

Review Artikel

Potensi Asam Eikosapentanoat (EPA) Pada Ganggang Merah (*Gracilaria* sp.) sebagai Suplementasi Nutrisi untuk Mengurangi Risiko Penyakit Kardiovaskular

Lucienne Agatha Larasati Nugraha Putri^{1*}

¹Prodi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,
lucianneagathalarasati13@gmail.com

*Penulis Korespondensi

Abstrak– Beberapa tahun belakangan, rumput laut telah dipandang sebagai organisme yang menjanjikan untuk dimanfaatkan sebagai penyedia senyawa aktif baru dalam pengembangan produk pangan baru (nutrasetikal). Hal ini karena metabolit sekunder yang dihasilkan dapat memberikan efek yang baik bagi kesehatan. Ganggang Merah (Rhodophyta) seperti *Gracilaria* sp mengandung asam lemak esensial (EFA) seperti asam eikosapentanoat (EPA) yang berperan dalam pengobatan sejumlah penyakit, salah satunya penyakit kardiovaskular. Tujuan dilakukannya penulisan *review* artikel ini adalah untuk mengkaji potensi senyawa aktif yang terkandung dalam ganggang merah (*Gracilaria* sp) yakni asam lemak omega-3 berupa asam eikosapentanoat sebagai suplementasi nutrisi untuk mengurangi risiko penyakit kardiovaskular. Metode penyusunan *review* artikel ialah dengan menggunakan metode *literature review*. Penyajian data dilakukan secara deskriptif dan tabulasi. Pengumpulan data dilakukan melalui sejumlah *database* yakni PubMed, ScienceDirect, ResearchGate, Google Scholar, Elsevier, dan SpringerLink. Artikel yang dipilih dan dikaji adalah artikel internasional maupun nasional. Artikel yang diperoleh kemudian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi artikel yang membahas mengenai kandungan asam lemak omega-3 berupa asam eikosapentanoat (EPA) yang dihasilkan oleh Ganggang Merah (Rhodophyta) yang difokuskan pada spesies *Gracilaria*. Berdasarkan data yang telah diperoleh diketahui bahwa Ganggang Merah (*Gracilaria* sp.) memiliki kandungan asam lemak esensial seperti *Saturated Fatty Acid* (SFA), *Monounsaturated Fatty Acid* (MUFA), dan *Polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA). Omega-3 (khususnya asam eikosapentanoat) memiliki potensi untuk mencegah penyakit kardiovaskular yakni melalui pengurangan kadar kolesterol, mengurangi kadar trigliserida dalam plasma, menurunkan tekanan darah, mencegah terjadinya penggumpalan platelet, mengurangi peradangan, serta meningkatkan sirkulasi darah. Maka dari itu, kesimpulan yang diperoleh adalah asupan tinggi omega-3 dapat menurunkan risiko timbulnya penyakit kardiovaskular.

Kata Kunci– Asam eikosapentanoat (EPA), Kardiovaskular, Omega-3, Rumput laut, Suplemen

1. PENDAHULUAN

Dalam sepuluh tahun terakhir, terdapat peningkatan dalam pencarian senyawa alami baru yang berasal dari keanekaragaman hayati laut termasuk mikroalga (rumput laut). Rumput laut saat ini dipandang sebagai organisme yang menjanjikan untuk dimanfaatkan sebagai penyedia senyawa aktif biologis baru dalam pengembangan produk pangan baru (nutrasetikal), kosmetik, dan produk kefarmasian [1]. Penelitian yang sudah ada menunjukkan bahwa metabolit dan senyawa fitokimia yang diekstraksi dari rumput laut memiliki efek yang baik bagi kesehatan manusia yakni mengurangi gejala penyakit kronis seperti kanker, radang sendi, diabetes,

penyakit autoimun, mata, dan penyakit kardiovaskular [2]–[4]. Walaupun efek yang dihasilkan lebih ringan jika dibandingkan dengan produk kefarmasian, produk nutrasetikal ini dianggap aman untuk konsumsi sebagai suplemen sebagai asupan sehari-hari karena memiliki manfaat kesehatan fisiologis jangka panjang [1], [2].

Rumput laut, juga dikenal sebagai makro alga, merupakan organisme laut yang memiliki struktur tubuh (thallus) serta suatu pigmen yakni pigmen fotosintetik untuk menghasilkan makanan serta oksigen melalui fotosintesis dengan menggunakan air serta karbondioksida. Jenis alga (ganggang) dapat diklasifikasikan berdasarkan warna pigmen yang mereka miliki. Salah satunya adalah ganggang merah (Rhodophyta) yang memiliki pigmen seperti fikosierin, fikosianin, β -karoten, klorofil a, dan xantofil. Rumput laut menghasilkan senyawa tambahan (metabolit sekunder) yang memiliki potensi sebagai bahan baku farmasi. Beberapa dari metabolit sekunder ini termasuk karotenoid, terpenoid, polifenol, klorofil, xantofil, alkaloid, vitamin, serta asam lemak baik asam lemak jenuh maupun tidak jenuh [5]. Alga dikenal sebagai sumber lipid yang berharga dan filum Rhodophyta memiliki keragaman yang besar akan asam lemak esensial [6], khususnya spesies yang termasuk ordo Gigartinales, Corallinales, dan Gracilariales. Kelompok ini kaya akan asam eikosapentanoat dan asam arakidonat, dan juga mengandung asam linoleat, asam α -linoleat, dan asam stearidonat, meskipun dalam jumlah yang rendah [7]. Asam lemak esensial, terutama asam eikosapentanoat (EPA) serta DHA atau asam dokosaheksaenoat memainkan peran krusial dalam imunomodulasi, perkembangan otak, dan fungsi fisiologis lain seperti sinyal seluler, pengaturan faktor transkripsi. Selain itu, asam eikosapentanoat dan DHA juga berperan dalam pengobatan dan pencegahan penyakit seperti kanker, penyakit mata, neurodegeneratif, autoimun, dan gangguan kardiovaskular.

Penyakit kardiovaskular merupakan gangguan yang terkait dengan fungsi dari jantung serta pembuluh darah. Contoh umum dari gangguan kardiovaskular adalah serangan jantung. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mencatat bahwa pada tahun 2016, kematian yang disebabkan oleh penyakit pada sistem kardiovaskular mencapai 17,9 juta jiwa dan diperkirakan angka tersebut akan meningkat pada tahun 2030 menjadi sebanyak 23,6 juta jiwa. *American Heart Association* menyatakan bahwa omega-3 dapat menurunkan angka timbulnya penyakit kardiovaskular dan merekomendasikan suplementasi nutrisi dalam pencegahan penyakit kardiovaskular [8]. Manfaat dari asam lemak omega-3 adalah mencegah terjadinya gangguan kardiovaskular, terutama penyakit jantung koroner. Asam lemak omega-3 ini sendiri banyak didapatkan dari tanaman dan hewan laut. Maka dari itu, dengan banyaknya potensi manfaat dari kandungan asam eikosapentanoat (EPA) dalam Ganggang Merah (*Gracilaria* sp.) dilakukanlah penulisan karya tulis ilmiah ini dengan tujuan mengkaji potensi senyawa aktif yang terkandung dalam ganggang merah (*Gracilaria* sp) yakni asam lemak omega-3 berupa asam eikosapentanoat sebagai suplementasi nutrisi untuk mengurangi risiko penyakit kardiovaskular.

2. METODE

Penyusunan *review* artikel ini menggunakan metode *literature review* dengan penyajian data secara deskriptif dan tabulasi. *Review* artikel ini menyajikan data-data *review* hasil

penelitian yang didapatkan dalam literatur maupun referensi lain yang termasuk ke dalam kriteria inklusi yang telah ditentukan. Pengumpulan data dilakukan melalui sejumlah *database* yakni PubMed, ScienceDirect, ResearchGate, Google Scholar, Elsevier, dan SpringerLink. Artikel yang dipilih dan direview adalah artikel internasional maupun nasional yang diterbitkan dari tahun 2018 hingga 2023. Artikel yang diperoleh kemudian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi artikel yang membahas mengenai kandungan asam lemak omega-3 berupa asam eikosapentanoat (EPA) yang dihasilkan oleh Ganggang Merah (Rhodophyta) yang difokuskan pada spesies *Gracilaria* sp. Serta, manfaatnya dalam menurunkan risiko penyakit kardiovaskular. Sementara itu, kriteria eksklusi adalah artikel yang tidak membahas mengenai kandungan asam lemak omega-3 berupa asam eikosapentanoat (EPA) dan manfaatnya dalam menurunkan risiko penyakit kardiovaskular. Artikel yang diperoleh selanjutnya diseleksi berdasarkan kriteria yang telah ditentukan. Kemudian, artikel yang memenuhi kriteria inklusi dianalisis serta dikaji secara utuh menjadi suatu studi literatur ilmiah.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Ganggang Merah (Rhodophyta)

Ganggang merah merupakan jenis gangga (alga) yang memiliki aktivitas biologi dibandingkan yang lebih banyak dibandingkan dengan jenis alga lainnya. Ganggang merah (Rhodophyta) merupakan kelompok alga yang berpotensi dimanfaatkan sebagai sumber untuk memperoleh senyawa aktif alami. Rumput laut atau ganggang, hidup di habitat yang kompleks dan di lokasi ekologis dinamis yang dapat dikategorikan sebagai lingkungan ekstrim karena faktor biotik dan abiotik yang dapat berfluktuasi secara cepat. Faktor lingkungan inilah yang menjadikan rumput laut memerlukan kemampuan untuk beradaptasi secara cepat. Maka dari itu, rumput laut yang merupakan makroalga mampu untuk menghasilkan berbagai macam metabolit primer dan sekunder untuk merespons lingkungan sekitar tempat rumput laut tersebut berada. Ganggang merah yang juga merupakan suatu makroalga menghasilkan senyawa yang beragam sehingga saat ini ganggang merah dipandang sebagai organisme yang menjanjikan dalam menyediakan senyawa aktif biologis untuk pengembangan produk pangan baru (nutrasetikal), kosmetik, dan produk kefarmasian. Alga dikenal sebagai sumber lipid dan filum Rhodophyta memiliki ciri yakni keragaman asam lemak esensial atau *Essential Fatty Acids* (EFA) yang besar, khususnya spesies yang termasuk ke dalam ordo Gigartinales, Corallinales, dan Gracilariales [1], [9].

Asam Lemak dalam Ganggang Merah

Terdapat tiga macam asam lemak alami, asam lemak ini dikelompokkan berdasarkan jumlah rantai ganda yang terdapat pada rantai asam lemak, yakni *Saturated Fatty Acid* (SFA), *Monounsaturated Fatty Acid* (MUFA), dan *Polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA). Asam lemak *polyunsaturated* selanjutnya diklasifikasikan kembali berdasarkan posisi rantai ganda pertama yang dibedakan menjadi dua kelompok, yaitu asam lemak omega-3 dan omega-6. Di antara jenis lemak, SFA dan MUFA disintesis di dalam tubuh manusia sedangkan PUFA diperoleh dari makanan karena tubuh manusia tidak memiliki enzim denaturase D12 dan D15 yang berperan

dalam mengubah asam stearat menjadi asam α -linoleat (ALA). ALA dan asam linoleat (LA) selanjutnya dihasilkan asam lemak omega-3 dan omega-6 (FA) yang juga disebut sebagai *long-chain* PUFA (LCPUFA). LCPUFA ini secara umum diperoleh dari makanan terutama dari kloroplas tumbuhan atau lipid organisme akuatik. Di antara dua jenis asam lemak esensial ini, asam lemak omega-3 (asam eikosapentanoat (EPA), $20:5\omega-3$ dan asam *docosahexaenoic* (DHA) $22:6\omega-3$) dianggap dapat memperbaiki berbagai kondisi kesehatan seperti gangguan kardiovaskular dan kanker [2]. Asam lemak omega-3 utamanya ditemukan dalam ikan serta pada makhluk hidup lain yang mengandung asam eikosapentanoat (EPA) seperti pada makro alga. Asam lemak omega-3 memiliki pengaruh kardioprotektif yang dikaitkan dengan EPA [10]. Alga, terutama filum Rhodophyta seperti Gigartinales, Corallinales dan Gracilariales kaya akan asam lemak esensial (*essential fatty acids* (EFA)). Kelompok ini sangat kaya akan asam eicosapentanoat ($20:5\omega-3$) dan asam arakidonat ($20:4\omega-6$). Selain itu kelompok ini juga kaya akan asam linoleat ($18:2\omega-6$), asam α -linolenat ($18:3\omega-3$), asam stearidonat ($18:4\omega-3$), meskipun dalam jumlah yang lebih rendah [1].

Tabel 1. Kandungan Asam Lemak pada *Gracilaria* sp.

No	Nama Spesies	SFA	MUFA	PUFA	HUFA	TFA	Referensi
1	<i>Gracilaria corticata</i>	16,822%	27,34%	47,27%	Tidak diidentifikasi	91,432%	[11]
		49,4%	3,3%	47,3%	Tidak diidentifikasi	5,49 ± 0,30 g/100 g	[12]
2	<i>Gracilaria multipartita</i>	13,71%	9,01%	72,58%	Tidak diidentifikasi	95,314%	[11]
3	<i>Gracilaria gracilis</i>	41,49 mg.g ⁻¹	15,98 mg.g ⁻¹	0,74 mg.g ⁻¹	5,58 mg.g ⁻¹	63,80 mg.g ⁻¹	[13]
4	<i>Gracilaria edulis</i>	69,20%	17,33%	11,52%	Tidak diidentifikasi	98,05%	[14]
		43,9%	27%	29%	Tidak diidentifikasi	3,92 ± 0,13 g/100 g	[12]

Keterangan : SFA (*Saturated Fatty Acid*); MUFA (*Monounsaturated Fatty Acid*); PUFA (*Polyunsaturated Fatty Acid*); HUFA (*Highly Unsaturated Fatty Acid*), TFA (*Total Fatty Acid*)

Suatu studi yang dilakukan oleh Ajayan dkk., 2021[11] dilakukan untuk menentukan profil asam lemak, kandungan biokimia dan komposisi logam dari spesies rumput laut pada tiga lokasi Pantai Kerala, India. Pada penelitian, sampel yang dikumpulkan adalah beberapa spesies rumput laut. Dalam *review* artikel ini, sampel yang dibahas adalah *Gracilaria corticate* dan *Gracilaria*

multipartita. Preparasi sampel yang dilakukan meliputi pembersihan sampel untuk menghilangkan epifit dan bahan lempung berpasir lainnya. Selanjutnya adalah sampel dikeringkan dalam oven dengan suhu 40°C selama 72 jam dan digiling halus menggunakan gilingan. Sampel kemudian disimpan dalam kantong kedap udara sampai dianalisis. Lipid diekstraksi menggunakan kloroform dan metanol (1:2, v/v) menggunakan metode Bligh and Dyer (1959) [15]. Lipid yang diekstraksi kemudian dikonversi menjadi metil ester menggunakan H₂SO₄ metanol dan n-heksana (1:2.25, v/v). 1 mL fase organik teratas dipindahkan ke vial kromatografi gas untuk dilakukan analisis asam lemak metil ester atau yang disebut pula dengan FAME (*Fatty Acid Methyl Ester*). Dijelaskan bahwa pada sampel rumput laut yang dianalisis kandungan asam lemaknya, terdapat 10 asam lemak dominan yakni asam miristat (C14:0), asam palmitat (C16:0), asam stearat (C18:0), asam oleat (C18:1c), asam linoleat (C18:2C), trans-9-elaidic acid (18:2t), asam linolenat (C18:3), asam *arachidic* (C20:0) dan *docosanoic acid* (C22:0) diidentifikasi dalam Rhodophyta, Chlorophyta, dan Phaeophyta. Kandungan lipid yang terdapat dalam *Gracilaria corticata* yang diperoleh di dua tempat di Pantai Kerala (Kovalam, Thiruvallam) adalah sebesar $5,4 \pm 0,45\%$ dan $4,5 \pm 0,44\%$ dari berat kering. Data penelitian menunjukkan kandungan asam lemak total dalam *Gracilaria corticata* adalah sebesar 91,432% dari total FAME dengan kandungan SFA, MUFA, dan PUFA adalah sebesar 16,822%; 27,34%; dan 47,27% dari total asam lemak secara berurutan. Sementara kandungan asam lemak total dalam *Gracilaria multipartita* adalah sebesar 95,314% dari total FAME dengan kandungan SFA, MUFA, dan PUFA secara berurutan adalah sebesar 13,71%; 9,01%; dan 72,58% dari total asam lemak. Kandungan lemak *Gracilaria multipartita* yang diperoleh di Tikotti, Pantai Kerala adalah sebesar $4,5 \pm 0,44\%$ berat kering. Berdasarkan data yang diperoleh dalam penelitian tersebut dapat diketahui bahwa jumlah kandungan asam lemak terbesar adalah asam lemak berupa PUFA, kemudian dilanjutkan dengan MUFA dan jumlah terkecil adalah pada asam lemak berupa SFA. Penelitian menyebutkan bahwa tiap asam lemak memiliki peranan dalam komposisi lemak makanan dalam nutrisi dan kesehatan manusia. Rendahnya asupan asam lemak jenuh dan peningkatan rasio PUFA terhadap SFA berkaitan dengan penurunan risiko timbulnya penyakit jantung koroner dan penyakit kronis lainnya seperti hipertensi, diabetes, penyakit auto imun,

Pada penelitian yang dilakukan oleh Rocha dkk., 2021[13] dilakukan studi dengan tujuan mengevaluasi dan menganalisis potensi dari delapan spesies yang dipanen di *Central region* Portugal untuk menentukan jenis rumput laut yang cocok digunakan sebagai sumber asam lemak yang dapat dijadikan makanan atau suplemen makanan. Pada penelitian, pengambilan sampel rumput laut dilakukan sepanjang tahun 2020. Lima rumput laut (ganggang) merah (*Asparagospis armata*, *Calliblepharis jubata*, *Chondracanthus teedei* var. *lusitanicus*, *Gracilaria gracilis*, and *Grateloupia turuturu*) dan tiga rumput laut (ganggang) cokelat (*Colpomenia peregrina*, *Sargassum muticum* and *Undaria pinnatifida*) dipanen di dua pantai di Portugis (Buarcos Bay, Figueira da Foz, dan Pantai Quebrado, Peniche). Spesies rumput laut yang difokuskan pada *review* artikel ini adalah spesies *Gracilaria* (*Gracilaria gracilis*). Sampel rumput laut dilakukan persiapan terlebih dahulu, biomassa rumput laut dicuci dengan air laut yang telah disaring untuk menghilangkan pasir, epifit, dan detritus lainnya. Biomassa kemudian dicuci menggunakan

aquades untuk menghilangkan kandungan garam air laut. Selanjutnya dikeringkan selama 48 jam pada suhu 60°C dalam *air-forced oven*. Setelah itu, sampel biologis digiling (<1 cm) dengan penggiling komersial dan disimpan di *ependorf* di tempat yang terhindar dari paparan cahaya matahari serta kering pada suhu kamar.

Selanjutnya dilakukan analisis kadar asam lemak dalam rumput laut. Asam lemak diekstraksi dari biomassa alga kering dan ditransmetilasi menjadi ester asam lemak metil atau *Fatty Acid Methyl Esters* (FAMEs). Identifikasi FAMEs dilakukan dengan menggunakan kromatografi gas. Analisis asam lemak yang dilakukan pada studi didapatkan hasil identifikasi asam lemak berupa SFA, MUFA, PUFA, dan HUFA pada spesies yang diteliti dengan perhatian khusus pada asam lemak omega-3 yang ditemukan. Jika melihat pada Tabel 1, dapat dilihat kandungan asam lemak pada *Gracilaria gracilis*. Studi menunjukkan dalam *Gracilaria gracilis* kandungan asam lemak terbesar adalah berupa SFA adalah sebesar 41,49 mg.g⁻¹. Kandungan asam lemak berupa MUFA, PUFA, dan HUFA secara berurutan adalah sebesar 98 mg.g⁻¹; 0,74 mg.g⁻¹; 5,58 mg.g⁻¹. Pada studi diperoleh pula kandungan asam lemak omega-3 yakni asam eikosapentanoat (EPA), 20:5 ω -3, adalah sebesar 5,58 \pm 0,09 mg.g⁻¹. Rumput laut (ganggang) merah diketahui sebagai sumber atau penghasil asam lemak omega-3 PUFA dan HUFA [16]. Walaupun demikian, profil lipid tiap rumput laut bergantung pada faktor-faktor yang mempengaruhi organisme tersebut dan kondisi lingkungan tempat rumput laut berada. Faktor-faktor ini adalah berupa faktor abiotik (suhu, salinitas, pH, paparan gelombang, cahaya, ketersediaan nutrisi) dan faktor biotik (herbivora). Perubahan pada lingkungan inilah yang menyebabkan adanya perbedaan profil biokimia pada satu spesies yang sama. Studi sebelumnya menunjukkan komposisi biokimia *Gracilaria gracialis* bergantung pada kedalaman tempat rumput laut tersebut tumbuh. Misalnya, kandungan total lipid lebih tinggi pada ganggang yang dibudidayakan di kedalaman 2,5 m dibandingkan dengan ganggang yang dibudidayakan di kedalaman 0,5 m [17].

Penelitian menjelaskan bahwa lipid merupakan kelompok yang bervariasi secara struktural, fungsional, penyimpanan, persinyalan, serta aktivitas dan karakteristik faktor transkripsi yang diperlukan dalam proses metabolisme. Seperti pada kebanyakan hewan, manusia sendiri membutuhkan asam lemak berupa omega-3, yang didapatkan dari alga laut. Hal ini karena asam lemak omega-3 mempunyai peranan penting dalam pemenuhan nutrisi. Namun, manusia maupun hewan tidak dapat memproduksi asam lemak omega-3 dalam tubuh, atau dapat menghasilkan tetapi dalam jumlah yang tidak mampu mencukupi kebutuhan untuk metabolisme. PUFA dan HUFA memiliki fungsi yang sangat penting dalam metabolisme manusia. Asam lemak ini sangat penting untuk tahap awal perkembangan manusia dan berkontribusi terhadap pencegahan penyakit kardiovaskular serta obesitas dan penyakit terkait dengan meningkatkan metabolisme lipid dan glukosa, serta memiliki efek perlindungan terhadap kanker dan proses inflamasi. Oleh karena itu, penting untuk mengonsumsi asam lemak tersebut dalam jumlah yang tepat, dan menjaga pola makan seimbang dalam hal asupan asam lemak. Pentingnya rasio asam lemak ω -6/ ω -3 dalam pola makan manusia telah dinyatakan relevan selama beberapa tahun terakhir, hal ini karena terdapat hubungan ketidakseimbangan rasio ini dengan munculnya berbagai penyakit

kardiovaskular, inflamasi, auto imun, atau bersifat karsinogenik, serta obesitas dan morbiditas terkait. Nilai optimal untuk konsumsi harian asam lemak omega-3 telah dibahas oleh banyak organisasi kesehatan di seluruh dunia yang, meskipun jumlah yang disarankan agak berbeda, secara keseluruhan rekomendasi konsumsi gabungan EPA dan DHA sebesar 250–500 mg per hari untuk orang dewasa yang berada dalam kondisi sehat.

Pada penelitian mengenai profil nutrisi rumput laut yang dapat dikonsumsi yakni *Gracilaria edulis*, *Ulva lactuca*, dan *Sargassum* sp [14], dilakukan penelitian untuk menentukan perkiraan komposisi profil asam lemak dengan tujuan meningkatkan informasi untuk mengonsumsi rumput laut sebagai suplemen nutrisi. Rumput laut merah (*Gracilaria edulis*) diambil dan dibersihkan dengan air laut untuk menghilangkan partikel asing, pasir, dan epifit. Selanjutnya, rumput laut dibersihkan secara menyeluruh menggunakan air minum di laboratorium dan dikeringkan di bawah naungan selama 2-3 hari. Setelah dikeringkan, rumput laut tersebut dijadikan bubuk dan dikemas secara vakum. Serta, disimpan pada suhu kamar. Analisis asam lemak dilaksanakan dengan menggunakan metode kromatografi yaitu kromatografi gas. Penelitian memperoleh komposisi nutrisi lemak pada *Gracilaria edulis* adalah sebanyak $0,93 \pm 0,00\%$ (%berat kering) dengan *total dietary fibre* (TDF) adalah sebesar $63,175 \pm 0,46\%$. Hasil TDF *Gracilaria edulis* menunjukkan hasil yang paling tinggi dibandingkan dengan TDF pada *Ulva lactuca* dan *Sargassum* sp. Perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) dalam kandungan serat makanan diamati di antara tiga rumput laut yang berbeda. Serat makanan atau *dietary fiber* telah dikonsumsi karena khasiatnya yang bermanfaat bagi kesehatan sebagai pencegahan penyakit kardiovaskular, diabetes, pencegahan masalah sembelit serta kanker usus besar. Analisis asam lemak yang dilakukan pada penelitian menunjukkan bahwa kandungan SFA, MUFA, dan PUFA adalah sebesar 69,20%, 17,33%, dan 11,52% dari total asam lemak. Total asam lemak yang didapatkan adalah sebesar 98,05%. Studi menunjukkan asam palmitat (C16:0) merupakan *Saturated Fatty Acid* (SFA) yang paling dominan pada sampel rumput laut yang dianalisis. Teridentifikasi pula SFA berupa asam miristat (C14:0) dan asam stearat (C18:0). Asam oleat merupakan *Monounsaturated Fatty Acid* (MUFA) yang paling dominan. Dalam analisis asam lemak diketahui bahwa rumput laut memiliki asam lemak esensial berupa asam linoleat (C18:2, ω -6) dan asam α -linoleat. Namun, pada penelitian yang dilakukan diperoleh sejumlah kecil ω -3 *Polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA) yakni asam *docosahexaenoic* (DHA; C22:6) sementara untuk asam eikosapentanoat (20:5) pada penelitian ini hanya ditemukan pada *Sargassum* sp.

Suatu studi biokimia, mikronutrien, dan sifat fisikokimia rumput laut merah *Gracilaria corticata* dan *Gracilaria edulis* (Rosemary dkk., 2019)[12]. Sehubungan dengan profil asam lemak, kandungan asam lemak total yang dinyatakan dalam gram *Fatty Acid Methyl Ester* (FAME) / 100 gram lemak total pada *Gracilaria corticata* dan *Gracilaria edulis* adalah sebesar $5,49 \pm 0,30$ g/100 g dan $3,92 \pm 0,13$ g/100 g masing-masing. SFA utama yang ditemukan pada *Gracilaria corticata* dan *Gracilaria edulis* adalah asam palmitat (C16:0), asam margarat (C17:0), dan asam stearat (C18:0). Sementara itu, untuk PUFA utama yang ditemukan adalah asam linoleat (C18:2n-6), asam α -linolenat (C18:3n-3), asam stearidonat (C18:4n-3) dan DHA

(C22:6n-3) ditemukan pada *Gracilaria corticata* dan *Gracilaria edulis*. Sedangkan, MUFA yang ditemukan dalam kedua rumput laut ini hanya asam oleat yang terdeteksi dalam jumlah yang relevan pada *Gracilaria corticata* dan *Gracilaria edulis*. Asam palmitat, stearat, α -linolenat ditemukan dalam jumlah yang lebih tinggi pada *G. corticata* dibandingkan pada *G. edulis*. Secara keseluruhan, di *G. corticata*, SFA adalah sebesar 49,4% dari total asam lemak, MUFA sebesar 3,3% dan PUFA sebesar 47,3%, sedangkan kandungan asam lemak pada *G. edulis* berupa SFA, MUFA, dan PUFA adalah sebesar 43,9%, 27%, dan 29% dari total asam lemak. Berkaitan dengan komposisi asam lemak, rumput laut seringkali berbeda dari tanaman terestrial dimana rumput laut memiliki proporsi PUFA yang lebih tinggi dibandingkan sayuran terestrial. Rumput laut merah sangat kaya akan SFA dan PUFA yang memiliki aplikasi nutrisi yang menyebabkan penggunaannya secara luas dalam aplikasi makanan, pakan, kosmetik, bioteknologi dan farmasi. Penelitian tersebut mengungkapkan bahwa *Gracilaria corticata* dan *Gracilaria edulis* kaya akan SFA dan terutama PUFA. Asam lemak PUFA ini memberikan manfaat kesehatan, salah satunya adalah omega-3 seperti eikosapentanoat (EPA) serta DHA. Kandungan omega-3 (EPA dan DHA) ini bervariasi pada spesies rumput laut (*Gracilaria* sp.) Dalam penelitian ini tidak ditemukan adanya EPA pada rumput laut yang diuji. Keberadaan asam lemak omega-3 tidak konstan karena kandungannya lebih banyak ada dalam *Gracilaria gracilaris*, dan sedikit ditemukan pada *Gracilaria changii* atau *Gracilaria edulis*.

Penyakit Kardiovaskular

Sistem kardiovaskular merupakan suatu sistem yang berperan penting di dalam tubuh manusia. Jika sistem kardiovaskular terganggu maka akan terjadi masalah di seluruh tubuh seperti kurangnya pasokan oksigen dan darah dalam tubuh. Penyakit kardiovaskular merupakan gangguan terkait fungsi jantung serta pembuluh darah. Gangguan kardiovaskular yang umum adalah serangan jantung (penyakit jantung koroner) dan stroke [10]. Menurut data Survei Kesehatan (Riskesdas atau Riset Kesehatan Dasar) tahun 2018, jumlah masyarakat yang menderita penyakit jantung dan pembuluh darah meningkat tiap tahunnya. Di Indonesia sendiri, dari 1000 orang hanya 15 individu saja atau diperkirakan sebanyak 2.784.064 menderita penyakit jantung. Diduga di seluruh dunia pun, kematian utama disebabkan oleh penyakit kardiovaskular yakni sebesar 36% dari semua kematian [18].

Aterosklerosis adalah proses patologis utama penyakit yang terjadi dalam sistem kardiovaskular. Awal dari proses ini ialah terjadinya kerusakan endotel yang disebabkan oleh kebiasaan merokok, riwayat penyakit hipertensi yang tidak dapat dikendalikan, dislipidemia, dan diabetes melitus. Proses patologis ini semakin diperparah dengan keadaan lain seperti peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi, yakni *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), interferon gamma (IFN- γ), serta interleukin-1 (IL-1). Oksidasi LDL adalah tahapan yang berperan dalam proses aterosklerosis. Oksidasi LDL ini dapat memicu pembentukan bercak lemak (*fatty streak*) sehingga menyebabkan perubahan imunologis dan inflamasi yang merupakan penyebab kerusakan lebih lanjut dari endotel [10].

Mekanisme Asam Lemak Omega-3 dalam Menurunkan Risiko Terjadinya Penyakit Kardiovaskular

Asam lemak ω -3 memberikan efek proteksi pada sistem kardiovaskular atau disebut kardioprotektif melalui beberapa mekanisme. Mekanisme ini termasuk dengan menurunkan tingkat trigliserida, mengurangi kolesterol, menurunkan tekanan darah, mencegah terjadinya penggumpalan platelet, memiliki efek anti-peradangan, serta meningkatkan aliran darah. Mekanisme kardioprotektif dengan penurunan kadar kolesterol dalam tubuh terjadi melalui penurunan *regucalcin*, yang mengatur kalsium intraseluler dan memiliki peran penting dalam gangguan metabolik seperti diabetes dan dislipidemia. Asam lemak ω -3 juga berpengaruh pada regulasi tekanan darah dengan mengontrol *tonus vasomotor*, mengatur ekspresi natrium, dan meningkatkan produksi prostaglandin yang membantu mencegah terjadinya peningkatan tekanan darah (hipertensi). Selain itu, asam lemak omega-3 juga bekerja dengan menghambat kerja suatu enzim yakni *angiotensin converting enzyme* (ACE), menurunkan produksi angiotensin II, meningkatkan pembentukan *nitric oxide* (NO), dan mengurangi ekspresi *transforming growth factor* – β (TGF- β). Dalam perkembangan hipertrigliseridemia, Apolipoprotein CIII atau Apo CIII berperan utama dalam penghambatan lipoprotein lipase yang menyebabkan terjadinya penurunan hidrolisis trigliserida. APO CIII bekerja dengan menghambat pembentukan ikatan antara reseptor Apo B/E dengan lipoprotein trigliserida di hati. Penghambatan ikatan ini menyebabkan terjadinya penghambatan dalam pembuangan trigliserida dari hati. Maka dari itu, peningkatan konsumsi asam lemak ω -3 dapat menyebabkan penurunan kadar Apo CIII. Hal inilah yang menyebabkan penurunan kadar trigliserida dalam darah. Kombinasi EPA dan DHA terbukti dapat mengurangi kadar Apo C-III seperti yang diamati sebelumnya dengan EPA murni. Penurunan Apo C-III akan menurunkan kadar trigliserida melalui beberapa mekanisme, termasuk berkurangnya penghambatan lipoprotein lipase. Pemberian EPA juga menghambat aktivasi dan agregasi trombosit, yang bersamaan dengan penurunan jumlah rata-rata trombosit, dapat berkontribusi terhadap efek antitrombotik. Asam lemak ω -3 juga memiliki dampak pada metabolisme asam arakhidonat pada membran sel dan bersaing dengan enzim yang memfasilitasi pembentukan tromboksan, prostaglandin, dan leukotrien. Oleh karena itu, mengonsumsi makanan yang kaya akan asam lemak ω -3 dapat mengurangi kapasitas monosit, neutrofil, dan eosinofil dalam menciptakan mediator peradangan dari asam arakidonat, serta mengurangi kemampuan platelet dalam produksi tromboksan yang membantu dalam proses pembekuan darah [10], [19].

Mekanisme kerja EPA dalam menurunkan risiko penyakit kardiovaskular melibatkan berbagai jalur, termasuk efek anti-inflamasi, modulasi metabolisme lipid, dan peningkatan fungsi endotel. EPA memiliki efek anti-peradangan dan bisa mengatur produksi sitokin serta kemokin yang memicu peradangan. Peradangan yang berkelanjutan memegang peran kunci dalam proses terbentuknya dan kemajuan aterosklerosis. Dengan mengurangi tingkat peradangan, EPA dapat membantu mencegah terbentuknya plak aterosklerotik. Selanjutnya, EPA dapat memodulasi metabolisme lipid yakni dengan kemampuannya untuk mengatur metabolisme lipid dengan menghambat pembentukan trigliserida dan lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL) di hati.

Dengan mengurangi produksi VLDL, EPA secara tidak langsung dapat mengurangi tingkat kolesterol *low-density lipoprotein* (LDL-C), yang merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular. EPA juga dapat meningkatkan fungsi endotel yang merupakan suatu hal yang krusial dalam menjaga kesehatan pembuluh darah. Fungsi endotel yang tidak optimal ditandai dengan gangguan produksi *nitric oxide* (NO) dan peningkatan stres oksidatif, yang menyebabkan penyempitan pembuluh darah dan peradangan. EPA membantu meningkatkan ketersediaan *nitric oxide* (NO), memperbaiki vasodilatasi, dan mengurangi stres oksidatif, sehingga memperbaiki fungsi endotel. Secara keseluruhan, mekanisme ini berkontribusi pada efek kardioprotektif EPA dan potensinya dalam mengurangi risiko penyakit kardiovaskular [19].

Potensi Asam Eikosapentanoat (EPA) dalam menurunkan Risiko Penyakit Kardiovaskular

Menurut *American Heart Association* (AHA), suplementasi asam lemak omega-3 direkomendasikan sebagai nutrisi tambahan untuk mencegah penyakit kardiovaskular dan mengurangi kejadian penyakit ini. Asam lemak omega-3 membawa manfaat dalam pencegahan gangguan kardiovaskular, terutama penyakit jantung koroner. Asam lemak omega-3 diperoleh secara umum dari tanaman dan hewan laut [10]. Menurut suatu studi yang membahas mengenai mekanisme perlindungan kardiovaskular yang dihasilkan dari asam lemak omega-3 asam eikosapentanoat (EPA) [19] dijelaskan bahwa asam eikosapentanoat (EPA) memiliki sifat yang berbeda jika dibandingkan dengan asam lemak omega-3 lain seperti asam dokosaheksaenoat (DHA) dalam kaitannya dengan aktivitas proteksi kardiovaskular. Sifat struktural EPA memungkinkan EPA untuk menstabilkan membran sel, menghambat pembentukan domain kolesterol, dan *scavenge* spesies oksigen reaktif. EPA juga menghasilkan lipid bioaktif yang dapat mengurangi peradangan. Selain itu EPA juga memiliki efek kardioprotektif dan antitrombotik.

Disebutkan dalam studi tersebut perbedaan EPA dengan asam lemak omega-3 lainnya seperti DHA dalam hal perlindungan kardiovaskular adalah sifat struktural dan interaksinya dengan membran lipid. EPA memiliki panjang hidrokarbon yang lebih pendek dan ikatan rangkap yang jumlahnya lebih sedikit apabila dibandingkan dengan DHA. Perbedaan struktural ini memungkinkan EPA untuk masuk ke dalam partikel lipoprotein dan membran sel dalam konformasi yang diperluas, di mana ia dapat *scavenge* spesies oksigen reaktif atau *reactive oxygen species* (ROS) melalui stabilisasi resonansi konjugatif. Sebaliknya, DHA memiliki panjang rantai karbon yang lebih panjang dan ikatan rangkap tambahan, yang menyebabkan isomerisasi cepat dan peningkatan fluiditas membran daripada stabilitas. DHA berinteraksi dengan daerah gugus kepala fosfolipid membran sel sehingga menyebabkan gangguan pada inti membran hidrokarbon. Perbedaan konformasi antara EPA dan DHA mengakibatkan EPA dapat mempertahankan struktur membran yang lebih teratur, menghambat pembentukan domain kolesterol, dan meningkatkan stabilitas membran. Sedangkan DHA mengubah distribusi kolesterol normal dan bahkan dapat meningkatkan domain kolesterol membran dibandingkan dengan EPA. Selain itu, EPA menghasilkan lipid bioaktif yang dapat mengurangi peradangan di berbagai jaringan dan pembuluh darah. EPA dan metabolitnya membentuk metabolit

kardioprotektif dan antitrombotik, sedangkan asam lemak omega-3 lainnya seperti n6-FA (*Fatty Acid*) membentuk tromboksan A₂, yakni merupakan suatu aktivator trombosit yang berkontribusi terhadap aterosklerosis

Uji klinis telah menunjukkan bahwa suplementasi EPA, terutama bila dikombinasikan dengan terapi statin, dapat meningkatkan hasil dalam terapi pengobatan gangguan kardiovaskular. Secara keseluruhan, suplementasi EPA mungkin memiliki manfaat potensial bagi kesehatan jantung. Uji klinis yang dilakukan pada penelitian disebut dengan *REDUCE-IT* yang merupakan singkatan dari *Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial*. *REDUCE-IT* merupakan uji klinis (*clinical trial*) yang dilakukan untuk menyelidiki manfaat proteksi kardiovaskular dari asam eikosapentanoat (EPA) dosis tinggi pada pasien dengan kadar trigliserida tinggi. Uji *clinical trial* tersebut menunjukkan bahwa pengobatan dengan etil ester EPA yang sangat murni, yang disebut *Icosapent Ethyl*, memberikan pengurangan risiko kardiovaskular yang signifikan pada pasien dengan trigliserida di atas 100 mg/dL meskipun telah menjalani terapi statin. Kejadian iskemik pertama turun sebesar 25% ($P=0,00000001$) dan total kejadian iskemik (pertama dan selanjutnya) sebesar 31% ($P=0,000000004$), dengan manfaat yang konsisten di beberapa subkelompok yang telah ditentukan sebelumnya, termasuk pencegahan primer dan sekunder. Subkelompok yang telah ditentukan sebelumnya terdiri dari 3.146 pasien yang diacak di Amerika Serikat menunjukkan manfaat yang setidaknya sama kuatnya dengan populasi secara keseluruhan, dengan tingkat kematian 30% lebih rendah ($P=0,004$) pada mereka yang menerima etil icosapent secara acak. Percobaan ini menunjukkan penurunan angka kematian yang disebabkan oleh penyakit kardiovaskular, infark miokard, stroke, rawat inap karena angina tidak stabil, dan revaskularisasi koroner [19]–[21]. Selain efeknya dalam menurunkan kadar trigliserida, EPA juga memiliki sifat menstabilkan membran sel yang dapat menjelaskan, sebagian, penurunan yang signifikan pada kematian akibat penyakit kardiovaskular (pengurangan 20%), kematian jantung mendadak (pengurangan 31%), dan *cardiac arrest* (pengurangan 48%) [22]–[24].

Penelitian klinis *REDUCE-IT* yang dilakukan oleh Bhatt dan tim peneliti pada tahun 2019 melibatkan 8000 peserta dan berlangsung selama lima tahun. Tujuan dari *REDUCE-IT* adalah untuk menyelidiki efek *Icosapent Ethyl* sebagai terapi tambahan terhadap statin. Uji klinis ini dilakukan untuk menilai apakah gabungan *Icosapent Ethyl* dengan statin memberikan manfaat lebih besar dibandingkan dengan penggunaan statin tunggal dalam pencegahan penyakit kardiovaskular jangka panjang pada kelompok individu yang memiliki kondisi dislipidemia. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa *Icosapent Ethyl* mampu mengurangi angka kejadian penyakit kardiovaskular sebanyak 25%. Didapatkan pula hasil pada penelitian yang menyatakan bahwa *Icosapent Ethyl* juga menurunkan risiko kematian yang diakibatkan oleh penyakit kardiovaskular sebesar 26%, kemudian penurunan terhadap risiko serangan jantung dan stroke secara berturut-turut adalah sebesar 31% dan 28% [20].

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Le dkk., 2023 [25] dilakukan suatu studi yang bertujuan untuk mengevaluasi interaksi potensial antara EPA dan DHA pada *major adverse cardiovascular events* (MACE) jangka panjang. Asam lemak tak jenuh rantai ganda (PUFA)

umumnya digunakan untuk pencegahan penyakit kardiovaskular. Dosis tinggi asam eikosapentanoat (EPA) dilaporkan mengurangi efek samping kardiovaskular yang besar atau MACE (*major adverse cardiovascular events*); Namun, kombinasi EPA dan asam *docosahexaenoic* (DHA) dalam suplementasi belum terbukti melakukan hal tersebut. Penelitian dilakukan metode studi *cohort* yang terdiri atas 987 subjek yang dipilih secara acak serta terdaftar dalam *Inspire biobank registry* yang menjalani angiografi koroner. Selain itu, dalam penelitian digunakan *rapid throughput liquid chromatography-mass spectrometry* untuk melakukan kuantifikasi kadar EPA dan DHA plasma. Selain itu pada penelitian dilakukan pula pemeriksaan dampak EPA dan DHA yang disesuaikan (*adjusted hazard ratio*) maupun tidak disesuaikan (*unadjusted hazard ratio*), disesuaikan pula dengan penyakit penyerta, efek dari kombinasi antara EPA dengan DHA, dan rasio EPA/DHA pada *major adverse cardiovascular events* (MACE) jangka panjang (10 tahun) seperti pada semua kematian, infark miokard, stroke, dan pada pasien rawat inap karena gagal jantung.

Hasil yang diperoleh dalam penelitian menunjukkan rata-rata umur subjek adalah 61.5 ± 12.2 tahun, dengan persentase laki-laki sebesar 57%, menderita obesitas sebanyak 41%, dan sebanyak 42% menderita penyakit koroner. Pada 311 individu yang mengalami *major adverse cardiovascular events* (MACE) ditemukan kadar EPA yang rendah. Dalam penelitian, dilakukan pemeriksaan kejadian MACE dalam jangka waktu 10 tahun untuk EPA dan DHA. Ditunjukkan dalam analisis EPA, baik *unadjusted* maupun *adjusted* dengan DHA serta pada data *adjusted* dengan DHA dan karakteristik dasar ditemukan bahwa tingkat EPA yang lebih tinggi secara statistik dikaitkan dengan risiko MACE yang lebih rendah pada kuartil yang lebih tinggi (kedua-keempat) dibandingkan dengan kuartil terendah kuartil (pertama). *Unadjusted Hazard Ratio* (HR) untuk kejadian MACE jangka panjang (10 tahun) untuk kuartil tertinggi dan terendah EPA adalah HR= 0,48 (95% CI: 0,35; 0,58). *Adjusted* DHA mengubah HR menjadi 0,30 (CI: 0,19; 0,49), dan penyesuaian tambahan untuk perbedaan dasar mengubah HR menjadi 0,36 (CI: 0,22, 0,58). Sebaliknya, DHA yang tidak disesuaikan tidak memberikan prediksi yang signifikan terhadap angka kejadian MACE, tetapi penyesuaian EPA menghasilkan risiko MACE 1,81 kali lebih tinggi (CI: 1,14, 2,90) untuk Q4 dengan Q1. Namun setelah dilakukan penyesuaian *baseline*, risiko MACE tidak signifikan terhadap DHA (HR = 1,37; CI: 0,85, 2,20). Rasio EPA/DHA ≥ 1 menghasilkan tingkat MACE 10 tahun yang lebih rendah hasil (27% vs. 37%, nilai p yang disesuaikan = 0,013). Kesimpulan yang diperoleh dalam penelitian adalah tingkat EPA yang lebih tinggi berkaitan dengan penurunan risiko terjadinya *major adverse cardiovascular events* (MACE). Jika DHA dalam kadar lebih tinggi dikombinasikan dengan EPA maka DHA akan mengurangi manfaat dari EPA dan dikaitkan dengan risiko terjadinya MACE yang lebih tinggi karena EPA yang rendah.

Dalam REDUCE-IT, tingkat EPA pada pengobatan berkorelasi kuat dengan titik akhir MACE baik total maupun individual yang dilihat berdasarkan kadar trigliserida. Para peneliti yang melakukan uji klinis REDUCE-IT [21] berpendapat bahwa data percobaan memberikan penjelasan mekanis untuk pengurangan risiko di luar yang diprediksi oleh penurunan trigliserida yang diamati dengan suplementasi EPA. Dalam uji coba dengan *EVAPORATE trial* yang mirip

dengan uji klinis *REDUCE-IT* untuk memeriksa perkembangan penyakit jantung koroner aterosklerosis dengan *coronary computed tomographic angiography* pada 80 pasien dengan peningkatan trigliserida, yang menjalani terapi statin dan kemudian diacak untuk menjalani pengobatan dengan *icosapent ethyl* (EPA 4 g/hari) atau plasebo. Di dalam analisis dengan tujuan untuk mengobati, titik akhir utamanya telah dicapai, yakni adanya pengurangan plak dengan atenuasi rendah secara signifikan secara statistik pada kelompok perlakuan dengan kelompok plasebo ($-0,3 \pm 1,5$ dengan $0,9 \pm 1,7$ mm³; $p = 0,006$) [26]. Suatu studi yang dilakukan yang menilai suplementasi omega-3, baik EPA saja maupun campuran EPA dan DHA, pada penurunan risiko penyakit kardiovaskular dengan 13 uji coba *Randomized Placebo-Controlled Trials* (RCTs) menunjukkan hubungan terbalik antara dosis suplementasi dan tingkat sirkulasi EPA dengan DHA serta mortalitas dan kejadian kardiovaskular [27]. Dalam suatu meta analisis terhadap 38 uji coba yang melibatkan 149.051 peserta dewasa, penelitian mendapati bahwa asam lemak ω -3 berhubungan dengan pengurangan kejadian fatal kardiovaskular dan hasil gangguan kardiovaskular lainnya. Secara keseluruhan, uji coba dengan EPA menunjukkan penurunan relatif yang lebih besar pada hasil kardiovaskular dibandingkan dengan uji coba yang menggunakan kombinasi EPA+DHA, dengan adanya interaksi yang signifikan [28].

Penelitian yang melibatkan 218 subjek yang menderita penyakit jantung, yang secara acak diberikan dosis tinggi EPA dan DHA (3,36 g/hari) atau plasebo, menunjukkan bahwa mereka yang memiliki kadar n3-FA (asam lemak omega-3) dalam fosfolipid plasma minimal sebesar 4% mengalami perkembangan plak koroner yang lebih lambat dibandingkan dengan pasien penyakit jantung koroner lainnya. Perkembangan ini dipantau melalui angiografi tomografi komputer koroner. Penelitian klinis dengan dosis tinggi EPA (2-4 g/hari) juga memberikan pemahaman lebih lanjut tentang mekanisme dengan melihat perubahan berbagai biomarker pada pasien yang sedang menjalani pengobatan statin dan mengalami peningkatan trigliserida. Ini dapat berkontribusi pada pengurangan risiko kardiovaskular yang lebih lanjut, seperti yang terlihat dalam hasil *REDUCE-IT* [29]. Suatu studi menggunakan dosis tinggi EPA murni (4 g/hari) dilakukan untuk menilai perubahan karakteristik plak aterosklerotik pada pasien dengan aterosklerosis koroner yang sedang menjalani pengobatan statin. Pasien-pasien ini memiliki kadar trigliserida antara 135 hingga 499 mg/dL dan kadar LDL 40 hingga 115 mg/dL [30]. Menurut penelitian mengenai penurunan risiko penyakit kardiovaskular dengan menggunakan *icosapent ethyl* pada pasien hiperglikemia [20] ditunjukkan bahwa pada populasi pasien menderita dislipidemia yang memiliki risiko tinggi mengidap penyakit kardiovaskular, rekomendasi dosis pengonsumsiannya *icosapent ethyl* adalah sebesar 4 gram per hari

4. KESIMPULAN

Ganggang Merah (Rhodophyta) seperti *Gracilaria* sp memiliki potensi sebagai sumber asam lemak termasuk asam eikosapentanoat (EPA), yakni asam lemak omega-3 yang memiliki peran penting dalam pengobatan penyakit kardiovaskular. Penyakit kardiovaskular merupakan gangguan yang melibatkan fungsi jantung dan pembuluh darah. Data menyatakan bahwa asam lemak omega-3 yakni EPA dapat berperan sebagai suplemen nutrisi untuk

mencegah penyakit kardiovaskular. Uji klinis telah menunjukkan bahwa suplementasi EPA, terutama bila dikombinasikan dengan terapi statin, dapat meningkatkan hasil dalam terapi pengobatan gangguan kardiovaskular. Penelitian klinis dengan menggunakan *REDUCE-IT* menunjukkan *Icosapent Ethyl*, etil ester EPA yang sangat murni, dapat menurunkan angka kejadian penyakit kardiovaskular. Pada populasi pasien menderita dislipidemia yang memiliki risiko tinggi mengidap penyakit kardiovaskular, rekomendasi dosis pengonsumsi *icosapent ethyl* adalah sebesar 4 gram per hari. Saran yang penulis usulkan untuk penelitian selanjutnya ialah dilakukannya penelitian mengenai formulasi suplemen EPA yang berasal dari rumput laut *Gracilaria* sp. serta uji klinis suplemen tersebut untuk mengetahui efek suplemen EPA dalam menurunkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan apresiasi kepada penyelenggara Seminar dan Workshop WSNF 2023 atas kesempatan untuk menyusun *review* artikel ini. Rasa terima kasih juga penulis tujukan pada setiap pihak yang telah berkontribusi dalam penyusunan *review* artikel ini, sehingga *review* artikel ini dapat diselesaikan dengan baik. Penulis berharap artikel ini mampu memberikan informasi baru pada tiap pembaca.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] J. Cotas, A. Leandro, D. Pacheco, A. M. M. Gonçalves, and L. Pereira, “life A Comprehensive Review of the Nutraceutical and Therapeutic Applications of Red Seaweeds (Rhodophyta)”, doi: 10.3390/life10030019.
- [2] B. Tanna and A. Mishra, “Metabolites Unravel Nutraceutical Potential of Edible Seaweeds: An Emerging Source of Functional Food,” *Compr Rev Food Sci Food Saf*, vol. 17, no. 6, pp. 1613–1624, Nov. 2018, doi: 10.1111/1541-4337.12396.
- [3] C. Alves *et al.*, “From marine origin to therapeutics: The antitumor potential of marine algae-derived compounds,” *Front Pharmacol*, vol. 9, no. AUG, Aug. 2018, doi: 10.3389/FPHAR.2018.00777/FULL.
- [4] G. Lopes, C. Sousa, P. Valentão, and P. B. Andrade, “Sterols in Algae and Health,” *Bioactive Compounds from Marine Foods: Plant and Animal Sources*, pp. 173–191, Oct. 2013, doi: 10.1002/9781118412893.CH9.
- [5] “Manfaat Alga Merah (Rhodophyta) Sebagai Sumber Obat dari Bahan Alam | Amaranggana | Majalah Farmasetika.” Accessed: Aug. 29, 2023. [Online]. Available: <https://jurnal.unpad.ac.id/farmasetika/article/view/13203/6035>
- [6] I. Michalak and K. Chojnacka, “Algae as production systems of bioactive compounds,” *Eng Life Sci*, vol. 15, no. 2, pp. 160–176, Mar. 2015, doi: 10.1002/ELSC.201400191.
- [7] A. W. E. Galloway, K. H. Britton-Simmons, D. O. Duggins, P. W. Gabrielson, and M. T. Brett, “Fatty acid signatures differentiate marine macrophytes at ordinal and family ranks,” *J Phycol*, vol. 48, no. 4, pp. 956–965, Aug. 2012, doi: 10.1111/J.1529-8817.2012.01173.X.

- [8] J. H. Lee, J. H. O'Keefe, C. J. Lavie, R. Marchioli, and W. S. Harris, "Omega-3 fatty acids for cardioprotection," *Mayo Clin Proc*, vol. 83, no. 3, pp. 324–332, Mar. 2008, doi: 10.4065/83.3.324.
- [9] A. Leandro, L. Pereira, and A. M. M. Gonçalves, "marine drugs Diverse Applications of Marine Macroalgae", doi: 10.3390/md18010017.
- [10] G. Setiawan, M. Christiany Halim, R. Kota Bogor, R. Ciawi, K. Bogor, and J. Barat, "CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT Akreditasi PP IAI-2 SKP Pengaruh Asam Lemak Omega-3 terhadap Penyakit Kardiovaskular".
- [11] K. V. Ajayan, P. Shamna, D. S. Haritha, and C. C. Harilal, "Fatty acid profile and metal composition of seaweeds from three locations of the continental shelf of Kerala coast, India," *Reg Stud Mar Sci*, vol. 45, Jun. 2021, doi: 10.1016/J.RSMA.2021.101864.
- [12] T. Rosemary, A. Arulkumar, S. Paramasivam, A. Mondragon-Portocarrero, and J. M. Miranda, "Biochemical, Micronutrient and Physicochemical Properties of the Dried Red Seaweeds *Gracilaria edulis* and *Gracilaria corticata*," *Molecules*, vol. 24, no. 12, Jun. 2019, doi: 10.3390/MOLECULES24122225.
- [13] C. P. Rocha, D. Pacheco, J. Cotas, J. C. Marques, L. Pereira, and A. M. M. Gonçalves, "Seaweeds as valuable sources of essential fatty acids for human nutrition," *Int J Environ Res Public Health*, vol. 18, no. 9, May 2021, doi: 10.3390/IJERPH18094968.
- [14] J. Debbarna, B. Madhusudana Rao, L. Narasimha Murthy, S. Mathew, G. Venkateshwarlu, and C. N. Ravishankar, "Nutritional profiling of the edible seaweeds *Gracilaria edulis*, *Ulva lactuca* and *Sargassum* sp.," *Indian Journal of Fisheries*, vol. 63, no. 3, pp. 81–87, 2016, doi: 10.21077/IJF.2016.63.3.60073-11.
- [15] E. G. BLIGH and W. J. DYER, "A rapid method of total lipid extraction and purification," *Can J Biochem Physiol*, vol. 37, no. 8, pp. 911–917, 1959, doi: 10.1139/O59-099.
- [16] S. E. Fomenko *et al.*, "Lipid Composition, Content of Polyphenols, and Antiradical Activity in Some Representatives of Marine Algae," *Russian Journal of Plant Physiology*, vol. 66, no. 6, pp. 942–949, Nov. 2019, doi: 10.1134/S1021443719050054.
- [17] R. Ben Said, F. Mensi, H. Majdoub, A. Ben Said, B. Ben Said, and A. Bouraoui, "Effects of depth and initial fragment weights of *Gracilaria gracilis* on the growth, agar yield, quality, and biochemical composition," *J Appl Phycol*, vol. 30, no. 4, pp. 2499–2512, Aug. 2018, doi: 10.1007/S10811-018-1414-5/FIGURES/4.
- [18] J. P. Pane, L. Simorangkir, and P. I. S. B. Saragih, "Faktor-Faktor Risiko Penyakit Kardiovaskular Berbasis Masyarakat," *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, vol. 4, no. 4, pp. 1183–1192, Sep. 2022, doi: 10.37287/JPPP.V4I4.1218.
- [19] R. P. Mason, P. Libby, and D. L. Bhatt, "Emerging Mechanisms of Cardiovascular Protection for the Omega-3 Fatty Acid Eicosapentaenoic Acid," *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 40, no. 5, pp. 1135–1147, May 2020, doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313286/FORMAT/EPUB.

- [20] D. L. Bhatt *et al.*, “Effects of Icosapent Ethyl on Total Ischemic Events From REDUCE-IT,” 2019, doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.032.
- [21] D. L. Bhatt *et al.*, “REDUCE-IT USA,” *Circulation*, vol. 141, no. 5, pp. 367–375, Feb. 2020, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044440.
- [22] P. R. Lawler *et al.*, “Real-world risk of cardiovascular outcomes associated with hypertriglyceridaemia among individuals with atherosclerotic cardiovascular disease and potential eligibility for emerging therapies,” *Eur Heart J*, vol. 41, no. 1, pp. 86–94, Jan. 2020, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHZ767.
- [23] F. Picard *et al.*, “Generalizability of the REDUCE-IT Trial in Patients With Stable Coronary Artery Disease,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 73, no. 11, pp. 1362–1364, Mar. 2019, doi: 10.1016/J.JACC.2019.01.016.
- [24] O. P. Ganda, D. L. Bhatt, R. P. Mason, M. Miller, and W. E. Boden, “Unmet Need for Adjunctive Dyslipidemia Therapy in Hypertriglyceridemia Management,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 72, no. 3, pp. 330–343, Jul. 2018, doi: 10.1016/J.JACC.2018.04.061.
- [25] V. T. Le *et al.*, “Higher docosahexaenoic acid levels lower the protective impact of eicosapentaenoic acid on long-term major cardiovascular events,” *Front Cardiovasc Med*, vol. 10, p. 1229130, Aug. 2023, doi: 10.3389/FCVM.2023.1229130/BIBTEX.
- [26] M. J. Budoff *et al.*, “Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial,” *Eur Heart J*, vol. 41, no. 40, pp. 3925–3932, Oct. 2020, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHAA652.
- [27] Y. Hu, F. B. Hu, and J. A. E. Manson, “Marine Omega-3 Supplementation and Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials Involving 127 477 Participants,” *J Am Heart Assoc*, vol. 8, no. 19, Oct. 2019, doi: 10.1161/JAHA.119.013543.
- [28] S. U. Khan *et al.*, “Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis,” *EClinicalMedicine*, vol. 38, Aug. 2021, doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100997.
- [29] A. Alfaddagh, T. K. Elajami, M. Saleh, D. Mohebali, B. R. Bistrrian, and F. K. Welty, “An omega-3 fatty acid plasma index $\geq 4\%$ prevents progression of coronary artery plaque in patients with coronary artery disease on statin treatment,” *Atherosclerosis*, vol. 285, pp. 153–162, Jun. 2019, doi: 10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2019.04.213.
- [30] M. Budoff, J. Brent Muhlestein, V. T. Le, H. T. May, S. Roy, and J. R. Nelson, “Effect of Vascepa (icosapent ethyl) on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides (200–499 mg/dL) on statin therapy: Rationale and design of the EVAPORATE study,” *Clin Cardiol*, vol. 41, no. 1, pp. 13–19, Jan. 2018, doi: 10.1002/CLC.22856.