------------------------	--	--	--	-------



Dalam Tabel 6. dapat dilihat efek konsumsi PUFA terhadap kesehatan kardiovaskular. Konsumsi PUFA sesuai standar (Gambar 14) dapat menunjukkan penurunan resiko secara signifikan terhadap CHD pada wanita (HR : 0.88 (0.78 – 0.99)) (Yamagishi et al., 2013), dan penurunan terhadap CVD mortality (HR : 0.81 (0.67 – 0.99)) (Dehghan et al., 2017). Sedangkan konsumsi PUFA di bawah standar (Gambar 15) pada wanita sebesar 5.6%E menurut (Yamagishi et al., 2013) dapat menurunkan resiko CHD (HR : 0.78 (0.70 – 0.88)), sedangkan konsumsi PUFA di bawah angka tersebut (4.9%E) tidak menunjukkan penurunan yang signifikan. Pada studi lainnya konsumsi PUFA di bawah standar tidak menunjukkan efek yang signifikan pada penurunan kesehatan kardiovaskular. Namun pada Gambar 16, dapat dilihat bahwa konsumsi PUFA di atas standar menunjukkan penurunan yang signifikan pada menunjukkan penurunan resiko secara signifikan terhadap CHD pada wanita (HR : 0.88 (0.78 – 0.99)) (Yamagishi et al., 2013), dan penurunan terhadap CVD mortality (HR : 0.81 (0.67 – 0.99)) (Dehghan et al., 2017).

PUFA (terutama n-3 PUFA) terbukti memberikan efek antitrombotik dan *antiarrhythmic*, meningkatkan lipid serum, inflamasi, tekanan darah, fungsi endothelial, dan pemanfaatan oksigen miokardial yang dapat menurunkan resiko aterosklerosis dan CVD (Mensink et al., 2003). Hasil analisa tersebut sejalan dengan sebuah studi RCT yang menunjukkan bahwa diet tinggi PUFA dapat menurunkan Lp(a), LDL, β -lipoproteins, apolipoprotein-B (Delgado-Alarcón, Morante, Aviles, Albaladejo-Otón, & Morillas-Ruíz, 2020), serta menurunkan *inflammatory cytokines* seperti IL-1 β , IL-6, TNF- α (Paoli et al., 2015). Selain itu diet tinggi PUFA (walnut, *vegetable oil*) dapat menurunkan resiko kematian akibat CVD dan menunjukkan *treatment effect* pada cDBP (*central diastolic blood pressure*) dengan menurunkan *brachial mean arterial pressure* dan *central mean arterial pressure* (bDBP & cMAP) (Estruch et al., 2013; Tindall et al., 2019). Namun pada individu dengan resiko tinggi CVD, konsumsi PUFA terutama *marine n-3* tidak menunjukkan efek yang signifikan terhadap penurunan

resiko CVD (*Incident rate, CVD mortality, nonfatal MI, nonfatal stroke*) (Nicholls et al., 2020).

Berdasarkan (Hooper et al., 2020), terjadi penurunan kejadian CVD sebanyak 27% pada substitusi SFA dengan PUFA, tetapi tidak dengan MUFA, karbohidrat, dan protein. Derajat penurunan kejadian CVD ini berkaitan dengan penurunan *serum total cholesterol*, penurunan SFA, dan peningkatan PUFA, MUFA. Menurut (Wang et al., 2016) rasio n-6/n-3 menjadi salah satu faktor penting yang perlu untuk diperhatikan dalam menilai efek konsumsi PUFA secara keseluruhan.



3.6. Perkembangan Pengetahuan Mengenai Lemak Terhadap Kesehatan Kariovaskular

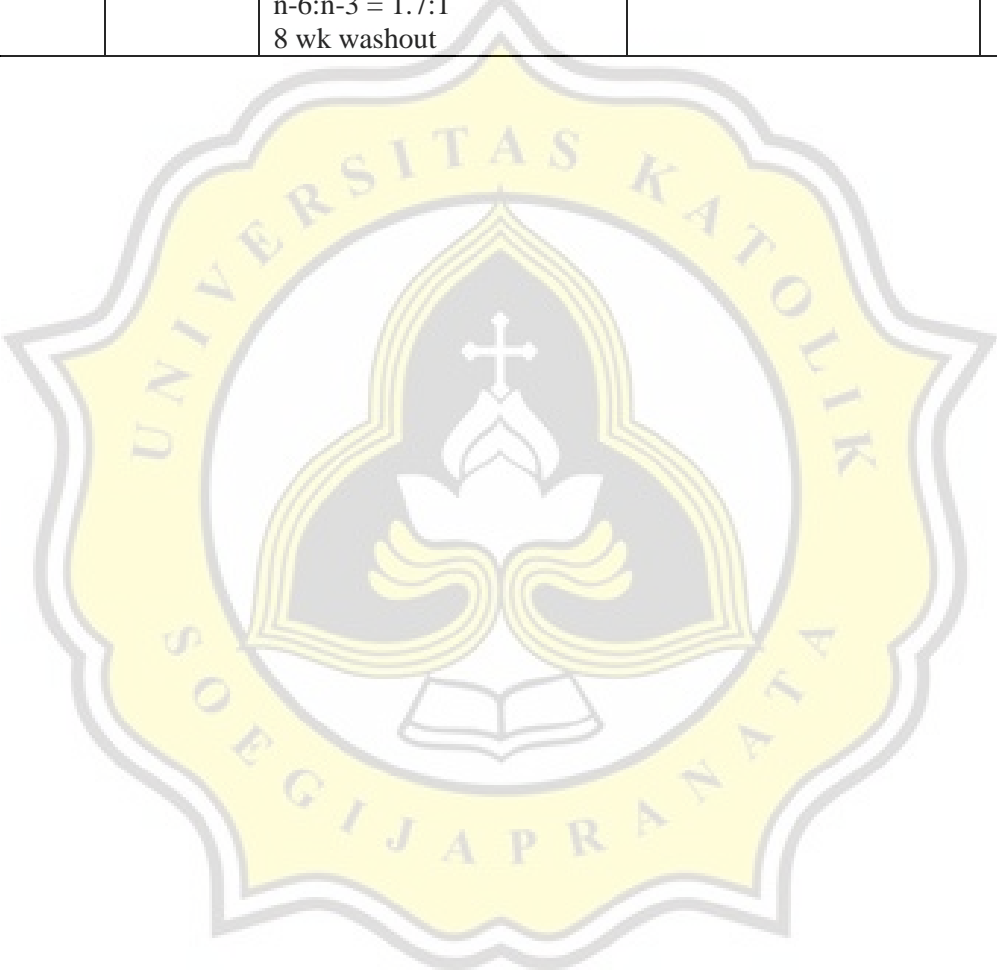
3.6.1. Rasio konsumsi n-6 PUFA dan n-3 PUFA

Tabel 8. Efek Rasio Konsumsi n-6/n-3 PUFA pada CVD

<i>Author</i>	<i>Study Type</i>	<i>Sample size</i>	<i>Intervention/characteristic</i>	<i>Fat consumption</i>	<i>Outcome</i>
(Ferrucci et al., 2006)	Cross sectional	1123		n-6/n-3 ratio Q1 : 7.3 Q2 : 9.3 Q3 : 11.0 (ref) Q3 : 13.8	n-6/n-3 ratio memiliki korelasi positif terhadap proinflammatory markers IL-6 (p=0.0057) & IL-1ra, serta korelasi negatif terhadap anti inflammatory markers IL-10 (p=0.0002) & TGF-β (p=0.0005)
(Gupta et al., 2013)	Cross sectional	176		n-6/n-3 ratio median : 36.69 (range : 6.21 – 183.69)	n-6/n-3 ratio tidak memiliki korelasi dengan hs CRP (-0.077 p=0.4)
(Ambring et al., 2006)	Randomized crossover trials	22	4 wk (ordinary Swedish diet (OSD), 4 wk Mediterranean-inspired diets (MIDs), 4 wk washout	n-6/n-3 ratio OSD : 4.72±0.19 MID : 2.60±0.17	Penurunan n-6/n-3 ratio pada MID (p <0.0001) Tidak ada perubahan pada CRP dan IL-6 Penurunan 10% jumlah total leukosit, penurunan 15% jumlah total platelets, dan penurunan VEGF (p = 0.0014) dengan MID
(Ma, Xu, & Lv, 2019)	Animal experiment (rats)		Pre-infarct : 7 days NC Post-infarct : 14 days PUFA diet All of the rats were fed a purple perilla seed oil and	n-6/n-3 ratio 36:1 (control normal chow diet) 1:1 5:1	Kedua treatment menunjukkan bahwa rasio n-6/n-3 yang rendah dapat menghambat peningkatan inflammatory factors

			safflower oil-based fatty emulsion (Normal chow diet / NC)	10:1 50:1	
(Umemoto et al., 2016)	Cross sectional	94	Subjek merupakan pasien rawat jalan yang melakukan hemodialysis secara rutin		Rasio EPA/AA dan n-3/n-6 lebih rendah pada pasien yang mengalami carotid arteriosclerosis (median 0.36 vs. 0.41, p=0.031 dan 0.85 vs. 0.93, p=0.041)
(Tani, Takahashi, Nagao, & Hirayama, 2015)	Cross sectional	649	Age : mean 65 thn Tidak sedang mengalami treatment dengan n-3 PUFA, dan atau didiagnosis mengalami ACS 9acute coronary syndrome) dalam 3 bulan sebelum studi	EPA/AA ratio (range) Q1 : 0.056 – 0.211 Q2 : 0.213 – 0.340 Q3 : 0.342 – 0.478 Q4 : 0.478 – 0.668 Q5 : 0.669 – 2.470 AA/EPA ratio (n-6/n-3) 4.7 - 17.8 2.94 - 4.7 2.09 - 2.94 1.50 - 2.09 0.40 - 1.50	Semakin tinggi rasio EPA/AA (sama dengan semakin rendah rasio AA/EPA) memiliki asosiasi dengan rendahnya prevalensi CAD (Q5 OddsRatio : 0.328 (0.113-0.956) p=0.041) (penurunan VLDL fraction (-0.560 p<0.0001), dan penurunan TRLs (-0.340 p<0.0001)
(Lee et al., 2012)	Randomized crossover	11	Subjek : hypercolestrolamic yang menerima statin (cholesterol lowering therapy) dalam paling sedikit 3 bulan terakhir 4 wk Diet High Ratio (HR) - n-6:n-3 = 30:1 4 wk Diet low ratio (LR) -	n-6/n-3 ratio HR : 37.1 LR : 1.2	Diet LR signifikan menurunkan berat badan, LDL (-0.45 p=0.02), hs-CRP (-0.04 p=0.005), dan meningkatkan apoA1:apoB ratio (0.17 p=0.03)

		n-6:n-3 = 1.7:1 8 wk washout		
--	--	---------------------------------	--	--



Meskipun diet tinggi PUFA menunjukkan efek positif bagi kesehatan kardiovaskular karena memiliki efek *anti-inflammatory*, namun secara individual konsumsi n-6 PUFA dan n-3 PUFA memiliki efek yang berbeda bagi tubuh. Dalam Tabel 8. terdapat beberapa studi yang menunjukkan efek rasio n-6/n-3 terhadap kesehatan kardiovaskular. Konsumsi n-3 PUFA terbukti memiliki banyak manfaat dalam menurunkan jumlah *pro inflammatory cytokines* (Calder, 2003). Rasio n-6/n-3 memiliki korelasi positif terhadap beberapa *pro inflammatory markers* (IL-6 & IL-1ra) ($p < 0.05$), serta korelasi negatif terhadap *anti inflammatory markers* (IL-10 & TGF- β) (Ferrucci et al., 2006; Ma et al., 2019). Selain itu dalam (Lee et al., 2012), kelompok *diet low ratio n-6/n-3* menunjukkan penurunan signifikan pada LDL-c ($p = 0.02$) dan hs-CRP ($p = 0.03$), sedangkan *diet high ratio n-6/n-3* tidak menunjukkan interaksi yang signifikan. Menurut (Tani et al., 2015), semakin tinggi rasio EPA/AA (n-3/n-6) maka terjadi penurunan prevalensi CAD yang ditunjukkan dengan adanya penurunan jumlah VLDL dan TRL. Meskipun demikian dalam (Ambring et al., 2006; Gupta et al., 2013), *mediteranian diet* dapat mengakibatkan penurunan rasio n-6/n-3 ($p < 0.0001$) namun tidak memberikan perubahan yang signifikan pada CRP dan IL-6.

Konsumsi minyak ikan akan menggantikan sebagian AA (asam arakidonat/n-6 PUFA) pada membran dengan EPA (asam eikosapentanoat/n-3 PUFA) yang mengakibatkan penurunan produksi mediator turunan AA melalui beberapa mekanisme termasuk penurunan ketersediaan AA, kompetisi enzim *cyclooxygenase (COX)* dan *lipoxigenase (LOX)*, serta penurunan ekspresi COX-2 dan 5-LOX (Calder, 2003). Hal ini mengakibatkan sintesis *eicosanoid* menurun karena AA sebagai substrat sintesisnya berkurang, dan menunjukkan manfaat konsumsi minyak ikan yang kaya n-3 PUFA sebagai *anti-inflammatory*. Selain itu, n-3 PUFA secara independen dapat menurunkan produksi *proinflammatory cytokines* dan memodulasi ekspresi adhesi molekul.

Rasio konsumsi n-6/n-3 yang direkomendasikan oleh (WHO, 2003) adalah sebesar 5 – 8 dan mewakili 1-2%E per harinya. Namun rasio konsumsi di Inggris dan Eropa Utara mencapai angka 15, Amerika Serikat 16 – 74, dibandingkan dengan Jepang dengan rasio 4 (Gupta et al., 2013). Rasio n-6/n-3 yang dianjurkan dalam pedoman diet Indonesia sebesar 8.75-10, dan angka ini masih berada di atas rasio yang dianjurkan oleh WHO. Berdasarkan hasil analisa yang dilakukan, rasio n-6/n-3 dianjurkan ada dalam range 1:1 sampai 4:1, karena konsumsi dengan rasio yang tinggi (13:1) dapat menunjukkan peningkatan proinflammatory cytokines dan menurunkan anti-inflammatory cytokines. Selain itu, diet rendah rasio n-6/n-3 dengan rasio sebesar 4 menunjukkan efek cardioprotective yang signifikan dengan adanya penurunan hs-CRP, LDL, TRLs, dan penurunan odds ratio CAD.

